



Καταχωρείται και περιλαμβάνεται στα MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, Scopus, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, GFMER, CIRRIE, SCIRUS for Scientific Inf., EBSCOhost™, PsychINFO και στο Iatrotek

Οδηγίες προς τους συγγραφείς και το συνοδευτικό έντυπο είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα: <http://www.psychiatriki-journal.gr>

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση
της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας
Διονυσίου Αιγινήτου 17, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210-77 58 410, Fax: 210-77 09 044

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:
Γ. Κωνσταντακόπουλος

Μέλη:
Σ. Θεοδωροπούλου, Δ. Καραϊσκος, Μ. Μαργαρίτη,
Δ. Πλουμπιδής, Π. Φερεντίνος

Συνεργάτης:
Ι. Ζέρβας

Γραμματεία περιοδικού: Μ. Λουκίδη

Indexed and included in MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, Scopus, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, GFMER, CIRRIE, SCIRUS for Scientific Inf., EBSCOhost™, PsychINFO and in Iatrotek

Instructions to contributors and the submission form are available at the webpage <http://www.psychiatriki-journal.gr>

PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published
by the Hellenic Psychiatric Association
17, Dionisiou Eginitou str., 115 28 Athens
Tel.: +30-210-77 58 410, Fax: +30-210-77 09 044

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-in-Chief:
V. Kontaxakis

Associate Editor:
G. Konstantakopoulos

Members:
S. Theodoropoulou, D. Karaiskos, M. Margariti,
D. Ploumpidis, P. Ferentinos

Collaborator:
J. Zervas

Journal's secretariat: M. Loukidi

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 Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας:
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:
Διονυσίου Αιγινήτου 17, 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 of Hellenic Psychiatric Association:
Head: H. Gretsas
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:
17 Dionisiou Eginitou 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 Αδριανίου str. – GR-115 25 Athens
Tel. (+30)-210-67 14 340





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Δ. Πλουμπίδης
Αντιπρόεδρος: Γ. Αλεβιζόπουλος
Γεν. Γραμματέας: Χρ. Τσόπελας
Ταμίας: Λ. Μαρκάκη
Σύμβουλοι: Στ. Κρασανάκης
Β.Π. Μποζίκας
Χ. Τουλούμης

ΠΕΙΘΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Μέλη: Β. Αλεβιζός
Ι. Γκιουζέπας
Α. Σπυροπούλου

ΕΞΕΛΕΓΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μέλη: Β. Κονταξάκης
Ε. Σιούτη
Ν. Τζαβάρας

ΕΠΙΤΙΜΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Γ.Ν. Χριστοδούλου, †Α. Παράσχος,
Ν. Τζαβάρας, Ι. Γκιουζέπας

ΕΠΙΤΙΜΑ ΜΕΛΗ

†Σπ. Σκαρπαλέζος, †Ν. Ζαχαριάδης,
†Ι. Πιτταράς, Χ. Βαρουχάκης*

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. Στοφόρος
Γραμματέας: Α. Θωμάς
Ταμίας: Α. Οικονόμου

ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ & ΔΥΤΙΚΗΣ ΣΤΕΡΕΑΣ

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

ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

Πρόεδρος: Κ. Σωτηριάδου
Γραμματέας: Μ. Σκώκου
Ταμίας: Α. Κατριβάνου

ΜΕΓΑΛΗΣ ΒΡΕΤΤΑΝΙΑΣ

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

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΩΝ

Πρόεδρος: Θ. Κουτσομήτρος
Α' Γραμματέας: Ν. Παπαμιχαήλ
Β' Γραμματέας: Μ. Τζιαπούρας

ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΩΝ

Πρόεδρος: Αν. Κλειδωνόπουλος
Γραμματέας: Δ. Ευθυμίου
Ταμίας: Γ. Τσιναρίδης

HELLENIC PSYCHIATRIC ASSOCIATION

EXECUTIVE COUNCIL

Chairman: D. Ploumpidis
Vice-Chairman: G. Alevizopoulos
Secretary General: Ch. Tsopelas
Treasurer: L. Markaki
Consultants: St. Krasanakis
V.P. Bozikas
Ch. Touloumis

DISCIPLINARY COUNCIL

Members: V. Alevizos
J. Giouzepas
A. Spyropoulou

FINANCIAL CONTROL COMMITTEE

Members: V. Kontaxakis
Ir. Siouti
N. Tzavaras

HONORARY PRESIDENTS

G.N. Christodoulou, †A. Paraschos,
N. Tzavaras, J. Giouzepas

HONORARY MEMBERS

†S. Scarpalezos, †N. Zachariadis,
†I. Pittaras, Ch. Varouchakis*

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. Stoforos
Secretary: A. Thomas
Treasurer: A. Oikonomou

NORTHWESTERN GREECE

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

PELOPONNESE

Chairman: K. Sotiriadou
Secretary: M. Skokou
Treasurer: A. Katrivanou

GREAT BRITAIN

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

SECTOR OF YOUNG PSYCHIATRISTS

Chairman: Th. Koutsomitros
Secretary A': N. Papamichael
Secretary B': M. Tziapouras

UNION OF GREEK PSYCHIATRIC TRAINEES

Chairman: A. Kleidonopoulos
Secretary: D. Efthymiou
Treasurer: G. Tsinaridis



ΚΛΑΔΟΙ

ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

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

ΒΙΑΙΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

Πρόεδρος: Χ. Τσώπελας
Γραμματείς: Μ. Δημητράκα, Δ. Πέτσας

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

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

ΕΓΚΑΙΡΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ

Πρόεδρος: Ν. Στεφανής
Γραμματείς: Β.Π. Μποζίκας, Κ. Κόλλιας

ΙΔΙΩΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Α. Μαρκάκη
Γραμματείς: Φ. Μωρογιάννης, Π. Γκίκας

ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

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

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Α. Μιχοπούλου
Γραμματείς: Γ. Γαρυφαλλός, Μ. Οικονόμου

ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΑΣΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΨΥΧΙΑΤΡΟΥ

Πρόεδρος: Γ. Αλεβιζόπουλος
Γραμματείς: Μ. Σκονόρας, Γ. Καραμπουτάκης

ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑ ΒΙΟΥ

Πρόεδρος: Α. Πεχλιβανίδης
Γραμματείς: Δ. Παππά, Ε. Καλαντζή

ΟΥΣΙΟΞΕΑΡΤΗΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Ι. Διακογιάννης
Γραμματείς: Θ. Παπαρρηγόπουλος, Ελ. Μέλλος

ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ & ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Πρόεδρος: Ν. Γκούβας
Γραμματείς: Α. Δουζένης, Π. Φωτιάδης

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΠΡΟΣΩΠΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Α. Αθανασιάδης
Γραμματείς: Κ. Παπασταμάτης, Η. Μουρικός

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. Κρασανάκης
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: Στ. Κούλης
Γραμματείς: Κ. Εμμανουηλίδης, Α. Μαρκάκη

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: Α. Πεχλιβανίδης
Γραμματείς: Σ. Τουρνής, Ρ. Γουρνέλλη

ΨΥΧΟΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Ν. Δέγλερης
Γραμματείς: Α. Κόνστα, Θ. Βορβολάκος

ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΩΝ & ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Β.Π. Μποζίκας
Γραμματείς: Ι. Νηματούδης, Κ. Κόλλιας

ΨΥΧΟΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

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

ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

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

ΨΥΧΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

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

SECTIONS

SELF-DESTRUCTIVE BEHAVIORS

Chairman: K. Papolos
Secretaries: Th. Papaslanis, D. Karaiskos

VIOLENT BEHAVIORS

Chairman: Ch. Tsopelas
Secretaries: M. Dimitraka, D. Petsas

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

EARLY INTERVENTION IN PSYCHOSIS

Chairman: N. Stefanis
Secretaries: V.P. Bozikas, K. Kollias

PRIVATE PRACTICE PSYCHIATRY

Chairman: L. Markaki
Secretaries: F. Morogiannis, P. Gkikas

HISTORY OF PSYCHIATRY

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

PSYCHOPHARMACOLOGY

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

SOCIAL PSYCHIATRY

Chairman: A. Michopoulou
Secretaries: G. Garyfallos, M. Economou

ADVOCACY OF PSYCHIATRIC PRACTICE

Chairman: G. Alevizopoulos
Secretaries: M. Skondras, G. Karampoutakis

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS ACROSS THE LIFESPAN

Chairman: A. Pechlivanidis
Secretaries: D. Pappa, E. Kalantzi

SUBSTANCE ABUSE

Chairman: J. Diakoyiannis
Secretaries: Th. Paparrigopoulos, El. Mellous

CHILD PSYCHIATRY

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

INFORMATICS & INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN PSYCHIATRY

Chairman: N. Gouvas
Secretaries: A. Douzenis, P. Fotiadis

PREVENTIVE PSYCHIATRY

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

SEXUALITY AND INTERPERSONAL RELATIONSHIPS

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

MILITARY PSYCHIATRY

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

CONSULTATION-LIAISON PSYCHIATRY

& PSYCHOSOMATICS
Chairman: T. Hyphantis
Secretaries: A. Karkanias, 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. Komborozos

PSYCHIATRY & ETHICS

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

PSYCHIATRY & RELIGION

Chairman: S. Koulis
Secretaries: K. Emmanouilidis, L. Markaki

WOMEN'S MENTAL HEALTH &

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

FORENSIC PSYCHIATRY

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

PSYCHOTHERAPY

Chairman: A. Pechlivanidis
Secretaries: S. Tournis, R. Gournellis

PSYCHOGERIATRICS

Chairman: N. Degleris
Secretaries: A. Konsta, Th. Vorvolakos

PSYCHOMETRIC & NEUROPSYCHOLOGICAL MEASUREMENTS

Chairman: V.P. Bozikas
Secretaries: J. Nimatoudis, K. Kollias

PSYCHO-ONCOLOGY

Chairman: A. Karkanias
Secretaries: K. Papolos, M. Syngelakis

PSYCHOPATHOLOGY

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

PSYCHOPHYSIOLOGY

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



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ερευνητική εργασία

Η εφαρμογή του Ν 4509/2017 στο Τμήμα Ψυχιατροδικαστικής του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

Μ. Μαρκοπούλου, Κ. Ηλιού, Β. Καρακάση, Αθ. Δουζένης 13

Ανασκοπήσεις

Αντίξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες της παιδικής ηλικίας και σχιζοφρένεια

Ι. Κωστελέτος, Κ. Κόλλιας, Ν. Στεφανής..... 23

Το στίγμα της ψυχικής ασθένειας: Ιστορική αναδρομή και θεωρητική πλαισίωση

Μ. Οικονόμου, Α. Μπεχράκη, Μ. Χαρίτση..... 36

Ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί στην επιλόχεια κατάθλιψη

Γερ. Κωνσταντίνου, Α. Σπυροπούλου, Ι. Ζέρβας..... 47

Έχει θέση η διατροφή στη θεραπεία παιδιών με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού;

Μ. Γώγου, Γ. Κολιός 57

Ειδικά άρθρα

Ανάπτυξη και εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια στην Ελλάδα

Μ. Νυσταζάκη, Μ. Καρανικόλα, Β. Γκαρτζώνη, Α. Γεώργου, Στ. Τόλια, Χρ. Λιάπης, Μ. Ψωμιάδη, Γ. Αλεβιζόπουλος..... 70

Ευρωπαϊκή Κοινή Δράση: Φιλικές Κοινότητες προς την άνοια στην Ελλάδα, το πρόγραμμα «Αινείας»

Α. Πολίτης, Α. Μούγιας, Ι. Πετρούλια, Ι. Σμυρνή, Ι. Τούντας, Δ. Πλουμπίδης, Μ. Μαντζώρου, Ε. Κούκια, D. Kiosses, Χ. Παπαγεωργίου, Ομάδα εργασίας Φιλικών Κοινοτήτων για την Άνοια 82



PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association

CONTENTS

Research article

The implementation of the law 4509/2017 in the Forensic Department of the Psychiatric Hospital of Thessaloniki

M. Markopoulou, K. Iliou, V. Karakasi, Ath. Douzenis 13

Reviews

Childhood adverse traumatic experiences and schizophrenia

I. Kosteletos, K. Kollias, N. Stefanis..... 23

The stigma of mental illness: A historical overview and conceptual approaches

M. Economou, A. Bechraki, M. Charitsi 36

Immune-inflammatory and autoimmune mechanisms in postpartum depression

Ger. Konstantinou, A. Spyropoulou, I. Zervas 47

Is there place for nutrition in the treatment of children with autism spectrum disorder?

M. Gogou, G. Kolios 57

Special articles

Development and implementation of clozapine protocol in patients with schizophrenia in Greece

M. Nystazaki, M. Karanikola, V. Gartzoni, A. Georgou, St. Tolia, Chr. Liapis, M. Psomiadi, G. Alevizopoulos 70

European Join Action on Dementia: Dementia Friendly Communities in Greece (DFC), the project "Aeneas"

A. Politis, A. Mougias, I. Petroulia, I. Smyrni, I. Tountas, D. Ploumpidis, M. Mantzorou, E. Koukia, D. Kiosses, Ch. Papageorgiou, DFC Working group..... 82

Ερευνητική εργασία Research article

Η εφαρμογή του Ν 4509/2017 στο Τμήμα Ψυχοτροδικαστικής του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

Μ. Μαρκοπούλου,¹ Κ. Ηλιού,¹ Β. Καρακάση,² Αθ. Δουζένης³

¹Τμήμα Ψυχοτροδικαστικής, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Γεώργιος Παπανικολάου-Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Οργανική Μονάδα Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,

²Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

³Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιατρική Σχολή, ΠΓΝ «Αττικών», Αθήνα

Ψυχιατρική 2020, 31:13–22

Σύμφωνα με την αιτιολογική έκθεση του Ν 4509/2017 επιχειρείται σημαντική αλλαγή στο ισχύον θεσμικό πλαίσιο των άρθρων 69 και 70 ΠΚ με σκοπό την εξασφάλιση υψηλού επιπέδου θεραπείας για τους δράστες αξιόποινων πράξεων με ψυχικές ή διανοητικές διαταραχές. Διερευνήθηκε η έκβαση της εξέτασης στο δικαστήριο για την άρση, διατήρηση ή αντικατάσταση του μέτρου θεραπείας 47 ασθενών του Τμήματος Ψυχοτροδικαστικής ΨΝΘ σε εφαρμογή του νόμου και συγκρίθηκε με το προηγούμενο καθεστώς. Σε 22 περιπτώσεις διατάχθηκε άρση προκειμένου οι ασθενείς να εξέλθουν και να μεταβούν στην πατρική τους οικία ή σε Μονάδες Ψυχοκοινωνικής Αποκατάστασης. Στους 11 από αυτούς η συνεχιζόμενη παραμονή τους ήταν σε ευθεία παραβίαση του νόμου λόγω υπέρβασης του ανωτάτου ορίου, όπως οριζόταν από τη βαρύτητα του αδικήματος. Ωστόσο 7 ασθενείς παραμένουν εκουσίως στο Τμήμα, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλίνες σε επανενταξιακές δομές. 13 ασθενείς που έχουν διαπράξει ανθρωποκτονία/ες, παραμένουν με τη σύμφωνη γνώμη του ψυχιάτρου πέραν της δεκαετίας λόγω της βαρύτητας της νόσου ή της επικινδυνότητας. Η εισαγγελέας επόπτης έδωσε λύσεις σε πολλές περιπτώσεις και όρισε συνηγόρους για όλους τους ασθενείς, όπως προβλέπεται από τον νόμο. Οι δικαστικοί, ωστόσο, παραμένουν επιφυλακτικοί και είναι σαφής η τάση για εξάντληση των προβλεπομένων ορίων, παρά το γεγονός ότι οι φόβοι τους δεν επιβεβαιώνονται από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Συμπερασματικά, η εφαρμογή του Ν 4509/2017 επιχειρεί να αλλάξει το τοπίο για την ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών και επιτρέπει οραματισμούς για αποασυλοποίηση, αντιμετώπιση του στίγματος και εξατομικευμένη θεραπεία, παρά τις όποιες ασάφειες ή τα ενδεχόμενα προβλήματα που μπορεί να δημιουργηθούν. Όσο, όμως, η κυρίαρχη κοινωνική άποψη, όπως ακριβώς προβάλλεται και

από τα ΜΜΕ, αντιμετωπίζει τον ψυχικά ασθενή ως επικίνδυνο, οι οποίες θετικές αλλαγές γίνονται δύσκολα αποδεκτές. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη ψυχιατροδικαστικών υπηρεσιών για την αντιμετώπιση των ασθενών, οι οποίες δεν θα αντιμετωπίζουν μόνον την ψυχωτική συμπτωματολογία, αλλά και την αντικοινωνική και επιθετική συμπεριφορά γενικότερα.

Λέξεις ευρετηρίου: Νόμος, καταλογισμός, αδικοπραγούντες ασθενείς, δίκη, ψυχιατροδικαστική.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με την αιτιολογική έκθεση του Ν 4509/2017 επιχειρείται σημαντική αλλαγή στο ισχύον θεσμικό πλαίσιο του άρθρου 69 ΠΚ, που αφορούσε στη φύλαξη ακαταλόγιστων εγκληματιών σε δημόσιο θεραπευτικό κατάστημα για λόγους διαφύλαξης της δημόσιας ασφάλειας, και του άρθρου 70 ΠΚ, που αφορούσε στη διάρκεια της φύλαξης, η οποία συνεχιζόταν όσο χρόνο το επέβαλε η δημόσια ασφάλεια και ελεγχόταν κάθε τρία έτη από το δικαστήριο των πλημμελειοδικών στην περιφέρεια του οποίου εκτελείτο. Η αλλαγή στο νομικό πλαίσιο κρίθηκε αναγκαία, λόγω της αλλαγής των αντιλήψεων σχετικά με την αντιμετώπιση δραστών αξιόποινων πράξεων με ψυχικές ή διανοητικές διαταραχές. Έτσι διακηρυγμένος σκοπός του μέτρου θεραπείας είναι η εξασφάλιση υψηλού επιπέδου θεραπείας και η προστασία των θεμελιωδών αγαθών των δραστών, όπως και των τρίτων, σε αντίθεση με τα μέτρα ασφαλείας που αποσκοπούσαν κυρίως στην προφύλαξη της κοινωνίας από την επικίνδυνη συμπεριφορά του υφισταμένου το μέτρο.

Αναφορικά με τις συστάσεις των διεθνών οργανισμών, ο ΟΗΕ για τα ανθρώπινα δικαιώματα τονίζει πως το ποινικό δίκαιο και οι ποινικές διαδικασίες δεν εφαρμόζονται στους ψυχικά πάσχοντες όπως στον γενικό πληθυσμό, είτε διότι κρίνονται ότι δεν είναι σε θέση να καταθέσουν είτε διότι δεν έχουν καταλογισμό. Αυτή η αντιμετώπιση οδηγεί σύμφωνα με τον ΟΗΕ σε περιορισμό της ελευθερίας των προσώπων αυτών, συμπεριλαμβανομένης της εκτροπής τους από το σύστημα δικαιοσύνης στα συστήματα υγείας, δηλαδή του εγκλεισμού σε ψυχιατροδικαστικές δομές.¹

Από την άλλη ο ΠΟΥ² παροτρύνει την έγκαιρη εκτροπή (diversion) των ατόμων με ψυχικές παθήσεις προς το σύστημα υγείας, δεδομένου ότι οι φυλακές δεν προάγουν την υγεία, αλλά την ασφαλή κράτηση και τιμωρία. Ταυτόχρονα προτείνει τη βελτίωση

της πρόσβασης των φυλακισμένων στις κατάλληλες υπηρεσίες (ψυχικής) υγείας και φροντίδας, οι οποίες πρέπει να είναι τουλάχιστον ανάλογες με αυτές που παρέχονται στην κοινότητα.

Υλικό και μέθοδος

Διερευνήθηκε η έκβαση της εξέτασης στο δικαστήριο για την άρση, διατήρηση ή αντικατάσταση του μέτρου θεραπείας 47 ασθενών του Τμήματος Ψυχιατροδικαστικής ΨΝΘ σε εφαρμογή του νόμου, και συγκρίθηκε με το προηγούμενο καθεστώς.

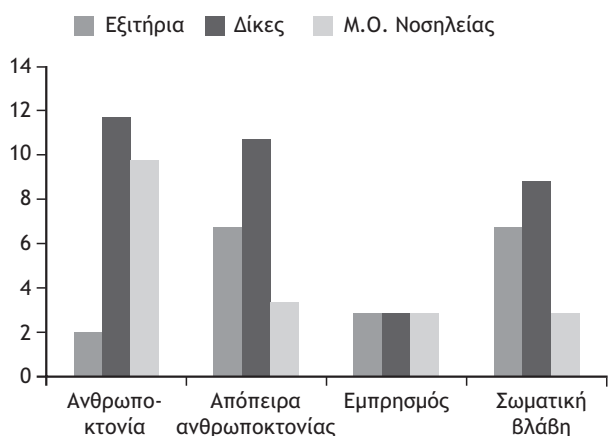
Το Τμήμα Ψυχιατροδικαστικής (παλαιότερα Τμήμα Ακαταλόγιστων ή απλώς Ακαταλόγιστα) ιδρύθηκε το 1988 με απόφαση του ΚεΣΥ στον χώρο του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης (ΨΝΘ), για την κάλυψη του πληθυσμού της Βόρειας Ελλάδας χωρίς να διαθέτει ειδική υποδομή ή εξειδικευμένο προσωπικό για τη νοσηλεία των εν λόγω ασθενών. Το τμήμα λειτουργεί με αποφάσεις των επιστημονικών και διοικητικών συμβουλίων με συνθήκες ανοικτής νοσηλείας, όπως και τα υπόλοιπα τμήματα του νοσοκομείου.

Νοσηλεύει ψυχικά ασθενείς που κρίθηκαν ακαταλόγιστοι, σύμφωνα με το άρθρο 34 του Ποινικού Κώδικα, που αφορά στη διατάραξη των πνευματικών λειτουργιών ή της συνείδησης και ορίζει ότι η πράξη δεν καταλογίζεται στον δράστη αν, όταν τη διέπραξε, λόγω νοσηρής διατάραξης των πνευματικών λειτουργιών ή διατάραξης της συνείδησης, δεν είχε την ικανότητα να αντιληφθεί το άδικο της πράξης του ή να ενεργήσει σύμφωνα με την αντίληψή του για το άδικο αυτό, και σύμφωνα με το άρθρο 69 ΠΚ, διατάχθηκε ο εγκλεισμός τους σε δημόσιο θεραπευτικό κατάστημα. Δύο μόνον ασθενείς νοσηλεύονται με τον ισχύοντα νόμο. Ο συνολικός αριθμός των περιστατικών που νοσηλεύονται στο τμήμα, κυμαίνεται την τελευταία δεκαετία από 50–60 περίπου και είναι το πολυπληθέστερο τμήμα του ΨΝΘ.

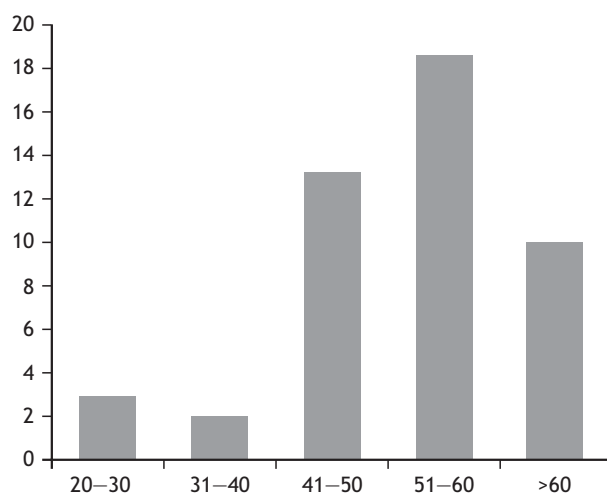
Παρόλο που στη συντριπτική τους πλειοψηφία οι ασθενείς πάσχουν από ψύχωση, φαίνεται πως ο χρόνος νοσηλείας καθορίζεται κυρίως από το αδίκημα και όχι από τη νόσο, όπως φαίνεται στην εικόνα 1,³ καταδεικνύοντας πως οι ασθενείς αντιμετωπίζονται από τη δικαιοσύνη ανάλογα με το έγκλημά τους και όχι ανάλογα με την πάθηση που τους οδήγησε εκεί.⁴

Αποτελέσματα

Σαράντα-επτά ασθενείς εξετάστηκαν στο δικαστήριο από τον Ιανουάριο 2018 μετά τη δημοσίευση του Ν 4509/2017. Αυτοί αποτελούν το σύνολο των ασθενών του τμήματος που είχαν συμπληρώσει ένα έτος νοσηλείας τουλάχιστον. Οι ηλικίες τους κυμαίνονται από 25 έως 80 ετών με διάμεση τιμή τα 53 έτη (βλ. εικόνα 2). Στο 78% (37/47) των περιπτώσεων τα αδικήματα που είχαν διαπράξει, ήταν βίαια και τα θύματά τους ήταν συχνότερα (περίπου 73%) μέλη της οικογένειας. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις τα αδικήματα αφορούσαν σε εμπρησμούς (5), κλοπές (3), φθορά ξένης περιουσίας (1), και παράνομη σπλοφορία (1). Στη συντριπτική πλειοψηφία έπασχαν από σχιζοφρένεια (38 ασθενείς, 80,8%). Οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με παραληρητική διαταραχή (4), διαταραχή προσωπικότητας με ψυχωτικά επεισόδια (3), νοητική υστέρηση (1), διαταραχές οφειλόμενες σε χρήση αλκοόλ (1).



Εικόνα 1. Ο αριθμός των εξιτηρίων, ο συνολικός αριθμός των δικών για άρση των μέτρων ασφαλείας και ο μέσος χρόνος νοσηλείας των εξερχομένων του τμήματος ψυχιατροδικαστικής από το 2007–2014.



Εικόνα 2. Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών του τμήματος ψυχιατροδικαστικής τον Φεβρουάριο 2019.

Για 25 ασθενείς οι αποφάσεις του Τριμελούς Πλημμελειοδικείου διατήρησαν τα μέτρα θεραπείας (53,2%), ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις οι ασθενείς μεταφέρθηκαν ή πρόκειται να μεταφερθούν σε καταλληλότερες επανενταξιακές δομές. Συγκεκριμένα 7 ασθενείς επέστρεψαν στην οικία τους υπό την εποπτεία της οικογένειάς τους, 4 μεταφέρθηκαν σε οικοτροφεία, δύο στη Μονάδα Επανεκπαίδευσης του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, ένας σε ιδιωτική κλινική και μία ασθενής σε ψυχογηριατρικό τμήμα. Επτά ασθενείς παραμένουν εκουσίως προκειμένου να μεταβούν σε Μονάδες Ψυχοκοινωνικής Αποκατάστασης.

Δεν φαίνεται να διαφέρει σημαντικά ο μέσος χρόνος νοσηλείας ανάλογα με το αδίκημα. Οι ασθενείς που διέπραξαν ανθρωποκτονία ή απόπειρα ανθρωποκτονίας, εξέρχονται μετά από 15,22 έτη νοσηλείας κατά μέσον όρο, ενώ για τα υπόλοιπα αδικήματα ο μέσος χρόνος νοσηλείας μέχρι την άρση του θεραπευτικού μέτρου υπολογίστηκε στα 14,84 έτη. Η μικρή αυτή διαφορά εξηγείται από το γεγονός ότι στη συντριπτική πλειοψηφία οι ασθενείς δεν εξέρχονταν μέχρι σήμερα όχι λόγω της βαρύτητας του αδικήματος, της επικινδυνότητας ή της νόσου, αλλά διότι δεν είχαν υποστηρικτικό περιβάλλον και δεν είχαν πρόσβαση σε επανενταξιακές δομές με το προηγούμενο νομικό καθεστώς, στη Θεσσαλονίκη τουλάχιστον.

Οι αποφάσεις των δύο περιστατικών που έχουν εισαχθεί στο τμήμα μετά την εφαρμογή του νόμου, παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Έτσι οι δύο αυτοί ασθε-

νείς που έχουν διαπράξει απόπειρα ανθρωποκτονίας, εισήχθησαν ο ένας για νοσηλεία τριών ετών και ο άλλος για νοσηλεία ως 5 έτη, δημιουργώντας απορίες σχετικά με την ερμηνεία του νόμου.

Σε δύο περιπτώσεις το Τριμελές Πλημμελειοδικείο διέταξε την παράταση της νοσηλείας πέραν των ανωτάτων ορίων, όπως οριζόταν από το αδίκημα (26 και 10 έτη νοσηλείας για εμπρησμό σε επίπεδο πλημμελήματος) και οι συνήγοροι άσκησαν εφέσεις, καθ' υποδείξη της εποπτεύουσας εισαγγελέως. Αυτονομία όταν οι εφέσεις εκδικάστηκαν, το δικαστήριο ήρε τα μέτρα θεραπείας, εφαρμόζοντας τον νόμο.

Με την εφαρμογή του νόμου έχουν αρθεί τα μέτρα θεραπείας λόγω υπέρβασης των ανωτάτων ορίων για 11 ασθενείς του τμήματος. Πρόκειται για ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 53,9 έτη (από 42 ετών ως και 72 ετών) με 14,8 έτη νοσηλείας κατά μέσον όρο (10 ως 27 έτη). Τα αδικήματα αφορούσαν σε κλοπές, εμπρησμούς, επικίνδυνη σωματική βλάβη, εξύβριση και διατάραξη οικογενειακής ειρήνης. Οι ασθενείς αυτοί παρέμεναν λόγω ανυπαρξίας συγγενικού περιβάλλοντος διαθέσιμου ή κατάλληλου, αλλά και λόγω απροθυμίας ή ανυπαρξίας επανενταξιακών δομών να τους αναλάβουν και ενώ είναι γνωστό πως η μακροχρόνια νοσηλεία για φύλαξη οδηγεί και στην απουσία θεραπευτικού στόχου πέραν της παραμονής στο τμήμα.⁵

Στο σύνολο 47 δικών σε 22 περιπτώσεις διατάχθηκε άρση των μέτρων θεραπείας, όπως προτάθηκε από τη θεραπευτική ομάδα του τμήματος. Μόνον σε 4 περιπτώσεις (όλες στην ίδια δικάσιμο από την ίδια έδρα, αντανακλώντας ενδεχομένως προσωπικές πεποιθήσεις και δισταγμούς) απορρίφθηκαν οι αιτήσεις, ωστόσο στις 2 από αυτές έγινε δεκτή η έφεση, όπως προαναφέρθηκε. Το σύνολο των εξιτηρίων ήταν 15, ενώ 7 μεταφέρθηκαν σε επανενταξιακές δομές και 1 σε ιδιωτική κλινική. Επτά ασθενείς επέστρεψαν στις οικογένειές τους, ενώ 8 μεταφέρθηκαν σε επανενταξιακές δομές. Επτά ασθενείς παραμένουν στο Τμήμα Ψυχιατροδικαστικής εκουσίως, μέχρι την ανεύρεση κατάλληλης διαθέσιμης κλίνης σε Μονάδα Ψυχοκοινωνικής Αποκατάστασης.

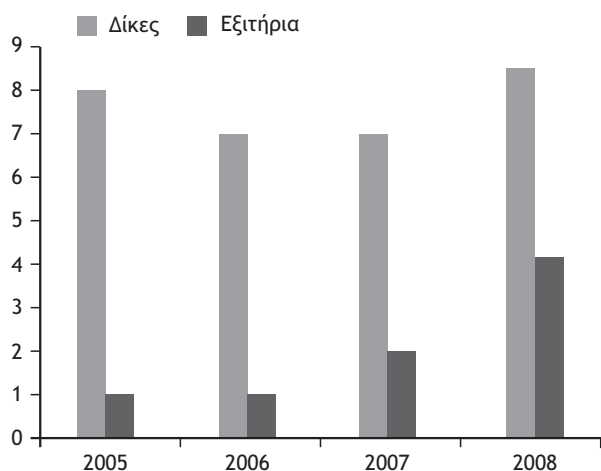
Σε όλες τις περιπτώσεις όπου η εισήγηση του ψυχιάτρου και της θεραπευτικής ομάδας ήταν υπέρ της διατήρησης του μέτρου, η εισήγηση έγινε δεκτή και οι ασθενείς παραμένουν νοσηλευόμενοι παρά την υπέρβαση της δεκαετίας σε εφαρμογή του άρθρου 2 παρ. 1, που ορίζει πως κατ' εξαίρεση είναι δυνατή η

παράταση του χρόνου διάρκειας του θεραπευτικού μέτρου πέραν των ανωτάτων χρονικών ορίων, εφόσον υφίσταται η σύμφωνη γνώμη του θεράποντος ψυχιάτρου του θεραπευόμενου και του επιστημονικού διευθυντή της μονάδας θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση όμως ορίζεται πως ο συνολικός χρόνος διάρκειας του θεραπευτικού μέτρου δεν μπορεί να υπερβαίνει τη χρονική διάρκεια του ανωτάτου ορίου της ποινής που προβλέπεται στον νόμο για την πράξη που τέλεσε ο θεραπευόμενος. Πρόκειται για 13 ασθενείς με ανθεκτική ψύχωση, οι οποίοι έχουν διαπράξει ανθρωποκτονία/ες και δεν κρίθηκε προς το συμφέρον της υγείας τους η έξοδός τους από το Τμήμα Ψυχιατροδικαστικής. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας υπολογίστηκε στα 19,4 έτη (14 ως 27). Στην πλειοψηφία (11/13) η απόφαση αυτή ήταν σύμφωνη και με την επιθυμία των ίδιων των ασθενών.

Έξι ασθενείς με ψύχωση που διέπραξαν ανθρωποκτονία ή απόπειρα ανθρωποκτονίας, εξήλθαν με νοσηλεία άνω των 10 ετών (10, 11, 19, 22, 23 και 31 έτη νοσηλείας). Οι 4 από αυτούς μεταφέρθηκαν σε οικοτροφεία, ενώ ο νεότερος επέστρεψε στην πατρική του οικογένεια. Μία ασθενής εξήλθε από το τμήμα προκειμένου να νοσηλευθεί εκουσίως (με άρση του μέτρου) σε χρόνιο ψυχογηριατρικό τμήμα του νοσοκομείου ως καταλληλότερη δομή. Στη μοναδική περίπτωση με ανθρωποκτονία στο ιστορικό όπου προτάθηκε άρση και μεταφορά σε οικοτροφείο με νοσηλεία μικρότερη των 10 ετών (9 έτη), η πρόταση απορρίφθηκε. Είναι σαφής η διάκριση από την πλευρά των δικαστών ανάλογα αν πρόκειται πριν ή μετά τη συμπλήρωση της δεκαετίας και η τάση για εξάντληση των ορίων. Σε όλες τις περιπτώσεις με νοσηλείες άνω της δεκαετίας όπου δεν υπήρχε η σύμφωνη γνώμη των θεραπόντων, το δικαστήριο υποχρεώθηκε να άρει το θεραπευτικό μέτρο είτε πρωτοδίκως είτε στο εφετείο.

Συζήτηση

Είναι συνηθισμένη η εκδήλωση μεγάλης επιφυλακτικότητας εκ μέρους των δικαστών απέναντι στον ψυχίατρο και την ψυχιατρική πραγματογνωμοσύνη, με αποτέλεσμα ο αποδεικτικός της ρόλος στην ποινική δίκη να εξακολουθεί να είναι σημαντικά υποβαθμισμένος (εικόνα 3). Αυτό όμως που έχει σημασία είναι το γεγονός ότι, όπως σημειώνει και ο Κοσμάτος Κ,⁶ σε πολλές περιπτώσεις απορρίψεων της αίτησης για απόλυση η αιτιολογία είναι τυπική, δηλαδή η απόφαση δεν βα-



Εικόνα 3. Ο αριθμός των δικών για άρση των μέτρων ασφαλείας κάθε έτος και ο αντίστοιχος αριθμός των εξιτηρίων τη χρονική περίοδο 2005–2008.

σίζεται σε πραγματικά περιστατικά ή επαναλαμβάνει μόνον τα στοιχεία του νόμου, χωρίς ουσιαστικά να τεκμηριώνει την απόρριψη.

Έχει βεβαίως επισημανθεί στο παρελθόν από τον Σκαραγκά Δ⁷ ότι όταν απορρίπτεται από το δικαστήριο η αίτηση για απόλυση του ακαταλόγιστου παραβάτη, για τον οποίο η ψυχιατρική γνωμάτευση του πραγματογνώμονα ψυχιάτρου βεβαιώνει ότι δεν χρήζει περαιτέρω νοσηλείας και δεν είναι πλέον επικίνδυνος για τη δημόσια ασφάλεια, δημιουργούνται προβληματισμοί και απορίες στον ακαταλόγιστο ασθενή/παραβάτη ως προς τη φύση και τον σκοπό της κύρωσης που υφίσταται.

Συνθήκες νοσηλείας

Θεμελιώδες σε κάθε περίπτωση ήταν και είναι να απαντηθεί το ερώτημα τι χρειάζεται, τι αρμόζει σε κάθε περίπτωση. Δεδομένου ότι υπάρχουν ειδικές ομάδες ασθενών (ηλικιωμένοι, ασθενείς με άνοια ή νοητική υστέρηση, ασθενείς με υψηλή επικινδυνότητα, εξαρτημένοι κ.λπ.), υπάρχει η ανάγκη για εξατομικευμένη παρέμβαση. Όσον αφορά στη Βόρεια Ελλάδα, το σύνολο των ακαταλόγιστων ψυχιατρικών ασθενών νοσηλεύονταν και νοσηλεύεται στο Τμήμα Ψυχιατροδικαστικής ΨΝΘ, ανεξάρτητα από την πάθηση, την επικινδυνότητα, το φύλο ή την ηλικία.

Σε εφαρμογή του Ν 4509/2017, ο οποίος προβλέπει στο άρθρο 16 παρ. 1 και στο άρθρο 10 παρ. 1 νόμιμες πια άδειες και εξόδους ως θεραπευτικά μέσα, εφόσον δεν τίθεται σε κίνδυνο η ζωή ή η σωματική

ακεραιότητα άλλων ή και του ίδιου του θεραπευόμενου, προγραμματίστηκαν και πραγματοποιήθηκαν οργανωμένες έξοδοι. Οι άδειες άλλωστε προβλέπονταν με την ερμηνεία του νόμου από τον Φυτράκη Ε,⁸ από σχετικές γνωμοδοτήσεις της ΕΨΕ,⁹ αλλά και σαν ιατρική θεραπευτική πράξη από τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (Ν 3418/2005) στο άρθρο 1 παρ. 1, όπου ορίζεται πως η χορήγηση άδειας από ψυχίατρο, σε άτομο που νοσηλεύεται σε δημόσιο ψυχιατρείο, συνιστά ιατρική πράξη και εφόσον εντάσσεται σε συγκεκριμένο θεραπευτικό πλάνο, κρίνεται δηλαδή από τον θεράποντα ψυχίατρο ως ενδεδειγμένο για τον συγκεκριμένο ασθενή μέτρο, εντάσσεται στην προστατευόμενη από το άρθρο 3 § 1 ΚΙΔ επιστημονική και συνειδησιακή ελευθερία την οποία απολαύει ο ιατρός. Οι ασθενείς στις οργανωμένες εξόδους συνοδεύονται από προσωπικό του τμήματος σε αναλογία περίπου 1:3.

Δόθηκαν επιπλέον θεραπευτικές άδειες σε σταθεροποιημένους ασθενείς που διέμεναν είτε εντός είτε εκτός του νομού Θεσσαλονίκης, για χρονικά διαστήματα από λίγες ώρες ως και 20 ημέρες. Οι ασθενείς αυτοί εξέρχονταν συνήθως συνοδεία συγγενικού τους προσώπου και ενημερωνόταν η εισαγγελία σχετικά με τη διάρκεια της και τον τόπο παραμονής των ασθενών.

Είναι φανερό επίσης από όσα έχουν προαναφερθεί, πως οι ασθενείς νοσηλεύονται για μακρά χρονικά διαστήματα χωρίς να το επιβάλλει η πάθηση ή η επικινδυνότητά τους. Αντί της αναγκαστικής τους νοσηλείας, όμως, όπως και προβλέπεται από τον Ν 4509/2017, θα μπορούσε να προτείνεται η αναγκαστική παρακολούθησή τους από το νοσοκομείο ή τα κέντρα ψυχικής υγείας της περιοχής τους.¹⁰ Συγκεκριμένα ο Ν 4509/2017 στο Άρθρο 1, παρ. 3, ορίζει πως κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα είναι η νοσηλεία σε ειδικό τμήμα δημόσιου ψυχιατρικού ή γενικού νοσοκομείου, η νοσηλεία σε ψυχιατρικό τμήμα δημόσιου ψυχιατρικού ή γενικού νοσοκομείου και η υποχρεωτική θεραπεία και ψυχιατρική παρακολούθηση κατά τακτά χρονικά διαστήματα σε κατάλληλη εξωνοσοκομειακή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ή εξωτερικά ιατρεία δημόσιου ψυχιατρικού ή γενικού νοσοκομείου. Η ακούσια εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μείωση των υποτροπών και της παραβατικής συμπεριφοράς. Σημαντική θα ήταν με αυτόν τον τρόπο και η στήριξη

της ίδιας της οικογένειας του ασθενούς, που θα ένιωθε πως υπάρχει στην περιοχή ψυχιατρική υπηρεσία όπου μπορούν να απευθυνθούν άμεσα.

Η συνεχιζόμενη παρακολούθηση των ασθενών που έχουν εξέλθει και διαμένουν εντός του Νομού Θεσσαλονίκης ή στους όμορους νομούς, πραγματοποιείται από τον Ιανουάριο 2015 στο Εξωτερικό Ιατρείο Ψυχιατροδικαστικής ΨΝΘ. Η θεραπευτική ομάδα αποτελείται από ψυχίατρο, νοσηλεύτρια, ψυχολόγο, εργοθεραπευτή και κοινωνική λειτουργό και έχει ως στόχο την κάλυψη των αναγκών του ασθενούς και της οικογένειάς του σε πολλαπλά επίπεδα. Αυτή τη στιγμή στο συγκεκριμένο ιατρείο παρακολουθούνται περίπου 25 περιστατικά σε μηνιαία συνήθως βάση. Πρόκειται για ασθενείς με ψυχιατρική νόσο και ιστορικό παραβατικότητας και συνήθως βρίσκονται σε αντιψυχωτική ενέσιμη αγωγή μακράς διάρκειας δράσης.

Ποια είναι όμως η φιλοσοφία του σύγχρονου νόμου: να μη λησμονιούνται μέσα στα ιδρύματα οι ασθενείς. Γιατί ξεχνιόντουσαν όμως μέχρι σήμερα και από ποιους; Από τους γιατρούς; Από τους δικαστικούς; Από τις οικογένειες;

Μέχρι σήμερα οι ψυχίατροι του Τμήματος Ψυχιατροδικαστικής καταθέταμε αιτήσεις για αποχαρκτηρισμό των ασθενών που είχαν κριθεί ακαταλόγιστοι, όταν πληρούνταν οι προϋποθέσεις για εξιτήριο, δηλαδή είχε επιτευχθεί η ύφεση, η επαρκής εναισθησία, η καλή συνεργασία με τον ασθενή και την οικογένειά του και είχε εξασφαλιστεί η μετάβαση στην οικία ή σε οικοτροφείο κατάλληλο. Όταν η απόφαση ήταν θετική, ξεκινούσε μια νέα περίοδος εκούσιας θεραπείας βασισμένη στην εμπιστοσύνη και τη συνεργασία. Όταν η απόφαση ήταν απορριπτική, προσπαθούσε το προσωπικό να αναπλαισιώσει την εμπειρία, θέτοντας νέους στόχους, σιωπηλά ευχόμενο για μια επικιέστερη (ή δικαιότερη) έδρα στο μέλλον.

Με τον Ν 4509/2017 βρεθήκαμε να παρευρισκόμαστε με έναν τρόπο αναγκαστικό στις δικαστικές αίθουσες με ασθενείς που δεν ήταν έτοιμοι να εξέλθουν, άλλους που δεν επιθυμούσαν να εξέλθουν και άλλους που δεν επιθυμούσαν καν να παρευρίσκονται. Οι τελευταίοι τελικά δεν αναγκάζονταν να εμφανιστούν και να αντεπεξέλθουν στη δοκιμασία, αφού προσκομιζόταν γνωμάτευση ότι δεν δύνανται να παρευρεθούν λόγω της ψυχικής τους κατάστασης. Να σημειωθεί πως οι ασθενείς μεταφέρονται στο δικαστικό μέγαρο με ασθενοφόρο, συνοδεία περιπολικού.

Σήμερα επικρατεί στους ασθενείς του τμήματος μια σύγχυση. Το αόριστο του χρόνου νοσηλείας μετέθετε στο μέλλον, με έναν τρόπο άλλοτε απελπιστικό και άλλοτε ανακουφιστικό, το εξιτήριο και το στρες της αντιμετώπισης της πραγματικής ζωής έξω από το (καλώς νοούμενο) άσυλο. Οι νέες εισαγωγές λαμβάνουν ουσιαστικά δύο μηνύματα: πληροφορούνται από το προσωπικό για τα δικαιώματά τους και τα χρονικά όρια του μέτρου θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παρ. 1, όπου διευκρινίζεται πως στην απόφαση που διατάσσει το θεραπευτικό μέτρο, ορίζεται ο μέγιστος χρόνος της διάρκειάς του, ο οποίος δεν μπορεί να υπερβαίνει τα δύο (2) έτη για τα πλημμελήματα και τα πέντε (5) έτη για τα κακούργηματα, και ταυτόχρονα ενημερώνονται από τους παλαιότερους για την πολύχρονη νοσηλεία τους που συχνά ξεπερνά τα 20 έτη. Κατ' εξαίρεση βέβαια είναι δυνατή η παράταση του χρόνου διάρκειας του θεραπευτικού μέτρου πέραν των ανωτάτων χρονικών ορίων, εφόσον για την ανάγκη παράτασης του χρόνου διάρκειας του μέτρου υφίσταται η σύμφωνη γνώμη του θεράποντος ψυχιάτρου του θεραπευόμενου και του επιστημονικού διευθυντή της μονάδας θεραπείας. Ο συνολικός χρόνος διάρκειας του θεραπευτικού μέτρου δεν μπορεί όμως ποτέ να υπερβαίνει τη χρονική διάρκεια του ανωτάτου ορίου της ποινής που προβλέπεται στον νόμο για την πράξη που τέλεσε ο θεραπευόμενος. Οι ασθενείς επίσης ενημερώνονται για τη θέση της γνωμάτευσης του ψυχιάτρου στο δικαστήριο μέχρι το ανώτατο όριο της αναλογούσας ποινής ή την τετραετία (για τα πλημμελήματα)/δεκαετία (για τα κακούργηματα), όποιο έρθει νωρίτερα, η οποία δεν επιφέρει καμία εγγύηση για το επιθυμητό αποτέλεσμα, καθώς δεν δεσμεύει την έδρα για την απόφασή της. Στον προγραμματισμό της κλινικής είναι να οργανωθούν ομάδες για αποσαφήνιση των συνθηκών και διαχείριση του άγχους στο μέτρο του δυνατού και υποφερτού, δεδομένης της αβεβαιότητας. Ταυτόχρονα χρειάζεται να διαχειριστούν τη θεραπευτική σχέση με τον ψυχίατρο που παρουσία τους καταθέτει στο δικαστήριο, δημιουργώντας συχνά δύσκολα συναισθήματα που διακυβεύουν τη διατήρηση της σχέσης εμπιστοσύνης.

Ο ορισμός του εισαγγελέα-επόπτη από την Εισαγγελία πρωτοδικών Θεσσαλονίκης, όπως προβλέπεται στο άρθρο 18, έδωσε λύσεις πρακτικές και ουσιαστικές στο έργο του τμήματος με προσωπική παρουσία

σε μηνιαία βάση, ως αρμόδιος για την εκτέλεση των δικαστικών αποφάσεων που επιβάλλουν μέτρο των άρθρων 69 και 70Α του Ποινικού Κώδικα, για την εποπτεία της λειτουργίας του τμήματος και για τον συντονισμό και τη συνεργασία της Εισαγγελίας με το τμήμα αναφορικά με τον αυτεπάγγελτο δικαστικό έλεγχο της διάρκειας του μέτρου (ανά έτος εξακολούθηση, παράταση του μέγιστου χρόνου διάρκειας) και την εισαγωγή στο Τριμελές Πλημμελειοδικείο των αιτήσεων για άρση ή αντικατάστασή του. Αποσαφήνισε διάφορα σημεία του νέου νόμου και μερίμνησε στον ορισμό συνηγόρων σε κάθε περίπτωση, δεδομένου ότι οι ασθενείς δεν έχουν συνήθως πόρους να προσλάβουν τον συνήγορο της επιλογής τους. Αλλά και οι οικογένειες συνήθως δεν επιθυμούν να εκπροσωπηθούν από συνήγορο της επιλογής τους, ειδικά στις περιπτώσεις που οι εισηγήσεις των θεραπόντων προτείνουν τη διατήρηση του μέτρου, θεωρώντας μάταιη και δαπανηρή αυτή την κίνηση.

Οι συνήγοροι που ορίστηκαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 2 παρ. 3 ενώπιον του Τριμελούς Πλημμελειοδικείου, καθώς και του Εφετείου σε περίπτωση έφεσης, εξέφραζαν ουσιαστικά τις επιφυλάξεις της ίδιας της κοινωνίας. Εμφανίζονταν συνήθως επιφυλακτικοί και δίσταζαν να συνομιλήσουν με τον ασθενή κατ' ιδίαν.

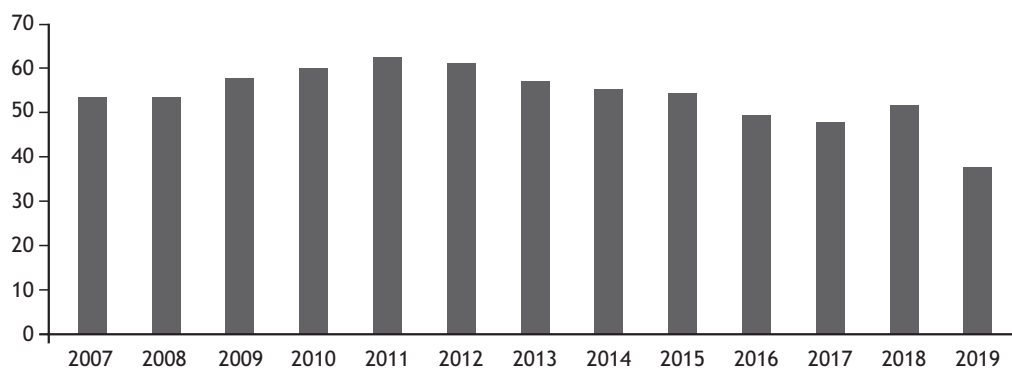
Με την ενημέρωση των οικογενειών σχετικά με τον νέο νόμο, τις διατάξεις του και τα ανώτατα όρια που ορίζει ανάλογα με το αδίκημα, αυτές έρχονται αντιμέτωπες με την ευθύνη της φροντίδας και δεν εφησυχάζουν, όπως προηγουμένως. Ταυτόχρονα όμως δεν μπορούν να αναγκαστούν ούτε να καταθέσουν ούτε να αναλάβουν το πάσχον μέλος τους μετά το πέρας της νοσηλείας. Ωστόσο επιφορτίζονται με έναν πιο ενεργό ρόλο, δεδομένου ότι πια αντιλαμ-

βάνονται ότι το ψυχιατρείο δεν θα είναι το τέλος του δρόμου για τους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι δικαιούνται να ολοκληρώσουν τη νοσηλεία και να επανενταχθούν στην κοινότητα, στην οικογένειά τους ή σε Μονάδα Ψυχοκοινωνικής Αποκατάστασης.

Είναι σαφές πως οι δικαστικοί συσχετίζουν τη βαρύτητα της νόσου με τη βαρύτητα του αδικήματος. Ακόμα και ο ίδιος ο νομοθέτης, ενώ προτείνει θεραπεία, ορίζει τα ανώτατα όρια νοσηλείας ανάλογα με το αδίκημα, προκαλώντας αναπόφευκτα ερωτήματα, διότι στην κλινική πρακτική δεν αποδεικνύεται η σχέση μεταξύ της βαρύτητας του αδικήματος και της βαρύτητας της πρόγνωσης του νόσου. Είναι βέβαιο πάντως πως και οι δικαστικοί, δεδομένου ότι αποτελούν και οι ίδιοι μέλη της κοινότητας, εκφράζουν τις συνήθειες ανησυχίες και αμφιβολίες περί της επικινδυνότητας των ψυχικά ασθενών, παρόλο που δεν υποστηρίζονται από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα,¹¹⁻¹⁶ οι οποίες μόνον σε ένα περιβάλλον αμοιβαίας εμπιστοσύνης και συνεργασίας καθώς και συνεχούς εκπαίδευσης μπορούν να συζητηθούν.

Δεδομένα από την εφαρμογή του Ν 4509/2017 στο Τμήμα Ψυχιατροδικαστικής ΨΝΘ

Κατά το 2018 επήλθε μείωση του αριθμού των ασθενών με αποτέλεσμα η δύναμη του τμήματος να ανέρχεται σήμερα στους 39 ασθενείς. Να σημειωθεί ότι προ δεκαετίας περίπου νοσηλεύονταν ως και 63 ασθενείς, οδηγώντας σε υπερπληρότητα και υπερπληθυσμό του τμήματος (εικόνα 4). Η εφαρμογή των άρθρων 3 και 6 που ορίζουν την εισαγωγή αδικοπραγούντων ασθενών με μειωμένο καταλογισμό στο ψυχιατρικό νοσοκομείο, αλλά και την εισαγωγή αδικοπραγούντων ασθενών πριν τη δίκη, όταν από την ανακριτική διαδικασία διαφαίνεται η ύπαρξη ψυ-



Εικόνα 4. Ο αριθμός νοσηλευομένων του τμήματος ψυχιατροδικαστικής την περίοδο 2007–2019 σε ετήσια βάση.

χικής νόσου, με τον περιοριστικό όρο της νοσηλείας, ενδεχομένως να οδηγήσει σύντομα σε αύξηση του εξυπηρετούμενου πληθυσμού ασθενών κατά άγνωστο και απρόβλεπτο μέχρι σήμερα αριθμό.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα φάση οι υπηρεσίες γενικής ψυχιατρικής αντιμετωπίζουν τους ασθενείς που αργότερα θα καταλήξουν σε ψυχιατροδικαστικές δομές για αρκετά χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων συνεχίζουν να διαπράττουν αδικήματα.^{17,18} Οι ψυχιατροδικαστικές υπηρεσίες διαφέρουν ή οφείλουν να διαφέρουν ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών στον βαθμό που δεν αντιμετωπίζουν μόνον την ψυχωτική συμπτωματολογία, αλλά και την αντικοινωνική και επιθετική συμπεριφορά γενικότερα. Οι ψυχιατροδικαστικές υπηρεσίες πρέπει να έχουν γενικότερα περισσότερους ανθρώπινους πόρους, να κάνουν πιο εξειδικευμένες εκτιμήσεις, να νοσηλεύουν τους ασθενείς για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, να εφαρμόζουν θεραπείες κατάλληλες για τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν αυτοί οι ασθενείς. Οι ανάγκες αυτές υποχρεώνουν για ανάπτυξη κατάλλη-

λων ψυχιατροδικαστικών υπηρεσιών που θα διαφοροποιήσουν την πορεία των ασθενών αυτών.¹⁹ Στη χώρα μας υπάρχουν πολύ μεγάλα κενά στην παροχή ψυχιατροδικαστικών υπηρεσιών. Τα κενά αυτά πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι επιβραδύνουν την ψυχιατρική μεταρρύθμιση και την κοινωνική επανένταξη όχι μόνον των ψυχιατροδικαστικών ασθενών, αλλά όλων των ψυχικά πασχόντων.²⁰

Η εφαρμογή του Ν 4509/2017 αλλάζει το τοπίο για την ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών και επιτρέπει οραματισμούς για αποασυλοποίηση, αντιμετώπιση του στίγματος και εξατομικευμένη θεραπεία, παρά τις όποιες ασάφειες ή τα ενδεχόμενα προβλήματα που μπορεί να δημιουργηθούν. Όσο όμως η κυρίαρχη κοινωνική άποψη, όπως ακριβώς προβάλλεται και από τα ΜΜΕ, αντιμετωπίζει τον ψυχικά ασθενή ως επικίνδυνο, οι όποιες θετικές αλλαγές είναι καταδικασμένες να αποτύχουν. Οι ψυχίατροι επιβάλλεται να συνηγορούν υπέρ της λογικής που βασίζεται σε πραγματικά στοιχεία, ενώ και η αναγνώριση των πραγματικών κινδύνων και οι κατάλληλες παρεμβάσεις είναι εξαιρετικά σημαντικές, για την αντιμετώπιση διαστρεβλωμένων πεποιθήσεων της κοινής γνώμης και του στιγματισμού.²¹

The implementation of the law 4509/2017 in the Forensic Department of the Psychiatric Hospital of Thessaloniki

M. Markopoulou,¹ K. Iliou,¹ V. Karakasi,² Ath. Douzenis³

¹Forensic Department, General Hospital of Thessaloniki Georgios Papanikolaou-Psychiatric Hospital of Thessaloniki, Organic Unit Psychiatric Hospital of Thessaloniki,

²3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Medical School, AXEPA Hospital, Thessaloniki,

³2nd Department of Psychiatry, University of Athens, Medical School, "Attikon" Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2020, 31:13–22

According to the Explanatory Memorandum of the law 4509/2017, a significant change is being made to the current institutional framework of Articles 69 and 70 of the ECHR concerning the penal treatment of mentally ill offenders, in order to ensure a high level of treatment for perpetrators with mental or intellectual disorder. In application of the law, it was examined in court the abolishment, maintenance or replacement of the treatment measure of 47 patients from the Department

of Forensic Psychiatry in Thessaloniki. The results were compared with the previous status quo. In 22 cases, abolishment was ordered for the patients to be discharged and return to their parent's home or to Psychosocial Rehabilitation Units. In 11 of them, their stay was in direct violation of the law due to exceeding the cap as defined by the severity of the offense. However, 7 patients remain voluntarily in the Department, as no beds are available in reintegration structures. 13 patients who have committed homicide remain with the psychiatrist's agreement beyond the overrunning the ten years of treatment due to the severity of the disease or the risk for violent behavior. The Public Prosecutor has provided solutions in many cases and has appointed lawyers for all patients as prescribed by law. However, the judiciary remains cautious and the trend towards exhaustion of the limits is clear, despite the fact that their fears are not confirmed by international bibliographic data. The application of N 4509/2017 attempts to change the landscape for this particular group of patients and allows visions for de-institutionalization, elimination of the stigma and personalized treatment, despite any ambiguities or potential problems that may arise. However, as the predominant social viewpoint, shown by the media, treats the mentally ill as dangerous, any positive changes are doomed to fail. In addition, it is necessary to develop psychiatric services for the treatment of patients which will not only treat psychotic symptoms but also antisocial and aggressive behavior in general.

Key words: Law, prosecutor, mentally ill offenders, trial, forensic psychiatry.

Βιβλιογραφία

1. *Mental health and human rights*. Report of the United Nations High Commissioner for Human Rights, 31.01.2017, article 32
2. *Mental Health and prisons*. The challenge, World Health Organization, International Committee of Red Cross, cited 1/12/2018, available from https://www.who.int/mental_health/policy/mh_in_prison.pdf
3. Μαρκοπούλου Μ, Κωτούλα Γ, Αντωνάκη Β, Κωνσταντινίδου Π, Δανιλάκογλου Χρ, Ρεβενάκης Θ και συν. *Δίκες αποχαρκτηρισμού και εξιτήριο από το Τμήμα Ακαταλόγιστων ΨΝΘ*. Αναρτημένη ανακοίνωση, 2ο Πολυθεματικό Συνέδριο Ψυχιατρικής & 2η Διεπιστημονική Συνάντηση Σχέσεων Ψυχιατρικής & Δικαίου με Διεθνή Συμμετοχή, Οκτώβριος 2015, Κοζάνη
4. Μαρκοπούλου Μ, Δανιλάκογλου Χρ, Ρεβενάκης Θ, Μπομποτάς Κ. *Αποκατάσταση παραβατικών ψυχιατρικών ασθενών*. Τμήμα Ακαταλόγιστων, Ειδικό Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αναρτημένη ανακοίνωση, 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατροδικαστικής, Δεκέμβριος 2014, Αθήνα
5. Δουζένης Α. Η σημασία των «ακαταλόγιστων» για την ψυχιατρική μεταρρύθμιση. *Ψυχιατρική* 2016, 27:165
6. Κοσμάτος Κ. *Η διάρκεια του εγκλεισμού σε ψυχιατρικό κατάστημα κατά το άρθρο 70 του Ποινικού Κώδικα*. Διδακτορική διατριβή, ΑΠΘ, 1998
7. Σκαραγκάς Δ. Ο ακαταλόγιστος έγκλειστος ψυχασθενής: ποινικός ή ψυχιατρικός έγκλειστος; *Έγκλημα και κοινωνία* 1987, 3:133–134
8. Φυτράκης Ε. Χορηγείται άδεια σε ακαταλόγιστο, κατ' άρθρο 69 ΠΚ, ψυχικά ασθενή; Ψυχιατρονομικά σημειώματα. *Άτη* 2014, 7:10–12
9. Έγγραφο ΕΨΕ αρ. πρωτ. 807/23-7-2009, *Θέμα: Νοσηλεία-Φύλαξη ασθενών στα Ψυχιατρικά Νοσοκομεία βάσει των άρθρων 69–70 του Ποινικού Κώδικα*
10. Μαρκοπούλου Μ, Τσιφτσόγλου Κ, Μπομποτάς Κ. Αναγκαστική νοσηλεία ή αναγκαστική παρακολούθηση; Αναρτημένη ανακοίνωση, Περιλήψεις 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Αθήνα 2011
11. Sturup J, Lindqvist P. Homicide offenders 32 years later - A Swedish population based study on recidivism. *Crim Behav Mental Health* 2014, 24:5–17, doi: 10.1002/cbm.1896
12. Golenkov A, Large M, Nielsens O. A 30-year study of homicide recidivism and schizophrenia. *Crim Behav Mental Health* 2013, 23:347–355, doi:10.1002/cbm.1876
13. Nielsens OB, Bourget D, Laajasalo T, Liem M, Labelle A, Hakkanen-Nyholm H et al. Homicide of strangers by people with a psychotic illness. *Schizophr Bull* 2011, 37:572–579, doi: 10.1093/schbul/sbp112
14. Nielsens OB, Yee NL, Millard MM, Large MM. Comparison of first-episode and previously treated persons with psychosis found NGMI for a violent offense. *Psychiatr Serv* 2011, 62:759–764, doi: 10.1093/schbul/sbn144
15. Schanda H, Knecht G, Schreinzer D, Stompe Th, Ortwein-Swoboda G, Waldhoer Th. Homicide and major mental disorders: a 25-year study. *Acta Psychiatr Scand* 2004, 110:98–107, doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00305.x
16. Simpson AI, McKenna B, Moskowitz A, Skipworth J, Barry-Walsh J. Homicide and mental illness in New Zealand, 1970–2000. *Br J Psychiatry* 2004, 185:394–8, doi: 10.1192/bjp.185.5.394

17. Hodgins S, Muller-Isberner R. Preventing crime by people with schizophrenic disorders: the role of psychiatric services. *Br J Psychiatry* 2004, 185:245–250, doi: 10.1192/bjp. 185.3.245
18. Hodgins S, Müller-Isberner R, Allaire J. Attempting to understand the increase in the numbers of forensic beds in Europe. A multi-site study of patients in forensic and general psychiatric services. *Int J Forensic Ment Health Serv* 2006, 5:173–184, doi: 10.1080/14999013.2006.10471241
19. Hodgins S. The interface between general and forensic psychiatric services. *Eur Psychiatry* 2009, Editorial, 24, 354–355, doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.07.002
20. Δουζένης Α. Η σημασία των «ακαταλόγιστων» για την ψυχιατρική μεταρρύθμιση. *Ψυχιατρική* 2016, 27:165
21. Δουζένης Α, Λύκουρας Α. Η επικινδυνότητα της σχιζοφρένειας. *Ψυχιατρική* 2011, 22:105–106

Αλληλογραφία: Μ. Μαρκοπούλου, Λαγκαδά 196, 56429 Σταυρούπολη, Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2313-324 323, e-mail: marmark33@yahoo.gr

Ανασκόπηση Review

Αντίξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες της παιδικής ηλικίας και σχιζοφρένεια

I. Κωστελέτος, Κ. Κόλλιας, Ν. Στεφανής

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

Ψυχιατρική 2020, 31:23–35

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα πάνω στη σχιζοφρένεια έχει προχωρήσει από την ανεύρεση των αιτιοπαθολογικών παραγόντων στην απαρτίωση ενός αιτιοπαθολογικού μοντέλου, στο οποίο αλληλεπιδρούν οι βιολογικοί γενετικοί παράγοντες με έναν ή περισσότερους περιβαλλοντικούς. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά στη σχέση των αντίξοων ψυχοτραυματικών εμπειριών με τη σχιζοφρένεια. Επιδημιολογικές έρευνες έχουν καταδείξει την εμπειρία ψυχοτραυματικών γεγονότων ως πιθανό περιβαλλοντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση ψύχωσης. Ωστόσο, οι ειδικοί επικέντρωναν μέχρι πρότινος τις έρευνές τους περισσότερο στους βιολογικούς παράγοντες της σχιζοφρένειας. Σήμερα οι αντίξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες παιδικής ηλικίας (ΑΨΕΠΗ) που αφορούν σε σωματική, σεξουαλική, συναισθηματική κακοποίηση, εκφοβισμό, παραμέληση και γονεϊκή αποστέρηση, θεωρούνται ο πιο σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας που συσχετίζεται με την εκδήλωση ψύχωσης. Τα εργαλεία εκτίμησης των ΑΨΕΠΗ με πηγή αναδρομικές πληροφορίες σε ασθενείς οι οποίοι εκδηλώνουν ψύχωση, έχει βρεθεί ότι είναι έγκυρα και αξιόπιστα. Στο πλαίσιο της προσπάθειας σύνδεσης των ΑΨΕΠΗ με εκδήλωση ψύχωσης έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες. Έμφαση έχει δοθεί στη διαμόρφωση νοητικών σχημάτων, μέσω των οποίων το άτομο αντιλαμβάνεται τον κόσμο εχθρικό και απειλητικό. Επιπλέον έχει συσχετιστεί το στρες που βιώνεται από τα άτομα με τέτοιες εμπειρίες με ένα μοντέλο αδυναμίας τους σε διαχείριση δύσκολων καταστάσεων και διατυπώθηκε η υπόθεση της κοινωνικής ήττας. Άλλοι ερευνητές μελετούν τις ενδιάμεσες παθολογίες που προκύπτουν άμεσα από τις ΑΨΕΠΗ, όπως αγχώδεις, καταθλιπτικές διαταραχές, αποσυνδεδετικές διαταραχές και διαταραχές προσαρμογής, οι οποίες πιθανόν να είναι ενδιάμεσοι παράγοντες για την εκδήλωση ψύχωσης. Η χρήση κάνναβης καθώς και η απόλυτη αύξηση του αριθμού των ψυχοτραυματικών εμπειριών σε πλαίσια ενός μοντέλου δόσης-απάντησης πολύ πιθανό να είναι παράγοντες που δρουν συνεργικά με τις ΑΨΕΠΗ για την εκδήλωση ψύχωσης. Ως προς το βιολογικό υπόβαθρο της σύνδεσης ΑΨΕΠΗ ψύχωσης μελετάται ο ρόλος του άξονα υπο-

θαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και έχει βρεθεί μειωμένος όγκος του ιπποκάμπου σε ψυχωσικούς ασθενείς που έχουν ιστορικό ΑΨΕΠΗ. Ο ρόλος της ντοπαμίνης στην εμφάνιση παραληρητικών ιδεών και ψευδαισθήσεων έχει αναδειχθεί ως ο πλέον σημαντικός. Οι ΑΨΕΠΗ πυροδοτούν, εκτός από δυσλειτουργικά νοητικά σχήματα και στρες, αποδιοργάνωση του συστήματος της ντοπαμίνης, η οποία είναι πιθανό να προκαλεί τις παραληρητικές ιδέες και τις ψευδαισθήσεις. Με την πρόοδο της έρευνας ενισχύεται η άποψη που υποστηρίζει ότι η ψύχωση που προκαλείται σε άτομα με ιστορικό ψυχικού τραύματος διαφοροποιείται από το κλασικό νευροαναπτυξιακό μοντέλο ακολουθώντας άλλη διαδρομή και αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τον κλινικό στον θεραπευτικό σχεδιασμό.

Λέξεις ευρετηρίου: Πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, σχιζοφρένεια, ψυχοτραυματικά γεγονότα, αντιξοότητες.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια και οι συναφείς με αυτή ψυχωσικές διαταραχές είναι συχνές και σοβαρές ψυχικές διαταραχές με επιπολασμό ο οποίος, ανάλογα με τη μελέτη, ξεκινάει από 1% για την κλασική μορφή της νόσου¹ και φτάνει έως και 3,5%² για τις διαταραχές του ευρύτερου ψυχωσικού φάσματος,³ ενώ περιλαμβάνεται μεταξύ των πρώτων δέκα ή έντεκα αιτιών μεγαλύτερης επιβάρυνσης της υγείας.^{1,4} Η επίπτωση της νόσου, ανάλογα με τη μελέτη, ποικίλλει από 10–60/100.000 κατοίκους,⁵ ενώ στην Ελλάδα πρόσφατη μελέτη βρήκε επίπτωση 30/100.000 κατοίκους, που σημαίνει 3.600 πρώτα ψυχωσικά επεισόδια στην Ελλάδα κάθε χρόνο.⁶ Τα αντιψυχωσικά φάρμακα εξακολουθούν να είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή και είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων της ψύχωσης και στη μείωση του κινδύνου των υποτροπών. Ωστόσο, δεν κατάφεραν να βοηθήσουν στα συμπτώματα κοινωνικής απόσυρσης, άγχους, μειωμένης διάθεσης, στα νοητικά και λειτουργικά ελλείμματα των ψυχωσικών ασθενών και επιπλέον έχουν ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁷ Δυστυχώς η πρόοδος στην ανάπτυξη εναλλακτικών φαρμακευτικών θεραπευτικών στρατηγικών είναι μικρή, δεδομένου του ότι τα σύγχρονα αντιψυχωσικά φάρμακα χρησιμοποιούν ουσιαστικά τους ίδιους μηχανισμούς με αυτά που ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 50⁸ και αυτό φέρνει στο προσκήνιο τη σπουδαιότητα της καλύτερης κατανόησης της παθογένεσης των διαταραχών αυτών.⁹ Οι βιολογικές έρευνες μετά τη μεγάλη πρόοδο στη νευροαπεικόνιση και στη νευροβιολογία κορυφώθηκαν με τη συνεχή τεχνολογική εξέλιξη και τη δυνατότητα μοριακής ανάλυ-

σης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Αλλά παρά την καθοριστική συμβολή τους στην τεκμηρίωση των γενετικών και άλλων βιολογικών επιρροών στην αιτιοπαθογένεια του φάσματος των ψυχωσικών διαταραχών,¹⁰ στη μελέτη της φαρμακευτικής ανταπόκρισης¹¹ και των ανεπιθύμητων ενεργειών,¹² τα αποτελέσματά τους δεν ανταποκρίθηκαν στις αρχικές προσδοκίες των ερευνητών.^{13,14} Από την άλλη πλευρά, επιδημιολογικές έρευνες πολλών δεκαετιών έχουν παρουσιάσει τις συσχετίσεις περιβαλλοντικών παραγόντων με την ψύχωση^{15,16} και οι νέες προκλήσεις στην απαρτίωση ενός αιτιοπαθογενετικού μοντέλου εμπλέκουν την αλληλεπίδραση του βιολογικού γενετικού με έναν ή περισσότερους μεταβλητούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.³ Από το σύνολο των περιβαλλοντικών παραγόντων, ιδιαίτερα σημαντικός φαίνεται να είναι η ύπαρξη αντίξων ψυχοτραυματικών εμπειριών στη ζωή των ασθενών, όπως σωματική και σεξουαλική κακοποίηση, παραμέληση και απώλεια γονέων (πίνακας 1).

Ορισμοί

Τραύμα (trauma, injury) στη χειρουργική ορίζεται το σύνολο των βλαβών των ιστών που προκαλούνται ακαριαίως κατά τη στιγμή του ατυχήματος από διάφορες μορφές μηχανικών παραγόντων, όταν αυτοί υπερβούν τη φυσική αντοχή των ιστών και των οργάνων,¹⁷ ενώ σήμερα δεχόμαστε ότι τραύμα είναι η κάθε βίαιη καταστροφή ιστών, εσωτερική ή εξωτερική, ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκάλεσε.¹⁸ Κατά αναλογία, το ψυχολογικό τραύμα θα μπορούσε να οριστεί σαν μία πολύ δύσκολη ή/και δυσάρεστη εμπειρία, που προκαλεί σε κάποιο άτομο ψυχικά και συναισθηματικά προβλήματα, τα

Πίνακας 1. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για ψύχωση: λόγοι σχετικών πιθανοτήτων, ορισμοί και βιβλιογραφία.¹⁶

Περιβαλλοντικός Παράγοντας Κινδύνου	Odds Ratio	Log odd ratio	Αναφορές	Ορισμοί
Γέννηση Άνοιξη ή Χειμώνα	1,07	0,068	Davis et al 2003	Ημερομηνία γέννησης μεταξύ χειμερινού και καλοκαιρινού ηλιοστασίου.
Αστικό Περιβάλλον Ανατροφής	1,72	0,54	Krabbendam & van Os 2005	Πυκνότητα πληθυσμού μεγαλύτερη 1000 κατοίκων ανά τετραγωνικό μίλι στην κατοικία της παιδικής ηλικίας
Κατάχρηση Κάνναβης	1,75	0,56	Kraan et al 2016	Οποιαδήποτε χρήση κάνναβης κατά την εξέλιξη της μελέτης
Προχωρημένη ηλικία γονέων (35–55 ετών)	1,28	0,25	Torrey et al 2009	Ηλικία γονέων >35 και <55
Προχωρημένη ηλικία γονέων >55 ετών	2,22	0,80	Torrey et al 2009	Ηλικία γονέων >55
Μαιευτικές και Περιγεννητικές επιπλοκές	2,00	0,69	Ceddes & Lawrie 1995	Οποιαδήποτε περιγεννητική επιπλοκή
Σωματική Κακοποίηση	2,95	1,08	Varese et al 2012	Σωματική Κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία
Σεξουαλική Κακοποίηση	2,38	0,87	Varese et al 2012	Σεξουαλική Κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία
Παραμέληση	2,90	1,06	Varese et al 2012	Παραμέληση φυσικών και συναισθηματικών αναγκών κατά την παιδική ηλικία
Θάνατος γονέα	1,70	0,53	Varese et al 2012	Θάνατος/Απώλεια γονέα. Συνδυαζόμενες μεταβλητές που περιλαμβάνουν και αποχωρισμό από γονείς μεγαλύτερο των 6 μηνών

οποία κρατούν συνήθως πολύ καιρό, όπου οι εμπειρίες αποτελούν για το άτομο απειλές για τη ζωή, τη σωματική ακεραιότητα και γενικά την υγεία του και ξεπερνιέται η ικανότητά του να τις αντιμετωπίσει και να τις απαρτιώσει.¹⁹ Το DSM-IV ορίζει ως ψυχικό τραύμα αυτό που προκύπτει από γεγονός σοβαρό, ατυχές, κακό, αναπάντεχο, το οποίο έπαθε ή στο οποίο ήταν μάρτυρας το άτομο, και αυτό που έπαθε ή ήταν μάρτυρας, ήταν απειλητικό για τη ζωή, τη φυσική ακεραιότητα του ιδίου ή των άλλων. Τέτοιες εμπειρίες συχνά συνοδεύονται με έντονο φόβο, φρίκη και αίσθημα αβοήθητου.²⁰

Η αντίξοη ψυχοτραυματική εμπειρία (ΑΨΕ), λαμβάνοντας υπόψη και τα παραπάνω, είναι η εμπειρία ενός ή περισσότερων πολύ δυσάρεστων γεγονότων, όπως γονική απώλεια, κακοποίηση ή παραμέληση των αναγκών του ατόμου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη θυματοποίησή του.²¹ Οι επιπτώσεις της ΑΨΕ στην κοινωνία, αλλά και στο ίδιο το άτο-

μο, έχουν μελετηθεί τόσο σε περίοδο πολέμου και μαζικών καταστροφών όσο και σε περιόδους ειρήνης. Αναφέρεται σαν ένα συχνό φαινόμενο στον γενικό πληθυσμό, με μελέτες να την ανεβάζουν ως και σε ποσοστά της τάξης του 33%.²² Η σοβαρή ή επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ΑΨΕ συσχετίστηκε με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο.²³ Επιπλέον συσχετίστηκε με επιθετικότητα, παραβατικότητα και αυτοκαταστροφική συμπεριφορά,^{24,25} σεξουαλική ασυδοσία,²⁶ αποσυνδεδετικά συμπτώματα, αύξηση των νοσηλείων και πρώτη νοσηλεία σε μικρότερες ηλικίες για ψυχιατρικούς λόγους²⁷ και γενικά πτωχή επίδοση σε εργασία,²⁸ πτωχή ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα,²⁹ χαμηλή υγεία και χαμηλή ποιότητα ζωής.^{24,26-29} Επιπλέον, η ΑΨΕ έχει βρεθεί να συσχετίζεται με ένα εύρος ψυχιατρικών διαταραχών, όπως διαταραχές της διάθεσης, αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές από κατάχρηση ουσιών και διαταραχές πρόσληψης τροφής.^{22,30,31}

Αντίξοη Ψυχοτραυματική Εμπειρία, Ψύχωση και PTSD

Η καθιέρωση της διάγνωσης της διαταραχής μετά από ψυχοτραυματικό στρες (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD) αύξησε πολύ το ενδιαφέρον των ερευνητών για την ΑΨΕ. Το ενδιαφέρον όμως αυτό το μονοπώλησε σχεδόν η συσχέτιση της ΑΨΕ με τα κοινωνικά και τα μη ψυχωσικά ψυχιατρικά προβλήματα, ενώ δεν συνέβη το ίδιο με την ψύχωση. Υπάρχει σειρά δημοσιεύσεων, στις οποίες η συσχέτιση της ΑΨΕ με την ψύχωση στην καλύτερη περίπτωση ελαχιστοποιήθηκε, ενώ στις χειρότερες περιπτώσεις αγνοήθηκε ή και απορρίφθηκε.³²

Ενδεχομένως στην τάση αυτή μπορεί να έπαιξαν ρόλο:

- α. Η επιμονή στην προσέγγιση της ψύχωσης μέσα από ένα καθαρά βιολογικό πλαίσιο.
- β. Ο φόβος απόδοσης κατηγοριών και ευθυνών στην οικογένεια.
- γ. Η αποφυγή ανάδευσης του ψυχοτραυματισμού του ασθενούς από τον εξεταστή-ερευνητή.
- δ. Η πρακτική της διάγνωσης αποσυνδεδετικής ή άλλης μη ψυχωσικής διαταραχής με την αποκάλυψη από το ιστορικό της ψυχοτραυματικής εμπειρίας.^{33,34}

Ωστόσο, υπήρξαν δημοσιεύσεις και μελέτες που κατεδείκνυαν συσχέτιση της ΑΨΕ με την ψύχωση. Στους επιβιώσαντες από τους βομβαρδισμούς και τα στρατόπεδα συγκεντρώσεως του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου, παρατηρήθηκε επιβάρυνση (precipitation) στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και στη νοσηλεία εξαιτίας της νόσου.³⁵ Παρατηρήθηκε ακόμη, αύξηση της επίπτωσης της σχιζοφρένειας όψιμης έναρξης στους πληθυσμούς ατόμων που αιχμαλωτίστηκαν σε στρατόπεδα συγκεντρώσεως όταν ήταν παιδιά.^{36,37}

Σειρά δημοσιεύσεων κατέδειξαν ότι η επικράτηση της ΑΨΕ είναι μεγαλύτερη στους πληθυσμούς ασθενών με ψύχωση από αυτούς του γενικού πληθυσμού. Οι αναφερόμενοι δείκτες διακυμαίνονται από 12–85% και εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά της μελέτης και τον ορισμό της κακοποίησης.³⁸ Ειδικά για τη σεξουαλική κακοποίηση, η συσχέτιση της με ψύχωση φαίνεται σε όλες σχεδόν τις δημοσιεύσεις με ελάχιστες εξαιρέσεις.³⁹ Η επικράτηση της εμπειρίας σεξουαλικής κακοποίησης είναι μεγαλύτερη στους πληθυσμούς ασθενών με ψύχωση

από αυτούς του γενικού πληθυσμού, με ποσοστά να κυμαίνονται από 25–30% στους άνδρες και 30–60% στις γυναίκες.⁴⁰

Επιπλέον έχουν συσχετιστεί με την ΑΨΕ τα λεγόμενα «θετικά» συμπτώματα της ψύχωσης. Η συσχέτιση πιο συγκεκριμένα αφορά σε:⁴¹

- α. Παραληρητικές ιδέες αναφοράς, δίωξης, και συσχέτισης.
- β. Ακουστικές ψευδαισθήσεις που δίνουν εντολές, οπτικές ψευδαισθήσεις.
- γ. Ιδέες παρεμβολής και επιβολής σκέψεων.

Τα παραπάνω, όταν υπάρχουν μετά από ΑΨΕ έχουν συσχετιστεί με νοητικά ελλείμματα και με πολύ φτωχότερη κοινωνική προσαρμογή.^{42,43} Ακόμα, φαίνεται ότι ενισχύονται τα δεδομένα που υποστηρίζουν την υψηλή επικράτηση της ΑΨΕ σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο και τη συσχέτιση της υψηλής έκθεσης σε ΑΨΕ με μεγάλη διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης (Duration of Untreated Psychosis, DUP).⁴⁴

Η συσχέτιση της ΑΨΕ με την ψύχωση δεν περιόριστηκε μόνο στη σχέση της με τη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Ακουστικές ψευδαισθήσεις συσχετίστηκαν με την ΑΨΕ και σε ασθενείς με διπολική συναισθηματική διαταραχή. Επιπλέον, σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και ιστορικό ΑΨΕ βρέθηκαν συσχετίσεις με: αύξηση ποσοστού ασθενών με πρώιμη έναρξη, αυξημένη βαρύτητα του μανιακού επεισοδίου, αύξηση αριθμού μανιακών επεισοδίων, συννοσηρότητα με διαταραχές χρήσης ουσιών, αυτοκαταστροφικές πράξεις, μεγάλη καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας και κακή πορεία.^{45–47} Η αξιοπιστία ψυχιατρικών αρρώστων συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ψύχωση στην αναφορά ΑΨΕ βρέθηκε εξαιρετικά υψηλή.³²

Βεβαίως μετά από την αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για τη σχέση ΑΨΕ και ψύχωσης κατά την προηγούμενη δεκαετία, υπήρξαν και δημοσιεύσεις που διατύπωσαν σοβαρές επιφυλάξεις. Σύμφωνα με την κριτική που άσκησαν αυτές οι δημοσιεύσεις, οι αναφορές για τη συσχέτιση ΑΨΕ και ψύχωσης βασίζονταν σε μελέτες χρονίων ασθενών, ήταν μικρές ως προς το μέγεθος δείγματος και με διαγνωστική ετερογένεια. Για αυτό τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά και συζητήσιμα, οι περιορισμοί ήταν πολλοί και υπήρχε ο κίνδυνος για υπερερμηνεία των απο-

τελεσμάτων προς το συμπέρασμα αιτιολογικής σχέσης ΑΨΕ με ψύχωση.⁴⁸

Κοινωνικό Στρες και Αντίξοες Ψυχοτραυματικές Εμπειρίες Παιδικής Ηλικίας

Υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία ότι γενικότερα το κοινωνικό στρες πιθανόν να συσχετίζεται με την ανάπτυξη ψύχωσης. Έτσι, μια σειρά από αντίξοες εμπειρίες-γεγονότα ζωής (life events) αναφέρονται να συσχετίζονται με τον κίνδυνο εκδήλωσης ψύχωσης και μάλιστα είχε προταθεί ότι ο κίνδυνος για ψύχωση αυξανόταν με τον απόλυτο αριθμό των αντίξοων αυτών γεγονότων (μοντέλο δόσης-απάντησης, dose-response model).⁴⁹ Τα αντίξοα αυτά γεγονότα αφορούν:

1. Στο κοινωνικό περιβάλλον και στη διαβίωση σε μεγάλη πόλη (social urban environment).⁵⁰⁻⁵²
2. Στη μετανάστευση (emigration).⁵³
3. Στις διακρίσεις (discrimination).^{54,55}
4. Στον σχολικό εκφοβισμό (bullying) και γενικότερα στη θυματοποίηση από τον περίγυρο και μετά το σχολείο σε μεγαλύτερη ηλικία (peers victimization).⁵⁶
5. Στις αντίξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες παιδικής ηλικίας (ΑΨΕΠΗ), που περιλαμβάνουν την παραμέληση φροντίδας των βασικών φυσικών και συναισθηματικών αναγκών τη συναισθηματική, σωματική και σεξουαλική κακοποίηση καθώς και πιθανόν τη γονεϊκή απώλεια στην παιδική ηλικία.^{32,34}

Η παραμέληση και η κακοποίηση στην παιδική ηλικία, δηλαδή οι λεγόμενες ΑΨΕΠΗ, είναι αυτές που αναγνωρίζονται πλέον σήμερα ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ψύχωση (πίνακας 2). Οι Varese et al⁵⁷ σε ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των μελετών συσχέτισης κινδύνου ψυχώσεως με αντί-

ξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ΑΨΕΠΗ αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ψύχωσης (OR 2,8). Υποστηρίζουν δηλαδή ότι αν θεωρητικά αποσύρονταν όλοι οι εξεταζόμενοι «ψυχοτραυματικοί» παράγοντες, ο αριθμός των ατόμων με ψύχωση θα μειωνόταν κατά 33%, με την προϋπόθεση βέβαια ότι όλοι οι άλλοι εξεταζόμενοι παράγοντες κινδύνου δεν μεταβάλλονταν και θεωρώντας δεδομένη την αιτιολογική σχέση. Η μελέτη εξέτασε όλους τους αναφερόμενους ψυχοτραυματικούς παράγοντες εκτός από την πατρική αποστέρηση. Όλοι οι εξεταζόμενοι τύποι ΑΨΕΠΗ συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για ψύχωση ανεξαρτήτως του τύπου τους, καταδεικνύοντας έτσι ότι η έκθεση σε ΑΨΕΠΗ γενικά αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ψύχωσης ανεξαρτήτως της φύσης ή του τρόπου έκθεσης σε αυτόν, ενώ κανένας συγκεκριμένος τύπος τραύματος δεν φάνηκε να προβλέπει ψύχωση περισσότερο από έναν άλλον. Τα ευρήματα δείχνουν ότι άλλες συσχετιζόμενες με ΑΨΕΠΗ μεταβλητές, όπως η ηλικία έκθεσης και οι πολλαπλές εκθέσεις, θα μπορούσαν να συσχετίζονται πιο ισχυρά με την εκδήλωση ψύχωσης από ό,τι ο τύπος ή ο τρόπος έκθεσης. Η συσχέτιση των ΑΨΕΠΗ με την ψύχωση βρέθηκε σε εργασίες με διαφορετικές μεθοδολογίες μέτρησης και εκτίμησης των ΑΨΕΠΗ. Από έλεγχο των τρόπων μέτρησης βρέθηκε μία τάση οι αναδρομικές μετρήσεις του τραύματος να υποτιμούν μάλλον την ΑΨΕΠΗ παρά να την ενισχύουν.

Αιτιολογική σχέση ΑΨΕΠΗ και ψύχωσης

Λίγα είναι γνωστά για τους αιτιολογικούς μηχανισμούς που υπόκεινται της σχέσης μεταξύ των ΑΨΕΠΗ και της ψύχωσης. Η κατανόηση των νοητικών και συμπεριφορικών μηχανισμών της σχέσης

Πίνακας 2. Αντίξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες παιδικής ηλικίας (ΑΨΕΠΗ) και λόγοι σχετικής συχνότητάς τους στην εκδήλωση ψύχωσης.⁵⁷

ΑΨΕΠΗ	Odds Ratio (95%CI)	p
Σεξουαλική κακοποίηση	2,38 (1,98–2,87)	p<0,001
Σωματική κακοποίηση	2,95 (2,25–3,88)	p<0,001
Συναισθηματική κακοποίηση	3,40 (2,06–5,62)	p<0,001
Εκφοβισμός	2,39 (1,83–3,11)	p<0,001
Θάνατος γονέα	1,70 (0,82–3,53)	p=0,154
Παραμέληση	2,90 (1,71–4,92)	p<0,001

αυτής σε σχετικά λίγες υπάρχουσες μέχρι τώρα εργασίες στηρίζονται στις παρακάτω θεωρίες:

- α. Απευθείας σχέση αντίξοης ψυχοτραυματικής εμπειρίας ζωής με τη μείωση της ικανότητας αντίληψης του περιβάλλοντος και την εμφάνιση παραληρητικών και ψευδαισθητικών βιωμάτων, σε υπενθύμιση των τραυματικών καταστάσεων.
- β. Σύνδεση της αντίξοης ψυχοτραυματικής εμπειρίας ζωής με λανθασμένες αντιλήψεις-πεποιθήσεις σχετικά με τον εαυτό και την ευαλωτότητά του στην απειλή. Αυτές οι σχηματικές πεποιθήσεις μπορούν με τη σειρά τους να χαμηλώσουν τη δυναμική της διαχείρισης των εξωτερικών ερεθισμάτων και να δώσουν έδαφος στην έκφραση ιδεών αναφοράς, δίωξης και διαταραχές της αντίληψης.
- γ. Άλλες μορφές ψυχοπαθολογίας, όπως διασχιστικές διαταραχές, άγχος ή κατάθλιψη, οι οποίες προκύπτουν ευθέως από την ψυχοτραυματική εμπειρία και ενδέχεται να δημιουργούν διαδρομές προς την ψύχωση.^{32,58}

Την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκαν νοητικά μοντέλα, τα οποία επιχειρήσαν να διασαφηνίσουν τη σχέση των ψυχωσικών συμπτωμάτων με τις ΑΨΕΠΗ. Σύμφωνα με αυτά τα μοντέλα,⁵⁹ η έκθεση στις ΑΨΕΠΗ ωθεί το άτομο στο να αναπτύξει νοητικά σχήματα, με τα οποία αντιλαμβάνεται τον κόσμο ως απειλητικό και να προβάλλει όλα τα αρνητικά γεγονότα, αλλά και γενικότερα τις αρνητικές εμπειρίες σε εξωτερικούς παράγοντες, π.χ. στους άλλους. Το προκαλούμενο στρες θεωρείται ότι έχει ως αποτέλεσμα διαταραχές στη συνειδητοποίηση της εμπειρίας και πυροδοτεί μία διαρκή αναζήτηση εξηγήσεων. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, τα δυσλειτουργικά νοητικά σχήματα και η διαρκής αναζήτηση εξηγήσεων (appraise processes) οδηγούν σε λάθος συμπεράσματα. Οποιοσδήποτε αρνητικές εμπειρίες ή ακόμα και σκέψεις προβάλλονται σε εξωτερικούς παράγοντες που αναγνωρίζονται ως απειλητικοί και έτσι τείνουν να αναπτυχθούν παραληρητικές ιδέες δίωξης.

Συγγραφείς ισχυρίζονται ότι τα παραπάνω σχήματα είναι αυτά που ενισχύονται με την αύξηση του αριθμού και της συχνότητας των ψυχοτραυματικών εμπειριών και έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος για να εμφανιστούν ψυχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανόμενης της ψύχωσης. Επιπλέον, φαίνεται ότι αυτοί που έχουν ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης έχουν

την τάση να αναφέρουν ότι έχουν εκτεθεί και σε άλλες ΑΨΕ.⁶⁰ Ωστόσο υπάρχουν ερευνητές, οι οποίοι προσπαθώντας να εξηγήσουν τους μηχανισμούς που αιτιολογούν την ψύχωση στους ασθενείς με ψυχοτραυματικές εμπειρίες, εστιάζουν λιγότερο στον αριθμό των τραυματικών γεγονότων και περισσότερο στην αδυναμία διαχείρισής τους από το εύαλωτο άτομο. Υποθέτουν δηλαδή ότι σοβαρές ΑΨΕΠΗ, όπως η σεξουαλική κακοποίηση, καθιστούν το άτομο εύαλωτο και ανήμπορο στο να αντιμετωπίσει αντιξοότητες (υπόθεση της κοινωνικής ήττας, social defeat hypothesis).⁶¹ Σε εργασίες που μελετούν τα στρεσογόνα γεγονότα, συμπεριλαμβανομένων των ΑΨΕΠΗ, σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη ψύχωσης, από τη μία φαίνεται ο ρόλος του στρες ως παράγοντα κινδύνου για ψύχωση,⁶² από την άλλη ο αριθμός των γεγονότων δεν δείχνει να είναι μεγαλύτερος από αυτών της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, αυτοί που εμφανίζουν ψύχωση, συγκριτικά με αυτούς του δείγματος ελέγχου αναφέρουν ότι δεν μπορούν να ελέγξουν τα στρεσογόνα γεγονότα.⁶³

Σύμφωνα με τους Germeys & van Os (2007) υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η έκθεση σε ΑΨΕ σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στο στρες. Η αυξημένη αυτή ευαισθησία στο στρες σε άτομα με ευαλωτότητα για ψύχωση βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη της παρουσίας συγκεκριμένων νοητικών ελλειμμάτων. Αυτό έχει εξαιρετικό ενδιαφέρον, γιατί αυτά τα συγκεκριμένα νοητικά ελλείμματα είναι ένας ενδιάμεσος φαινότυπος που συσχετίζεται με γενετικά υψηλό κίνδυνο για σχιζοφρένεια. Έτσι πιθανολογήθηκε η ύπαρξη δύο διαφορετικών μονοπατιών στην ψύχωση, ενός που δεν σχετίζεται με το στρες και ενός, του συναισθηματικού (affective pathway to psychosis), που εξαρτάται από την ευαισθησία στο στρες και πιθανόν προκαλείται από ΑΨΕΠΗ.⁶⁴⁻⁶⁶

Μελέτες δείχνουν ότι η ψύχωση που συσχετίζεται με τις ΑΨΕΠΗ, έχει δυσμενέστερη πρόγνωση.⁶⁷ Παρουσιάζει όμως ενδιαφέρον για την έρευνα το πώς παρεμβαίνει η ΑΨΕΠΗ στην ανάπτυξη του ατόμου με βάση τη νευροαναπτυξιακή θεωρία. Οι ΑΨΕΠΗ είναι πολύ πιθανό ότι στα άτομα που εμφανίζουν ψύχωση προκαλούν, μεταξύ άλλων, σημαντικές διαταραχές στην προνοσηρή ικανότητα προσαρμογής σε εκπαιδευτικές και κοινωνικές δραστηριότητες. Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική

ανασκόπηση και μετα-ανάλυση⁶⁸ σε άτομα με ψυχωσικές διαταραχές υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των νοητικών λειτουργιών στο σύνολό τους με την παρουσία ΑΨΕΠΗ στο ιστορικό των ασθενών. Η συσχέτιση αυτή είναι λιγότερο ισχυρή στον πληθυσμό των ψυχωσικών ασθενών συγκριτικά με το πληθυσμό των υγιών ατόμων. Αξιόλογη ήταν και μια μικρή αρνητική συσχέτιση που βρέθηκε να υπάρχει μεταξύ των ΑΨΕΠΗ και της ενεργού μνήμης στους ψυχωσικούς ασθενείς. Οι διαταραχές αυτές στη νευροανάπτυξη ίσως παρατηρούνται στη χρονική διαδρομή του προαναφερόμενου «συναισθηματικού μονοπατιού στην ψύχωση».

Ένα άλλο ενδιαφέρον αντικείμενο έρευνας είναι οι ενδιάμεσες αγχώδεις και καταθλιπτικές ψυχοπαθολογίες που βρίσκονται μεταξύ ΑΨΕΠΗ και εκδήλωσης πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου. Σε μελέτη⁶⁹ φάνηκαν χειρότερες νοητικές επιδόσεις σε άτομα με ιστορικό ΑΨΕΠΗ και πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Η υπόθεση της μελέτης στηρίχτηκε στο ότι τα ελλείμματα οφείλονταν σε βλάβη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων που προκάλεσαν δομικές βλάβες στον εγκέφαλο. Σε απεικόνιση του εγκεφάλου με MRI βρέθηκε μικρότερος όγκος αμυγδαλής στους ασθενείς με ιστορικό ΑΨΕΠΗ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και μάλιστα ο όγκος ήταν σημαντικά μικρότερος σε αυτούς που είχαν ιστορικό σοβαρής και συνεχούς κακοποίησης, δείχνοντας έτσι τον ενδιάμεσο ρόλο της δομικής βλάβης στην αμυγδαλή στα νοητικά ελλείμματα.

Άλλη ερευνητική εργασία⁷⁰ προσπάθησε να μελετήσει τον πιθανό ενδιάμεσο ρόλο των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μεταξύ ιστορικού ΑΨΕΠΗ και έκπτωσης της λειτουργικότητας σε άτομα με πρώιμη ψύχωση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία με πρώιμο ψυχοτραυματικό γεγονός στην παιδική ηλικία πριν τα 12 έτη και μία δεύτερη με ιστορικό ΑΨΕ σε ηλικία 12–16 ετών. Στην πρώτη ομάδα μετά από 36 μήνες παρακολούθησης τα καταθλιπτικά συμπτώματα βρέθηκαν να είναι εξ ολοκλήρου ενδιάμεσος παράγοντας στη λειτουργική έκπτωση των ψυχωσικών ασθενών. Οι Chatziioannidis et al⁷¹ σε πρόσφατη δημοσίευσή τους ξεκινώντας από το αναπτυξιακό μοντέλο της θεωρίας της προσκόλλησης (attachment theory) κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με διαταραχές του ψυχωσικού φάσματος αναφέ-

ρουν σχέσεις ανασφαλούς προσκόλλησης (insecure attachment) σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι υγιείς μάρτυρες. Οι προέχοντες τύποι προσκόλλησης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δημοσιευμένης μελέτης, ήταν αυτοί της αγχώδους ενασχόλησης (anxious-preoccupied) και του φόβου-αποφυγής (fearful-avoidant), ενώ η προσκόλληση άγχους και η βαρύτητα της εχθρικής στάσης της μητέρας (mother antipathy) συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα των ψευδαισθήσεων, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η αγχώδης προσκόλληση θα μπορούσε να είναι ένας ενδιάμεσος παράγοντας μεταξύ ΑΨΕΠΗ και εκδήλωσης ψύχωσης.

Σε άτομα με ιστορικό ΑΨΕΠΗ, τα αγχογόνα ή και αντίξοα γεγονότα ζωής, πιθανόν να επιδρούν συνεργικά στην εκδήλωση ψυχωσικής συμπτωματολογίας. Συνεργικά με το ιστορικό ΑΨΕΠΗ στην εκδήλωση ψύχωσης πιθανόν να επιδρά και η χρήση κάνναβης, αν και η στατιστική συσχέτιση είναι λιγότερο ισχυρή.^{72,73}

Οι Trotta et al⁷⁴ μελέτησαν τις συσχετίσεις μεταξύ των πολυγονιδιακών αποτελεσμάτων-παραγόντων κινδύνου για ψύχωση (PRS, polygenic risk scores) των ΑΨΕΠΗ και ψύχωσης σε δείγμα ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο και σε δείγμα ατόμων που δεν νοσούν. Γνωρίζοντας ότι διαφορετικοί τύποι ΑΨΕΠΗ σχετίζονται με εμφάνιση ψύχωσης και τα PRS αφορούν στο 9% των ψυχωσικών διαταραχών, υπέθεσαν ότι συνεχής και επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ΑΨΕΠΗ είναι μία ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ PRS για σχιζοφρένεια και εκδήλωσης πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου. Ωστόσο, η μελέτη έδειξε ότι η επίδραση του πολυγονιδιακού παράγοντα κινδύνου στην ψύχωση δεν αυξανόταν σε άτομα με έκθεση σε ΑΨΕΠΗ και επομένως σε ένα υποτιθέμενο αιτιοπαθολογικό μοντέλο η γενετική προδιάθεση και η έκθεση σε ΑΨΕΠΗ επιδρούν μάλλον ανεξάρτητα μεταξύ τους.

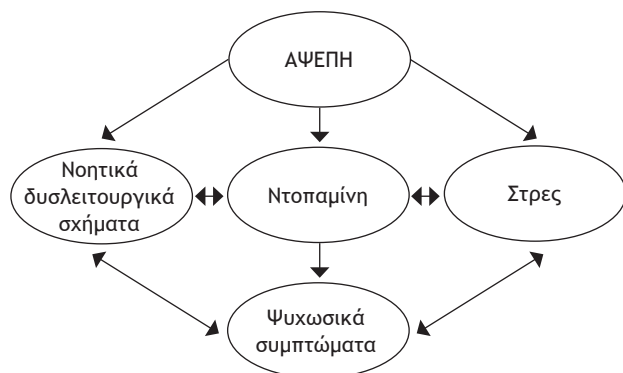
Τα αποτελέσματα όμως από τη μελέτη EUGEI,⁷⁵ σε μεγαλύτερο πληθυσμό κατέδειξαν σαφή γενετικό παράγοντα μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, που αφορούν στις ΑΨΕΠΗ και τη χρήση κάνναβης, και της εκδήλωσης ψύχωσης. Τα πολυγονιδιακά αποτελέσματα παραγόντων κινδύνου για σχιζοφρένεια (PRS polygenic risk scores-SCZ⁷⁵) και η έκθεση στους παραπάνω περιβαλλοντικούς παράγοντες φαίνεται στη μελέτη ότι δρουν συνεργικά,

που σημαίνει ότι η συνδυασμένη επίδρασή τους είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των επιδράσεων των δύο παραγόντων ανεξάρτητα.

Νοητικά μοντέλα και βιολογικές θεωρίες

Τα τελευταία χρόνια τα ήδη περιγραφέντα νοητικά μοντέλα λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τις βιολογικές θεωρίες.^{9,76} Η έρευνα έχει αναδείξει τον ρόλο της ντοπαμίνης στη σημασιότητα των ερεθισμάτων (salience of stimuli).⁷⁷ Η αποδιοργάνωση του ντοπαμινεργικού συστήματος θεωρείται ότι έχει ως αποτέλεσμα παρεκκλίνουσα λειτουργία της σημασιότητας ερεθισμάτων και η νοητική ερμηνεία των υπερβολικά σημασιοδοτούμενων ερεθισμάτων έχει ως αποτέλεσμα τα ψυχωσικά συμπτώματα.

Οι ΑΨΕΠΗ εκτός από τη διαμόρφωση δυσλειτουργικών νοητικών σχημάτων, πυροδοτούν αποδιοργάνωση του συστήματος της ντοπαμίνης. Το δυσλειτουργικό νοητικό σχήμα εξελίσσεται το ίδιο σε ερέθισμα, το οποίο υπερσημασιοδοτείται από το αποδιοργανωμένο σύστημα της ντοπαμίνης και στη συνέχεια ερμηνεύεται ως απειλητικό. Το αποτέλεσμα είναι στρες, το οποίο λειτουργεί αθροιστικά και προκαλεί μεγαλύτερη αποδιοργάνωση του συστήματος της ντοπαμίνης και περισσότερο παρανοϊκή ερμηνεία. Αυτός ο φαύλος κύκλος και με δεδομένο τον ρόλο του συστήματος της ντοπαμίνης και του νεοραβδωτού σώματος στη διαμόρφωση του εθισμού, καταλήγει σε παγίωση των παραληρητικών ιδεών δίωξης (εικόνα 1). Επιπλέον, η αύξηση της διεγερσιμότητας προς απελευθέρωση ντοπαμίνης θα



Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα που απεικονίζει τον τρόπο που οι βιολογικές και νοητικές θεωρίες συνθέτουν ένα πιθανό μοντέλο που εξηγεί τη σχέση μεταξύ ΑΨΕΠΗ και ψύχωσης.

μπορούσε, όπως αναφέρουν ερευνητές, να επηρεάσει και την υποκειμενική διάκριση των εσωτερικών από τα εξωτερικά αντιληπτικά ερεθίσματα και το άτομο να αποδίδει εσωτερικά αντιληπτικά ερεθίσματα σε εξωτερικούς παράγοντες οδηγώντας σε ψευδαισθήσεις.⁷⁸

Συμπεράσματα

Με την ανάπτυξη και επικράτηση του βιολογικού μοντέλου στην έρευνα της αιτιοπαθολογίας της ψύχωσης από πολλούς ερευνητές αγνοήθηκαν οι κοινωνικοί παράγοντες. Σχετικά πρόσφατα κορυφαίος ερευνητής και θεμελιωτής του νευροαναπτυξιακού μοντέλου στη σχιζοφρένεια αναγνώρισε ευθέως ως λάθος του την αγνόηση των παραγόντων αυτών.⁷⁹ Οι ψυχωσικοί ασθενείς είναι αξιόπιστοι, όταν κατά την εξέταση αναφέρουν τα ψυχοτραυματικά γεγονότα, ακόμα και αυτά που αφορούν στην παιδική τους ηλικία, για αυτό και τα γεγονότα αυτά πρέπει να είναι μέρος των στοιχείων που καταγράφονται κατά την ψυχιατρική εξέταση. Το ψυχοτραυματικό γεγονός της παιδικής ηλικίας θεωρείται σήμερα από πολλούς ερευνητές ο πιο σημαντικός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συμμετέχουν στην αιτιοπαθολογία της ψύχωσης. Συμπεριλαμβάνει τη σωματική κακοποίηση, τη σεξουαλική κακοποίηση, την παραμέληση των σωματικών αναγκών και την παραμέληση των ψυχικών αναγκών. Ο τρόπος με τον οποίο επιδρά η βίωση ψυχοτραυματικών γεγονότων στην εκδήλωση της ψύχωσης είναι άγνωστος. Η υπόθεση ότι γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε ψύχωση, οδηγούν άτομα και με προδιάθεση να βιώσουν ΑΨΕΠΗ, δηλαδή ότι το ψυχικό τραύμα είναι ένας ενδιάμεσος παράγοντας μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και ψύχωσης δεν έχει επιβεβαιωθεί. Στην αιτιοπαθολογία της ψύχωσης ο γενετικός με τον περιβαλλοντικό παράγοντα, ο οποίος αφορά στις αντίξοες εμπειρίες, δείχνουν να ακολουθούν διαφορετικά μονοπάτια. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και στην ευαλωτότητα σε στρες ατόμων που εκδηλώνουν πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Τα τελευταία χρόνια οι ενδιάμεσες καταστάσεις, που βρίσκονται πάνω σε αυτό το λεγόμενο συναισθηματικό μονοπάτι στην ψύχωση, αποτελούν αντικείμενο έρευνας. Νοητικές δυσλειτουργίες, νοητικά σχήματα, αποσυνδεδεμένες ψυχοπαθολογίες θεωρείται ότι μπορεί να βρίσκονται πάνω στο μονοπάτι αυτό.

Υπό μελέτη βρίσκονται ακόμα ψυχοπαθολογικές καταστάσεις οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάζονται από τις ΑΨΕΠΗ, όπως η προνοσηρή ικανότητα προσαρμογής σε κοινωνικές και μορφωτικές δραστηριότητες, οι αγχώδεις και καταθλιπτικές ψυχοπαθολογίες, η χρήση κάνναβης, με συνέπεια να προκαλούνται δυσλειτουργίες, οι οποίες πιθανόν να προδιαθέτουν σε εκδήλωση ψύχωσης.

Η αποδιοργάνωση του συστήματος της ντοπαμίνης είναι ο κοινός παρανομαστής, που προκαλεί παρέκκλιση στη σηματοδότηση των ερεθισμάτων και προκαλεί τα θετικά ψυχωσικά συμπτώματα. Το στρες και τα δυσλειτουργικά νοητικά σχήματα πιθανόν να προκαλούν την αποδιοργάνωση του συστήματος της ντοπαμίνης, αλλά και τα θετικά ψυχωσικά συμπτώματα πιθανόν να αυξάνουν το στρες και τη νοητική δυσλειτουργία μέσα σε πλαίσια ενός φαύλου κύκλου.

Η σχιζοφρένεια από παλιά έχει θεωρηθεί περισσότερο σαν μια διαγνωστική ομπρέλα διαταραχών

παρά μία ενιαία διαταραχή, δεδομένου ότι περιλαμβάνει κλινικές καταστάσεις με πιθανώς διαφορετική αιτιοπαθογένεια, κλινική πορεία και πρόγνωση. Στις μέρες μας μάλιστα προτείνεται από ερευνητές η κατάργηση του όρου σχιζοφρένεια και η υιοθέτηση του όρου διαταραχές του ψυχωσικού φάσματος.⁹ Η ψύχωση η οποία προκαλείται από ΑΨΕΠΗ πιθανόν να διαφοροποιείται από τα κλασικά μοντέλα των άλλων συναφών με τη σχιζοφρένεια ψυχώσεων.

Ίσως είναι καιρός η αναζήτηση των ψυχοτραυματικών γεγονότων στους ψυχωσικούς ασθενείς, η αξιολόγηση των ενδιάμεσων ψυχοπαθολογικών καταστάσεων, οι οποίες προκύπτουν από τις ΑΨΕΠΗ και η έγκαιρη διάγνωση των πρώιμων ψυχωσικών καταστάσεων, να εισέλθουν στην καθ' ημέραν πράξη του κλινικού. Ακόμη, πρέπει ίσως να λαμβάνονται υπόψη τα δυσλειτουργικά σχήματα, το άγχος, η κατάθλιψη και οι δυσκολίες προσαρμογής, ώστε να γίνει καλύτερος σχεδιασμός για καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχώσεων αυτής της κατηγορίας.

Childhood adverse traumatic experiences and schizophrenia

I. Kosteletos, K. Kollias, N. Stefanis

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

Psychiatriki 2020, 31:23–35

Epidemiological research during last decades has demonstrated the association of certain environmental variables with psychosis. In parallel with understanding environmental contributors to schizophrenia, identification of those at high risk of psychosis has become a priority. These risk factors include adverse traumatic experiences, such as discrimination, social environment adversities, bullying, emigration and childhood trauma. For many years the possibility of a relationship of adverse traumatic experiences with schizophrenia was minimized in favor of a biological paradigm. However, there is evidence supporting that childhood adversities is one of the most significant environmental risk factors for psychosis, if not the most significant. Studies have demonstrated the validity and the reliability of retrospective reports of adverse traumatic experiences in psychotic patients. The question on the causal relationship between adverse traumatic experiences and psychosis has been raised for many years, but it has not yet been answered. Researchers have focused on the study of dysfunctional cognitive schemes being formed due to childhood adversities and

interpreting the world as unfriendly and threatening. According to social defeat hypothesis, the patients do not experience more stressful life events but they experience them as less controllable. Furthermore, researchers study the mediator psychopathology associated directly with adverse traumatic experiences, such as anxiety, mood, dissociative and adaptation disorders, which possibly predispose to psychosis. Cannabis use and childhood adversities may interact to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence, according to research findings. Several publications have positively linked the number of traumatic adverse experiences with the severity of mental health and possibly with high risk of psychosis in a dose-response relationship model. Taking note that it is important to have a plausible hypothesis of the biological mechanisms involved with the relationship between adverse traumatic experiences and psychosis, the putative systems being explored are: (1) the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis because it mediates the principal adaptive response to perceived psychological or physiological stress and (2) the dopamine system, which is considered to be important in the development of psychosis. The biological and environmental risk factors are both important in the etiology of psychosis but the effects of some forms of childhood adversity act largely independently of pre-existing genetic liability to increase the risk of psychosis. A supposed differentiation of psychosis associated with adverse traumatic experiences from the classic neurodegenerative model possibly should be considered seriously by the clinician in order to design the best therapeutic plan.

Key words: First episode psychosis, schizophrenia, trauma, adversities.

Βιβλιογραφία

- Salomon JA, Vos T, Hogan DR et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2129–2243, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61680-8
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:19–28, doi: 10.1017/S00033291712001626
- Golokzuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Medicine* 2018, 48:229–244, doi: 10.1017/S00033291717001775
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015, 386:743–800, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A et al. European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions Work Package 2 (EU-GEI WP2) Group. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry* 2018, 75:36–46, doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3554
- Peritogiannis V, Mantas C, Tatsioni A, Mavreas V. Rates of first episode of psychosis in a defined catchment area in Greece. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013, 9:251–254, doi: 10.2174/1745017901309010251
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379:2063–2071, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6
- Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des* 2009, 15:2550–2559, doi: 10.2174/138161209788957528
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014, 383:1677–1687, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62036-X
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature* 2014, 511:421–427, doi:10.1038/nature13595
- Zhang JP, Lencz LF, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013, 146:285–288, doi: 10.1016/j.schres.2013.01.020
- Goldstein JL, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D et al. Clozapine induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLB alleles. *Nat Commun* 2014, 5:4757, doi:10.1038/ncomms5757
- O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. Schizophrenia: complex genetics, not fairy tales. *Psychol Med* 2008, 38:1697–1699, doi:10.1017/S00033291708003802
- Crow TJ. The emperors of the schizophrenia polygene have no clothes. *Psychol Med* 2008, 38:1681–1685, doi:10.1017/S00033291708003395.
- van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010, 468:203–212, doi: 10.1038/nature09563

16. Padmanabhan JL, Shah JL, Neeraj T, Matcheri KS. The "polyenviromic risk score": Aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophr Res* 2017, 181:17–22, doi: 10.1016/j.schres.2016.10.014
17. Νικόλαος Οικονόμου. *Χειρουργική*. Εκδόσεις Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 1978:144
18. Χαράλαμπος Γκούβας. *Ατυχήματα και μαζικές καταστροφές, αίτια, και αντιμετώπιση*. Έκδοση Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, Αθήνα, 2000, σελ.75
19. "Trauma Definition". Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Archived from the original on August 5, 2014. <http://www.samhsa.gov/traumajustice/traumadefinition/definition.aspx>
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Text revision. Washington, DC, 2000, doi: 10.1176/appi.books.9780890423349
21. Nelson EC, Heath AC, Madden PAF, Cooper ML, Dinwiddie SH, Bucholz KK et al. Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes. results from a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:139–145, doi:10.1001/archpsyc.59.2.139
22. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010, 197:378–385, doi: 10.1192/bjp.bp.110.080499
23. Mullen P, Martin J, Anderson J, Romans S, Herbison G. Childhood sexual abuse and mental health in adult life. *Br J Psychiatry* 1993, 163:721–732, doi: 10.1192/bjp.163.6.721
24. Bushnell J, Wells J, Oakley-Browne M. Long-term effects of intrafamilial sexual abuse in childhood. *Acta Psychiatr Scand* 1992, 85:136–142, doi:10.1111/j.1600-0447.1992.tb01458.x
25. Christoffersen M, Poulsen H, Nielsen A. Attempted suicide among young people: risk factors in a prospective register based study of Danish people born in 1966. *Acta Psychiatr Scand* 2003, 108:350–358, PMID:14531755
26. Kim D, Kaspar V, Noh S, Nam JH. Sexual and physical abuse among Korean female inpatients with schizophrenia. *J Trauma Stress* 2006, 19:279–289, doi:10.1002/jts.20119
27. Schenkel LS, Spaulding WD, Dilillo D, Silverstein SM. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology and cognitive deficits. *Schizophr Res* 2005, 76:273–286, doi: 10.1016/j.schres.2005.03.003
28. Lysaker PH, Meyer PS, Evans JD, Clements CA, Marks KA. Childhood sexual trauma and psychosocial functioning in adults with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001, 52:1485–1488, doi: 10.1176/appi.ps.52.11.1485
29. Lysaker PH, Nees MA, Lancaster RS, Davis LW. Vocational function among persons with schizophrenia with and without history of childhood sexual trauma. *J Trauma Stress* 2004, 17:435–438, doi:10.1023/B:JOTS.0000048957.70768.b9
30. Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women. An epidemiological and cotwin control analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:953–959, doi:10.1001/archpsyc.57.10.953
31. Grilo CM, Masheb RM. Childhood maltreatment and personality disorders in adult patients with binge eating disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:183–188, doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.02303.x
32. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 112:330–350, doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x
33. Read J. Child Abuse and psychosis: a literature review and implications for professional practice. *Prof Psychol Res Pr* 1997, 28:448–456, doi: 10.1037/0735-7028.28.5.448
34. Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, McGorry PD. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2008, 34:568–579, doi: 10.1093/schbul/sbm121
35. Steinberg HR, Durell J. A stressful social situation as a precipitant of schizophrenic symptoms: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 1968, 114:1097–1105, doi: 10.1192/bjp.114.514.1097
36. Luchterhand E. Early and late effects of imprisonment in Nazi concentration camps: Conflicting interpretations in survivor research. *Soc Psychiatry* 1970, 5:102–110, doi: 10.1007/BF00594722
37. Reulbach U, Bleich S, Biermann T, Pfahlberg A, Sperling W. Late-Onset Schizophrenia in Child Survivors of the Holocaust. *J Nerv Ment Dis* 2007, 195:315–319, doi: 10.1097/01.nmd.0000261878.55882.55
38. Uçok A, Bikmaz S. The effects of childhood trauma in patients with first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007, 116:371–377, doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01079.x
39. Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, Wells DL, Moss A. Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *Br J Psychiatry* 2004, 184:416–421, PMID:15123505
40. Lysaker PH, Beattie BA, Strasburger MA, Davis LW. Reported history of child sexual abuse in schizophrenia. Association with heightened symptom levels and poorer participation over four months in vocational rehabilitation. *J Nerv Ment Dis* 2005, 193:790–795, PMID:16319700
41. Ross C, Anderson G, Clark P. Childhood abuse and positive symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994, 164:831–834, PMID:8045548
42. Read J, Perry BD, Miskowitz A. The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumatic neurodevelopmental model. *Psychiatry* 2001, 64:319–345, doi: 10.1521/psyc.64.4.319.18602
43. Lysaker PH, Meyer P, Evans JD, Marks KA. Neurocognitive and symptom correlates of self-reported childhood sexual abuse in schizophrenia spectrum disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2001, 13:89–92, PMID:11534930
44. Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. Pretreatment and Outcome Correlates of Sexual and Physical Trauma in an Epidemiological Cohort of First-Episode

- Psychosis Patients. *Schizophr Bull* 2010, 36:1105–1114, doi: 10.1093/schbul/sbp009
45. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, Denicoff KD, Nolen WA et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002, 51:288–297, doi: 10.1016/s0006-3223(01)01239-2
 46. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005, 186:121–125, doi:10.1192/bjp.186.2.121
 47. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet* 2006, 367:1040–1042, doi:10.1016/S0140-6736(06)68450-X
 48. Morgan C, Fisher H. Environmental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophr Bull* 2007, 33:3–10, doi: 10.1093/schbul/sbl053
 49. Shevlin M, Houston JE, Dorahy MJ, Adamson G. Cumulative traumas and psychosis: An analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 2008, 34:193–199, doi: 10.1093/schbul/sbm069
 50. Van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry* 2003, 160:477–482, doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.477
 51. Van Os J. Does the urban environment cause psychosis? *Br J Psychiatry* 2004, 184:287–288, PMID:15056569
 52. Van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* 2004, 161:2312–2314, doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2312
 53. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005, 162:12–24, doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12
 54. Hoek HW. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2007, 36:761–768, doi: 10.1093/ije/dym085
 55. Janssen I, Hanssen M, Bak M et al. Discrimination and delusional ideation. *Br J Psychiatry* 2003, 182:71–76, PMID:12509322
 56. Trotta A, Di Forti M, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David A et al. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res* 2013, 150:169–175, doi: 10.1016/j.schres.2013.07.001
 57. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W et al. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull* 2012, 38:661–671, doi: 10.1093/schbul/sbs050
 58. Allen JG, Coyne L, Console DA. Dissociative detachment relates to psychotic symptoms and personality decompensation. *Compr Psychiatry* 1997, 38:327–334, doi: 10.1016/S0010-440X(97)90928-7
 59. Bentall RP, Rowse G, Shryane N, Kinderman P, Howard R, Blackwood N et al. The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66:236–247, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.1
 60. Dong M, Anda R, Dube SR, Giles WH, Felitti VJ. The relationship of exposure to childhood sexual abuse to other forms of abuse, neglect and household dysfunction during childhood. *Child Abuse Negl* 2003, 27:625–639, PMID:12818611
 61. Selten JP, Cantor-Graae E. Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry* 2007, 191:51–59, doi:10.1192/bjp.191.51.s9
 62. Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Hardesty JP, Mintz J. Life events can trigger depressive exacerbation in the early course of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2000, 109:139–144, PMID:1074094
 63. Horan WP, Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Hwang SS, Mintz J. Stressful life events in recent-onset schizophrenia: reduced frequencies and altered subjective appraisals. *Schizophr Res* 2005, 75:363–374, doi:10.1016/j.schres.2004.07.019
 64. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007, 27:409–424, doi:10.1016/j.cpr.2006.09.005
 65. Myin-Germeys I, van Os J, Schwartz JE, Stone AA, Delespaul PA. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:1137–1144, PMID:11735842
 66. Myin-Germeys I, Krabbendam L, Jolles J, Delespaul PA, van Os J. Are cognitive impairments associated with sensitivity to stress in schizophrenia? An experience sampling study. *Am J Psychiatry* 2002, 159:443–449, doi:10.1176/appi.ajp.159.3.443
 67. Larkin W, Read J. Childhood trauma and psychosis: evidence, pathways, and implications. *J Postgrad Med* 2008, 54:287–293, PMID: 18953148
 68. Vargas T, Lam PH, Azis M, Osborne KJ, Lieberman A, Mittal VA. Childhood Trauma and Neurocognition in Adults With Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018, Epub ahead of print, doi: 10.1093/schbul/sby150
 69. Aas M, Navari S, Gibbs A, Mondelli V, Fisher HL, Morgan C et al. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res* 2012, 137:73–79, doi: 10.1016/j.schres.2012.01.035
 70. Alameda L, Golay P, Baumann PS, Progin P, Mebdouhi N, Elowe J et al. Mild Depressive Symptoms Mediate the Impact of Childhood Trauma on Long-Term Functional Outcome in Early Psychosis Patients. *Schizophr Bull* 2017, 43:1027–1035, doi: 10.1093/schbul/sbw163
 71. Chatziioannidis S, Andreou Ch, Agorastos A, Kaprinis S, Malliaris Y, Garyfallos G, Bozikas VP. The role of attachment anxiety in the relationship between childhood trauma and schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychiatry Res* 2019, 276:223–231, doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.021.
 72. Konings M, Stefanis NC, Kuepper R, de Graaf R, ten Have M, van Os J et al. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol Med* 2012, 42:149–159, doi: 10.1017/S0033291711000973

73. Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A, Frissa S, SELCoH study team, Hotopf M et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 2014, 204:346–353, doi: 10.1192/bjp.bp.113.134452
74. Trotta A, Iyegbe C, DiForti M, Sham PC, Campbell DD, Cherny SS et al. Interplay between Schizophrenia Polygenic Risk Score and Childhood Adversity in First Presentation Psychotic Disorder: A Pilot Study. *PLoS ONE* 2016, 11:e0163319, doi:10.1371/journal.pone.0163319
75. Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P, Kenis G, Luyckx JJ, Lin BD et al Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019, 18:173–182, doi: 10.1002/wps.20629
76. Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial Stress and Psychosis. A Review of Neurobiological Mechanisms and the Evidence of Gene-Stress Interaction. *Schizophr Bull* 2008, 34:1095–1105, doi: 10.1093/schbul/sbn101
77. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010, 36:472–485, doi: 10.1093/schbul/sbq031
78. Murray GK. The emerging biology of delusions. *Psychol Med* 2011, 41:7–13, doi: 10.1017/S0033291710000413
79. Murray RM. Mistakes I Have Made in My Research Career. *Schizophr Bull* 2017, 43:253–256, doi: 10.1093/schbul/sbw165

Αλληλογραφία: Ι. Κωστελέτος, Δράκοντος 16, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα, Τηλ: 210-72 17 252, 6944 946 595
e-mail: jiankost@gmail.com

Ανασκόπηση Review

Το στίγμα της ψυχικής ασθένειας: Ιστορική αναδρομή και θεωρητική πλαισίωση

Μ. Οικονόμου,^{1,2} Α. Μπεχράκη,² Μ. Χαρίτση²

¹Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας, Νευροεπιστημών και Ιατρικής Ακρίβειας
«Κώστας Στεφανής» (ΕΠΙΨΥ), Αθήνα

Ψυχιατρική 2020, 31:36–46

Το παρόν άρθρο πραγματεύεται την έννοια του στίγματος αναφορικά με το ιστορικό και θεωρητικό της πλαίσιο. Αρχικά παρουσιάζεται η εννοιολογική προέλευση του όρου «στίγμα» και η μετέπειτα πορεία και εισχώρησή της στον επιστημονικό τομέα. Ο όρος στίγμα (stigma) προέρχεται από την αρχαία ελληνική γλώσσα, από το ρήμα στίζω, το οποίο σημαίνει «χαράσσω», προκαλών σημαδιό προς όνειδος, τιμωρία ή ένδειξη ατίμωσης». Στη διαμόρφωση της σύγχρονης σκέψης για το στίγμα, θεμελιώδη θέση κατέχει το έργο του Erving Goffman, σύμφωνα με τον οποίο η διαδικασία του στιγματισμού σηματοδοτείται από την ύπαρξη ενός κοινωνικά ανεπιθύμητου χαρακτηριστικού διαφορετικότητας, το οποίο, όταν γίνεται ορατό στην κοινωνική αλληλεπίδραση, λειτουργεί απαξιωτικά για την ταυτότητα του ατόμου που το φέρει. Μία από τις πρώιμες θεωρίες η οποία συγκέντρωσε σημαντικό επιστημονικό ενδιαφέρον, είναι η «θεωρία του χαρακτηρισμού ή της ετικετοποίησης» (labeling theory) του Thomas Scheff, ενώ στην πορεία σημαντικότερα μοντέλα θεωρήθηκαν αυτά των Corrigan & Watson, οι οποίοι ανέδειξαν ως κύριες συνιστώσες του στίγματος τα στερεότυπα, τις προκαταλήψεις και τις διακρίσεις, καθώς και των Link & Phelan, οι οποίοι ορίζουν ως αλληλένδετες συνιστώσες του στίγματος την ετικετοποίηση, τη στερεοτυποποίηση, τον κοινωνικό διαχωρισμό, την απώλεια της κοινωνικής θέσης και τις διακρίσεις. Κατά το τελευταίο μισό του περασμένου αιώνα περίπου, η έννοια του στίγματος συγκέντρωσε σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον και βρήκε μεγάλη απήχηση στην επιστημονική κοινότητα ως προς την αποτύπωση της κοινωνικής αντιμετώπισης των ατόμων με ψυχικές διαταραχές. Ο βασικός κορμός της διεθνούς βιβλιογραφίας έχει εστιάσει στην αποτύπωση του επιπέδου γνώσεων και των πεποιθήσεων του πληθυσμού για την ψυχική νόσο και στη διερεύνηση των κοινωνικών στάσεων και της κοινωνικής απόστασης απέναντι στους ψυχικά πάσχοντες, με τις περισσότερες μελέτες να καταδεικνύουν ότι οι αρνητικές απόψεις και κοινωνικές στάσεις

είναι ευρέως διαδεδομένες, ενώ οι παράγοντες που φαίνεται να τις επηρεάζουν, είναι η βαρύτητα των συμπτωμάτων, η πτωχή θεραπευτική έκβαση, η διαταραγμένη συναισθηματική έκφραση των ασθενών στην κοινωνική αλληλεπίδραση, τα περιστατικά βίαιης και επικίνδυνης συμπεριφοράς αλλά και η ετικετοποίηση του ατόμου που φέρει μια ψυχιατρική διάγνωση. Σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού φαίνεται πως ορισμένοι κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες, όπως το ανδρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία, η χαμηλή κοινωνική τάξη, το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο και ο τόπος κατοικίας σε ημιαστική ή αγροτική περιοχή, σχετίζονται με αρνητικές στάσεις, ενώ καθοριστικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η ύπαρξη ή μη προηγούμενης εμπειρίας με την ψυχική νόσο.

Λέξεις ευρητηρίου: Στίγμα, ψυχική νόσος, ιστορική αναδρομή, εννοιολογικές προσεγγίσεις, στερεότυπα, προκαταλήψεις, διακρίσεις.

Στίγμα και ψυχική ασθένεια: Ιστορική αναδρομή και θεωρητική πλαισίωση

Παρόλο που υπάρχει γενικότερη συμφωνία απόψεων σχετικά με το τι ορίζεται ως στίγμα, δεν υπάρχει μία ενιαία θεωρητική προσέγγιση που να χαρακτηρίζει το συγκεκριμένο φαινόμενο, ενώ επιστήμονες έχουν προβεί σε διαφορετικές αναλύσεις, τυποποιήσεις και κατηγοριοποιήσεις της έννοιας του στίγματος. Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι το στίγμα, τα χαρακτηριστικά και οι συμπεριφορές που θεωρούνται στιγματιστικές, δεν είναι ίδιες σε κάθε κοινωνία αλλά διαφέρουν ανάλογα με το κοινωνικό πλαίσιο στο οποίο υφίστανται την εκάστοτε χρονική περίοδο. Αυτό συμβαίνει διότι τα κοινωνικά και πολιτιστικά πρότυπα μπορεί να διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Κατ' επέκτασιν, μπορεί να διαφέρουν και ανάμεσα σε διαφορετικές κοινωνικές ομάδες της ίδιας χώρας ή ακόμη και της ίδιας πόλης, για παράδειγμα, διαφορές ανάμεσα στον γηγενή πληθυσμό και στους μετανάστες, στις υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές βαθμίδες σε σύγκριση με τις χαμηλότερες, ανάμεσα σε διαφορετικούς επιστημονικούς και εργασιακούς κλάδους. Συνεπώς ανάλογα με τα κοινωνικά πρότυπα τα οποία ενστερνίζεται η κάθε κοινωνική ομάδα και τον βαθμό στον οποίο ταυτίζεται με εκείνα, αλλάζει και το τι εκλαμβάνεται ως στίγμα, στιγματιστικό ή στιγματιστική συμπεριφορά.

Ο στιγματισμός ατόμων ή ομάδων που η κοινωνία εκλαμβάνει ως «διαφορετικά» ή παρεκκλίνοντα από τις κοινωνικές νόρμες, αποτελεί σημαντικό κοινωνικό ζήτημα με πολυεπίπεδες προεκτάσεις. Οι ασθένειες της ψυχής, ακόμα και σήμερα, περιβάλλονται από προκαταλήψεις και αναχρονιστικές δοξασίες, όπου επιβιώνει ο ανορθολογικός φόβος απέναντι στο «διαφορετικό». Παρά την πρόοδο των επιστημονικών

μέσων αντιμετώπισης των ψυχικών διαταραχών, η διάγνωσή τους συνοδεύεται από απαξιώτικες λογικές και το στίγμα απέναντι στους πάσχοντες παραμένει ισχυρό.

Παγκοσμίως, το στίγμα αναγνωρίζεται ως το βασικότερο εμπόδιο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών,¹ με τέτοιες επιπτώσεις ώστε να αποτελεί μια σύγχρονη πρόκληση. Μια πρόκληση τόσο από την προοπτική της βέλτιστης ιατρικής φροντίδας και αποκατάστασης, όσο και από την προοπτική μιας κοινωνίας που θέλει να σέβεται και να προφυλάσσει τα δικαιώματα των μελών της, ειδικά αυτών που είναι ευάλωτα στην εκμετάλλευση, τη θυματοποίηση και τον κοινωνικό αποκλεισμό.

Στίγμα: Ιστορικές καταβολές και σύγχρονες διαστάσεις

Ο όρος *στίγμα* (*stigma*), που έχει επικρατήσει διεθνώς στην επιστημονική βιβλιογραφία, προέρχεται από την αρχαία ελληνική γλώσσα και συγκεκριμένα από το ρήμα στίζω, το οποίο κυριολεκτικά σημαίνει «χαράσσω διά νύγματος, προκαλώ σημάδι με πυρακτωμένη σφραγίδα προς όνειδος ή τιμωρία, χαράσσω το δέρμα ως ένδειξη ατίμωσης». Στην αρχαία Ελλάδα το *στίγμα* ήταν σημάδι που χαρασσόταν ή εντυπωνόταν με κάψιμο στους δούλους ή στους εγκληματίες και τους προδότες, έτσι ώστε να επισημαίνει την κοινωνική κατωτερότητά τους ή να τους καταδεικνύει ως «ηθικά μιαιρούς», υπαγορεύοντας έτσι την κοινωνική αποφυγή τους. Ωστόσο, ιστορικά ίχνη της έννοιας του *στίγματος* ως σημαδιού που υποδηλώνει μια επονείδιστη ιδιότητα, εντοπίζονται ήδη στη Γένεση της Βίβλου, όπου αναφέρεται ότι ο Θεός στιγμάτισε τον Κάιν για να τον προσδιορίσει ως

τον πρώτο δολοφόνο τού ανθρώπινου γένους. Στο ίδιο πνεύμα, αρκετά αργότερα, ο Burton² στο έργο του *Ανατομία της Μελαγχολίας* περιγράφει τον στιγματισμό ενός εγκληματία με πυρωμένο σίδερο κατά τον Μεσαίωνα, πράξη η οποία αποσκοπούσε στον δημόσιο εξευτελισμό του. Οι αναφορές αυτές είναι ενδεικτικές του νοήματος που σταδιακά προσέλαβε ο όρος *στίγμα* στον ρου της ιστορίας, καταλήγοντας να φέρει τη σημασία ενός ανεξίτηλου «σημαδιού» σε κοινωνικά απορριπτά άτομα και της συνακόλουθης δημόσιας δυσφήμισης, ακόμα και διαπόμπευσής τους.

Η σημασία την οποία ο όρος «στίγμα» διατηρεί ως τις μέρες μας, αφορά στην ύπαρξη ενός κοινωνικά απαξιωτικού χαρακτηριστικού ή ιδιότητας που διαχωρίζει το άτομο που το φέρει, από την υπόλοιπη κοινωνία. Στον σύγχρονο κόσμο, μεταξύ άλλων ιδιοτήτων του ατόμου που δηλώνουν απόκλιση από τις κοινωνικές νόρμες (π.χ. σε σχέση με τον σεξουαλικό προσανατολισμό, το ποινικό ιστορικό, το ανήκειν σε μειονοτικές ομάδες κ.ά.), έντονο στιγματιστικό φορτίο ενέχουν επίσης «σημάδια» ή χαρακτηριστικά που είναι ενδεικτικά μιας ιατρικής παθολογίας ή βιολογικής ανωμαλίας. Σε αυτό το πλαίσιο, ασθένειες που επιφέρουν στιγματισμό και διακρίσεις σε βάρος των πασχόντων, έχουν υπάρξει η λέπρα και η φυματίωση στο παρελθόν, το AIDS στη σύγχρονη εποχή και προπάντων οι ψυχικές διαταραχές, για τις οποίες το στίγμα αποτελεί διαχρονική συνιστώσα της κοινωνικής τους αντιμετώπισης. Η ψυχική νόσος, με ορατά τα σημάδια της διαφορετικότητας στη συμπεριφορά του πάσχοντα, παραμένει ακόμη και σήμερα ίσως η πλέον στιγματισμένη νοσολογική κατηγορία, ειδικά στις σοβαρότερες μορφές της, όπως η σχιζοφρένεια.^{3,4}

Το στίγμα αποτελεί μεγάλη πηγή επιβάρυνσης για τους ψυχικά ασθενείς, σε συναισθηματικό αλλά και πρακτικό επίπεδο, καθώς έχουν να αντιμετωπίσουν –εκτός από την ίδια τη νόσο– την προκατάληψη και τον φόβο της κοινωνίας για το «άλλο της πρόσωπο». Οι ψυχικές διαταραχές συνεχίζουν να αποτελούν για μεγάλο μέρος του πληθυσμού ένα «ομιχλώδες πεδίο», διανθισμένο από προκαταλήψεις και συχνά αναχρονιστικές δοξασίες. Ο κόσμος πολλές φορές εκλαμβάνει τις εκδηλώσεις της ψυχικής νόσου ως κάτι που ο ασθενής θα μπορούσε να ελέγξει, και γι' αυτό του επιρρίπτει την ευθύνη για συμπεριφορές που

απορρέουν από την παθολογία του. Έτσι, οι ασθενείς, αντί να αντιμετωπίζονται ως άτομα που χρήζουν βοήθειας και υποστήριξης, συχνά γίνονται δέκτες κοινωνικής επιθετικότητας.

Στίγμα και ψυχική νόσος: Εννοιολογικές προσεγγίσεις και θεωρητικά μοντέλα

Στη διαμόρφωση της σύγχρονης σκέψης για το στίγμα, θεμελιώδη θέση κατέχει το έργο του Erving Goffman *«Στίγμα: Σημειώσεις για τη Διαχείριση της Φθαρμένης Ταυτότητας»*.⁵ Για τον Goffman η διαδικασία του στιγματισμού σηματοδοτείται από την ύπαρξη ενός κοινωνικά ανεπιθύμητου χαρακτηριστικού διαφορετικότητας, το οποίο, όταν γίνεται ορατό στην κοινωνική αλληλεπίδραση, λειτουργεί απαξιωτικά για την ταυτότητα του ατόμου που το φέρει. Ο όρος *στίγμα* αναφέρεται τόσο στο ίδιο το χαρακτηριστικό διαφορετικότητας, όσο και στις δυναμικές που εκκινούνται από την ύπαρξή του στις κοινωνικές σχέσεις. Το στίγμα οδηγεί σε πρακτικές διαχωρισμού του ατόμου που φέρει αυτό το επονείδιστο χαρακτηριστικό, από την υπόλοιπη κοινωνία· η αιτία αυτής της κοινωνικά απορριπτέας διαφορετικότητας καταλήγει να προσδιορίζει συνολικά την ταυτότητα του στιγματιζόμενου, απαξιώνοντάς την και υπονομεύοντας την κοινωνική του υπόσταση. Το άτομο που στιγματίζεται στερείται την πλήρη κοινωνική αποδοχή και βρίσκεται διαρκώς σε μια προσπάθεια να «υποστυλώσει» την επισφαλή ταυτότητά του και να αποσιωπήσει το χαρακτηριστικό που αποτελεί αιτία της αρνητικής κοινωνικής αντιμετώπισής του.

Την αρχική αυτή προσέγγιση του Goffman, η οποία παραμένει κλασική στο πεδίο, πλαισιώνουν πολλές άλλες απόπειρες θεωρητικής και εννοιολογικής αποτύπωσης της κοινωνικής διαδικασίας του στιγματισμού. Ενδεικτικά, μία από τις πρώιμες θεωρίες η οποία συγκέντρωσε σημαντικό επιστημονικό ενδιαφέρον, είναι η «*θεωρία του χαρακτηρισμού*» ή «*θεωρία της ετικετοποίησης*» (labeling theory), που διατύπωσε ο Thomas Scheff.⁶ Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η κοινωνική στάση απέναντι σε άτομα που είναι διαφορετικά ή παρεκκλίνοντα δεν εξαρτάται τόσο από τη συμπεριφορά των τελευταίων, όσο από την «ετικέτα» που τους έχει αποδοθεί από το κοινωνικό τους περιβάλλον. Έτσι, ένα άτομο θα αποστασιοποιηθεί από έναν ψυχικά ασθενή εξαιτίας της προκαταβολικής εντύπωσης που έχει διαμορφώσει από το αρ-

νητικό περιεχόμενο της ετικέτας «ψυχική ασθένεια». Η συμπεριφορά του ίδιου του ασθενούς, ακόμα και αν δεν ενισχύει την προκαταβολική αυτή εντύπωση, φαίνεται ότι δεν μπορεί να αποτρέψει την κοινωνική του απόρριψη, καθώς η επίδραση της ετικέτας που του έχει αποδοθεί, υπερβαίνει και υπερκαλύπτει τις ποιότητες της συμπεριφοράς του.

Εμβαθύνοντας στην έννοια του στίγματος επιχειρούμε να παρουσιάσουμε τις κατηγορίες στίγματος που αναπτύχθηκαν από τον Goffman. Κατ' επέκτασιν, ο Goffman διέκρινε τρία βασικά είδη στίγματος: Πρώτον τις σωματικές ανωμαλίες και αναπηρίες, δεύτερον τα «ψεγάδια» του χαρακτήρα και της συμπεριφοράς του ατόμου, τις διαταραχές ψυχικής υγείας (ή ψυχολογικές διαταραχές) και τρίτον την εθνική, φυλετική και θρησκευτική ταυτότητα του ατόμου που μπορεί να το μετατρέψει σε αντικείμενο στιγματισμού.⁷ Σύμφωνα με τους Jones et al⁸ η ισχύς του στίγματος περιλαμβάνει έξι διαστάσεις: Η πρώτη διάσταση αφορά στο κατά πόσο η στιγματιστική συμπεριφορά είναι ορατή στο κοινωνικό περιβάλλον του ατόμου, η δεύτερη αφορά στο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα της στιγματιστικής συμπεριφοράς ή χαρακτηριστικού, η τρίτη αφορά στο αν και κατά πόσο η στιγματιστική συμπεριφορά επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου, η τέταρτη αναφέρεται στην εξωτερική εμφάνιση, η πέμπτη συνδέεται με το αν η στιγματιστική συμπεριφορά ή χαρακτηριστικό είναι εγγενής ή αποκτηθείσα και κατ' επέκτασιν αν το άτομο θεωρείται υπαίτιο γι' αυτήν και τέλος η έκτη διάσταση αφορά στον βαθμό επικινδυνότητας της στιγματιστικής συμπεριφοράς.⁸

Στη σύγχρονη επιστημονική τεκμηρίωση της μελέτης του στίγματος τα σημαντικότερα θεωρητικά μοντέλα που έχουν καθιερωθεί, είναι αυτά των Corrigan & Watson⁹ και των Link & Phelan.¹⁰ Οι Corrigan et al⁹ άντλησαν στοιχεία από το προγενέστερο μοντέλο του Weiner¹¹ αναφορικά με τη σχέση των στιγματιστικών στάσεων με την απόδοση ευθύνης για την ασθένεια στον ίδιο τον πάσχοντα. Ειδικότερα, ο Weiner υποστήριξε ότι, όταν οι προβληματικές καταστάσεις που σχετίζονται με την ψυχική ασθένεια ερμηνεύονται ως κάτι για το οποίο είναι υπεύθυνος ο ασθενής, προκαλούν θυμό και απορριπτικές στάσεις εναντίον του, ενώ εάν αποδοθούν στην ασθένεια ως κάτι που ξεφεύγει από τον έλεγχο του ατόμου, προκαλούν συμπάθεια και πρόθεση βοήθειας.

Σύμφωνα με τους Corrigan & Watson⁹ το στίγμα μπορεί να είναι εμφανές και να συνδέεται με ένα εξωτερικό χαρακτηριστικό του ατόμου, όπως για παράδειγμα το χρώμα του δέρματος, ή να μην είναι ορατό σ' έναν εξωτερικό παρατηρητή, όπως η ομοφυλοφιλία. Στο μοντέλο που διατύπωσαν⁹ οι ίδιοι θεωρητικοί, η κοινωνική διαδικασία του στιγματισμού αναλύεται σε γνωσιακό, συναισθηματικό και συμπεριφορικό επίπεδο και, αντίστοιχα, ως κύριες συνιστώσες του στίγματος προσδιορίζονται τα στερεότυπα, οι προκαταλήψεις και οι διακρίσεις. Τα στερεότυπα ορίζονται ως γνωσιακές δομές που υιοθετούνται μέσω της κοινωνικής μάθησης και χρησιμεύουν στην «αποκωδικοποίηση» κοινωνικών καταστάσεων για τις οποίες το άτομο δεν έχει προηγούμενη εμπειρία. Κατά κανόνα η λειτουργία των στερεοτύπων αφορά στη –συνχά άκριτη– εφαρμογή γενικεύσεων παραβλέποντας τις ατομικές διαφορές (π.χ. «οι ψυχικά ασθενείς είναι επικίνδυνοι») και χρησιμεύει ως μέσο πρόβλεψης της κοινωνικής συμπεριφοράς. Οι προκαταλήψεις αποτελούν τη συναισθηματική αντίδραση του ατόμου στα στερεότυπα (π.χ. φόβος), λειτουργώντας ως μια συμπεριφορική προδιάθεση αντίστοιχη με το γνωσιακό περιεχόμενο των στερεοτύπων. Τέλος, οι διακρίσεις είναι οι αρνητικές συμπεριφορές σε βάρος των στιγματιζόμενων (π.χ. αποφυγή) οι οποίες απορρέουν από τις προκαταλήψεις. Πέραν της παραπάνω κατηγοριοποίησης των διαστάσεων του στίγματος, σύμφωνα με τον Corrigan οι εκφάνσεις του στίγματος διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: το *κοινωνικό/δημόσιο στίγμα*, που αφορά στην αρνητική αντίδραση του πληθυσμού απέναντι στα άτομα με ψυχική ασθένεια, και τον *αυτοστιγματισμό*, τη συνθήκη όπου τα ίδια τα άτομα με ψυχική ασθένεια ενστερνίζονται τις προκαταλήψεις σε βάρος τους, ενδοβάλλοντας το αρνητικό περιεχόμενό τους.^{9,12,13}

Πιο συγκεκριμένα, ο αυτοστιγματισμός ή αλλιώς το στίγμα του εαυτού μπορεί να επιφέρει ποικίλα αρνητικά συναισθήματα όπως ενοχή, ντροπή, κατωτερότητα και κατ' επέκτασιν τάση για μυστικότητα και απομόνωση.⁷ Επίσης το άτομο δέχεται πλήγμα στην αυτοπεποίθησή του νιώθοντας συχνά ότι λόγω του κατακριτέου κοινωνικά στίγματος δεν αξίζει όσα αξίζουν άλλοι, δεν είναι αρκετά ικανό ή αποτελεσματικό στην περάτωση στόχων, στην καταπολέμηση δυσκολιών.¹⁴ Συνεπώς ο συνδυασμός κοινωνικού στίγματος και αυτοστιγματισμού (στίγματος εαυτού)

μπορεί να επιφέρει σημαντικές αρνητικές συνέπειες στο άτομο αλλά και στην οικογένειά του, καθώς το κοινωνικό στίγμα δεν περιορίζεται μόνο στον φορέα του στίγματος αλλά μπορεί να διευρυνθεί στο φιλικό, οικογενειακό του περιβάλλον καθώς επίσης ακόμη και στους επαγγελματίες ψυχικής υγείας ή στους φροντιστές του ατόμου.^{15,16}

Το μοντέλο που έχουν διαμορφώσει οι Link & Phelan,¹⁰ περιλαμβάνει ως αλληλένδετες συνιστώσες του στίγματος, την *ετικετοποίηση*, τη *στερεοτυποποίηση*, τον (κοινωνικό) *διαχωρισμό*, την *απόλεια της κοινωνικής θέσης* και τις *διακρίσεις*. Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται ότι το στίγμα είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των διαστάσεων αυτών στο πλαίσιο κοινωνικών δυναμικών όπου το «ετικετοποιημένο» άτομο αντιμετωπίζεται ως μέλος μιας εξω-ομάδας. Επιπλέον, οι Link & Phelan¹⁷ εντοπίζουν τρεις βασικές κατηγορίες διακρίσεων: τις *απευθείας διακρίσεις*, οι οποίες αφορούν σε σαφείς συμπεριφορές απόρριψης, τις *δομικές διακρίσεις*, οι οποίες ενυπάρχουν με πιο έμμεσο τρόπο σε θεσμούς και κοινωνικές δομές, και τις *λανθάνουσες διακρίσεις*, οι οποίες επισυμβαίνουν όταν τα στιγματιζόμενα άτομα αντιμετωπίζονται ως υποδεέστερα εξαιτίας της ψυχικής ασθένειας (π.χ. ως επικίνδυνα, αναξιόπιστα και μειωμένων ικανοτήτων).

Ερευνητικές καταγραφές του στίγματος της ψυχικής ασθένειας - Πεποιθήσεις και στάσεις απέναντι στα άτομα με ψυχική νόσο

Κατά το τελευταίο μισό του περασμένου αιώνα περίπου, η έννοια του στίγματος συγκέντρωσε σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον και βρήκε μεγάλη απήχηση στην επιστημονική κοινότητα ως προς την αποτύπωση της κοινωνικής αντιμετώπισης των ατόμων με ψυχικές διαταραχές. Ο βασικός κορμός της διεθνούς ερευνητικής βιβλιογραφίας στο πεδίο του στίγματος –ιδίως κατά τις πρώτες κυρίως δεκαετίες της μελέτης του– έχει εστιάσει κυρίως στην αποτύπωση του επιπέδου γνώσεων και των πεποιθήσεων του πληθυσμού για την ψυχική νόσο, καθώς και στη διερεύνηση των κοινωνικών στάσεων και της κοινωνικής απόστασης απέναντι στους ψυχικά πάσχοντες.

Αναλυτικότερα, οι πρώτες μελέτες που διερεύνησαν τις στάσεις απέναντι στα άτομα με ψυχική ασθένεια διεξήχθησαν στις ΗΠΑ κατά τη δεκαετία του 1950^{18,19} με την εφαρμογή ερευνητικών τεχνι-

κών, όπως οι βινιέτες και οι ανοιχτού τύπου συνεντεύξεις, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό καθόρισαν τη μεταγενέστερη μεθοδολογία στο πεδίο. Την ίδια περίοδο, ο Whatley²⁰ ανέπτυξε μια προσαρμογή της ήδη υπάρχουσας Κλίμακας Κοινωνικής Απόστασης (Social Distance Scale), η οποία δημιουργήθηκε από τον Bogardus²¹ για τη μελέτη των στάσεων του γενικού πληθυσμού απέναντι σε εθνικές και φυλετικές μειονότητες στην Αμερική. Η πρώτη αυτή Κλίμακα Κοινωνικής Απόστασης αποτιμά τον βαθμό εγγύτητας που επιτρέπει ή επιθυμεί ο ερωτώμενος προς τα μέλη της υπό διερεύνηση ομάδας σε μια ποικιλία κοινωνικών καταστάσεων που προϋποθέτουν διαφορετικό βαθμό εγγύτητας. Μέχρι σήμερα η βασική κλίμακα του Bogardus και οι προσαρμογές της έχουν εφαρμοστεί ευρέως στην εκτίμηση της κοινωνικής απόστασης για την ψυχική ασθένεια και ειδικότερα τη σχιζοφρένεια. Η κοινωνική απόσταση παραμένει θεμελιώδης δείκτης του στίγματος²²⁻²⁴ και αποτελεί διεθνώς την πιο διαδεδομένη μέθοδο διερεύνησης και αξιολόγησης των κοινωνικών στάσεων.

Διεθνώς, η πλειοψηφία των μελετών στο πεδίο του στίγματος καταδεικνύουν ότι οι αρνητικές απόψεις και κοινωνικές στάσεις απέναντι στις ψυχικές διαταραχές και τους πάσχοντες από αυτές είναι ευρέως διαδεδομένες.^{23,25-29} Οι στερεότυπες αντιλήψεις που καταγράφονται για τους ασθενείς, αφορούν κυρίως στην απρόβλεπτη συμπεριφορά και την επικινδυνότητά τους, προκαλώντας συναισθηματικές αντιδράσεις ανασφάλειας και φόβου.²⁹⁻³³ Μελέτες που χρησιμοποίησαν τον δείκτη της κοινωνικής απόστασης,³⁴⁻³⁷ καταδεικνύουν μεγάλη επιθυμία απόστασης του πληθυσμού ιδίως από τα άτομα με σχιζοφρένεια. Ειδικότερα, η επιθυμία κοινωνικής απόστασης βρέθηκε να κλιμακώνεται ανάλογα με τον βαθμό εγγύτητας που προϋπέθετε κάθε λήμμα του σχετικού ερωτηματολογίου.

Στη χώρα μας λίγες εμπεριστατωμένες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με τις στάσεις του γενικού πληθυσμού αλλά και ειδικών πληθυσμιακών ομάδων απέναντι στο στίγμα της ψυχικής νόσου. Αναφορικά με τον γενικό πληθυσμό, πανελλαδική μελέτη έδειξε ότι, ενώ μόνο το 32% των ερωτηθέντων θα απέφευγαν να ανοίξουν συζήτηση με κάποιο άτομο με σχιζοφρένεια, το 50% δεν θα ήθελε να δουλεύει μαζί του, ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία τους (92%) οι ερωτηθέντες δεν

θα παντρεύονταν ένα άτομο με σχιζοφρένεια.³⁷ Τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται σε συμφωνία και με άλλες έρευνες που φανερώνουν σχετικά υψηλά επίπεδα στιγματισμού προς τους ψυχικά πάσχοντες στη χώρα μας.^{38,39} Έρευνα που έγινε σε 1601 Έλληνες ηλικίας 18–65 ετών, έδειξε ότι οι συμμετέχοντες με το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο ήταν πιο θετικά διακείμενοι απέναντι στους ψυχικά ασθενείς. Οι κάτοικοι περιοχών εκτός Αθηνών στην πλειοψηφία τους έκριναν ότι η ψυχική ασθένεια μπορεί να αποτελέσει επαρκή λόγο χωρισμού. Οι συμμετέχοντες ηλικίας 17–40 ετών ανέφεραν ότι θα ήταν δεκτικοί στο να εργάζονται με άτομα με ψυχική ασθένεια ενώ θα τα δέχονταν και στον κοινωνικό τους κύκλο, όμως παράλληλα φάνηκε ότι η πλειοψηφία των ανδρών δεν θα επιθυμούσε να λάβει επαγγελματικές υπηρεσίες από άτομα με ψυχική ασθένεια λόγω έλλειψης εμπιστοσύνης προς το μέρος τους. Τέλος, οι συμμετέχοντες στην πλειοψηφία τους (83%) πίστευαν ότι η ψυχική ασθένεια είναι θεραπεύσιμη.⁴⁰ Έρευνα που έγινε σε Έλληνες κατοίκους της Ελλάδας και της Αγγλίας έδειξε ότι διακατέχονται στο σύνολό τους από μεσαία και υψηλά επίπεδα στιγματιστικών αντιλήψεων, που χαρακτηρίζουν τους πάσχοντες από ψυχική νόσο ως κατώτερους και από μέτρια επίπεδα αντιλήψεων ανάγκης ελέγχου και περιορισμού των ψυχικά νοσούντων από την κοινωνία.⁴¹ Παρόλ' αυτά φάνηκε ότι οι συμμετέχοντες στην πλειοψηφία τους είναι συμπονετικοί προς τα άτομα με ψυχική νόσο.⁴¹

Όσον αφορά σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, έρευνα σε φοιτητές Κοινωνικών Επιστημών και φοιτητές Οικονομικών δύο πανεπιστημίων της Αθήνας έδειξε ότι εκείνοι που δήλωσαν μεγαλύτερη εξοικείωση με τις ψυχικές ασθένειες, διέπονταν από χαμηλότερα επίπεδα στιγματισμού και κοινωνικής απόστασης και υψηλότερα επίπεδα κοινωνικής πρόνοιας.⁴² Παράλληλα οι επαγγελματίες ψυχικής υγείας στη χώρα μας, όπως θα περίμενε κανείς, είναι πιο θετικά διακείμενοι απέναντι στους ψυχικά ασθενείς, παρόλα αυτά ακόμα και μερικοί από εκείνους συμβάλλουν στον στιγματισμό των ασθενών μέσω των στερεοτύπων που εκφράζουν.⁴³

Σημαντικό μέρος της έρευνας για το στίγμα έχει επικεντρωθεί στους παράγοντες που επηρεάζουν τις πεποιθήσεις και τις στάσεις του πληθυσμού σχετικά με την ψυχική ασθένεια. Κατ' αρχήν, προβλεπτικοί παράγοντες για τις στάσεις που διαμορφώνονται

απέναντι στους ασθενείς φαίνεται να είναι ο βαθμός στον οποίο απαντώνται τα ιδιάζοντα χαρακτηριστικά γνώρισμα της ασθένειας. Οι συμμετέχοντες στις έρευνες που θεωρούσαν τα άτομα με ψυχική ασθένεια –και ειδικά με σχιζοφρένεια– βίαια και επικίνδυνα, έτειναν να έχουν πιο αρνητικές στάσεις, να είναι λιγότερο ανεκτικοί και να κάνουν διακρίσεις σε βάρος τους,^{24,44} γεγονός που επιβεβαιώνει ότι μία από τις σημαντικότερες διαστάσεις στη διαμόρφωση του στίγματος είναι το κατά πόσο θεωρείται πιθανό να προβούν οι ασθενείς σε βίαιη και επικίνδυνη συμπεριφορά.

Πέραν της βίαιης και επικίνδυνης συμπεριφοράς, και η ετικετοποίηση του ατόμου που φέρει μια ψυχιατρική διάγνωση, θεωρείται επίσης ιδιαίτερα επιδραστική στη διαμόρφωση αρνητικών στάσεων.^{30,44,45} Η διαγνωστική «ετικέτα» της σχιζοφρένειας έχει ιδιαίτερα αρνητικό αντίκτυπο, καθώς πρόκειται για τη νόσο που συνοδεύεται από τις πιο αρνητικές πεποιθήσεις και τα υψηλότερα επίπεδα στίγματος σε σχέση με τις άλλες ψυχικές διαταραχές.^{31,32,46,47} Ειδικότερα δε για τη χώρα μας, δεδομένης της ετυμολογικής προέλευσής της («σχίζω τας φρένας»), η σχιζοφρένεια συχνά παραπέμπει στη διχασμένη προσωπικότητα,³⁷ με όλες τις προεκτάσεις που η σύνδεση αυτή έχει εκλάβει από την «αξιοποίησή» της στην κινηματογραφική μυθοπλασία, επιτείνοντας τα στερεότυπα της απρόβλεπτης συμπεριφοράς και της επικινδυνότητας. Παρόλ' αυτά, ο όρος «σχιζοφρένεια» φαίνεται να έχει βαρύ στιγματιστικό φορτίο ανεξαρτήτως πολιτισμικού πλαισίου· χαρακτηριστικό είναι ότι στην Ιαπωνία η επίδραση της ετικέτας της σχιζοφρένειας οδήγησε την ψυχιατρική κοινότητα να υποστηρίξει την αλλαγή της ονομασίας της νόσου.⁴⁸ Ωστόσο, κάποιιοι μελετητές έχουν υποστηρίξει ότι οι διαγνωστικές ετικέτες, παρά την αδιαμφισβήτητη επίδρασή τους, έχουν σχετική μόνο σημασία στον καθορισμό των στάσεων του κοινού,⁴⁹ καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η γνώση των συμπτωμάτων ενός οξέος σχιζοφρενικού επεισοδίου επιφέρει μεγαλύτερο βαθμό στιγματισμού από ό,τι η ίδια η ετικέτα «σχιζοφρένεια».⁵⁰

Παράλληλα, η ανάπτυξη αρνητικών στάσεων φαίνεται ότι μπορεί να ευοδώνεται και σε σχέση με κάποια κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, τα οποία έχει βρεθεί ότι αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες της επιθυμίας κοινωνικής απόστασης από τα άτομα με ψυχική διαταραχή.^{33,51}

Σειρά ερευνών συγκλίνει στο ότι το ανδρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία των ερωτηθέντων, άνω των 60 ετών, η χαμηλή κοινωνική τάξη, το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο και ο τόπος κατοικίας σε ημιαστική ή αγροτική περιοχή,^{34,35,37,52} σχετίζονται με μεγαλύτερη κοινωνική απόσταση. Σε αντίθεση, άτομα με καλύτερο εκπαιδευτικό υπόβαθρο και κάτοικοι αστικών περιοχών εμφανίζονται να έχουν καλύτερη γνώση για την ψυχική ασθένεια και είναι πιο πιθανό να υιοθετήσουν στάσεις αποδοχής απέναντι στους πάσχοντες.^{42,39,52}

Τέλος, η έρευνα δείχνει πως στη διαμόρφωση των πεποιθήσεων, των στάσεων και των συμπεριφορών απέναντι σε άτομα με ψυχική νόσο ρόλο παίζει επίσης και η ύπαρξη ή μη προηγούμενης εμπειρίας με την ψυχική νόσο. Συγκεκριμένα, άτομα που είχαν τα ίδια εμπειρία ψυχικής νόσου στο παρελθόν ή που γνωρίζουν –ιδίως από το οικογενειακό ή φιλικό τους περιβάλλον– κάποιον με διάγνωση ψυχικής νόσου, εκδηλώνουν λιγότερο αρνητικές στάσεις, λιγότερο φόβο και μικρότερη επιθυμία κοινωνικής απόστασης αντίθετα, η απουσία προηγούμενης τέτοιας εμπειρίας ή επαφής με άτομα με ψυχική νόσο συνδέεται με πιο αρνητικές στάσεις και συναισθήματα προς τους πάσχοντες.^{31,45,53–55} Εδώ θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι ακόμα και για άτομα που είχαν τα ίδια εμπειρία ψυχικής νόσου, η πρόσληψη κάποιου ασθενούς ως επικίνδυνου αύξανε την επιθυμία τους για κοινωνική απόσταση.⁵⁵

Επιπτώσεις του στίγματος και του αυτοστιγματισμού στους ψυχικά νοσούντες

Ο κάθε άνθρωπος με ψυχική ασθένεια είναι διαφορετικός και συνεπώς μπορεί να βιώνει την εκδήλωση της ασθένειας με διαφορετικό τρόπο. Ωστόσο, η ύπαρξη διάγνωσης μπορεί να επιφέρει αρνητικές συνέπειες, όπως ο στιγματισμός και η περιθωριοποίηση, επηρεάζοντας την αντίληψη μεγάλου μέρους του γενικού πληθυσμού και κατατάσσοντας το άτομο στην κατηγορία των ψυχικά ασθενών. Σύμφωνα με τους Zen et al η διάγνωση περιλαμβάνει τρία αρνητικά στάδια, τα οποία είναι τα εξής: η ομαδοποίηση, η ομοιογένεια και η σταθερότητα.⁵⁶ Πιο συγκεκριμένα, το άτομο με ψυχική ασθένεια θεωρείται μέρος της «ομάδας» των ψυχικά ασθενών, οι οποίοι έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά και τις ίδιες ανάγκες και αδυνατούν να αποτινάξουν τη σταθερότητα της κατάστα-

σής τους καθώς αυτή είναι μόνιμη και δεν μπορεί να αλλάξει.⁵⁶ Το στίγμα της ψυχικής ασθένειας έχει χαρακτηριστεί σαν μια επιπρόσθετη ασθένεια με συνέπειες αντίστοιχες ή και βαρύτερες από την ίδια την ψυχική νόσο.⁵⁷

Η έρευνα έχει δείξει ότι η βαρύτητα των συμπτωμάτων,⁵⁸ η πτωχή θεραπευτική έκβαση,²⁴ η διαταραγμένη συναισθηματική έκφραση των ασθενών στην κοινωνική αλληλεπίδραση,⁵⁹ καθώς και τα περιστατικά βίαιης και επικίνδυνης συμπεριφοράς^{31,60} συνδέονται με επιθυμία του γενικού πληθυσμού για μεγαλύτερη κοινωνική απόσταση από τους ψυχικά ασθενείς. Τα άτομα με σοβαρή ψυχική ασθένεια της οποίας τα συμπτώματα είναι εμφανή στον περίγυρό τους, συχνά στιγματίζονται ως επικίνδυνα με σοβαρές συνέπειες στην ποιότητα ζωής τους, στις ευκαιρίες που τους προσφέρονται (π.χ. εργασιακές, κοινωνικές), και στην αυτοπεποίθησή τους.^{24,31,58–60} Παράλληλα ο κοινωνικός περίγυρος των ψυχικά ασθενών των οποίων τα συμπτώματα δεν είναι ευδιάκριτα, τείνει λαθεμένα να τα θεωρεί εντελώς υγιή και δίχως ανάγκη θεραπείας, γεγονός που επιφέρει ποικίλες επιπτώσεις στη ζωή των ψυχικά πασχόντων, όπως αισθήματα ανικανότητας, απόγνωσης, μειωμένες ευκαιρίες εξέλιξης.⁵⁸ Τα στερεότυπα που κυριαρχούν για τους ασθενείς, τους απεικονίζουν ως απρόβλεπτους, βίαιους και επικινδύνους, ως κοινωνικά δυσλειτουργικούς και ανίκανους να ανταποκριθούν σε απαιτήσεις της εργασιακής και οικογενειακής ζωής.⁶¹ Ακόμα και αν οι πεποιθήσεις αυτές ισχύουν σε κάποιες σοβαρές περιπτώσεις ή εξάρσεις της νόσου και ειδικά σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, η άκριτη γενίκευση της στερεότυπης αυτής εικόνας έχει ως αποτέλεσμα τα άτομα με ψυχικές διαταραχές να αντιμετωπίζονται στο σύνολό τους με επιφυλακτικότητα και δυσπιστία. Εξαιτίας του στίγματος, οι ψυχικά πάσχοντες βιώνουν την αποφυγή και την απόρριψη στις διαπροσωπικές και κοινωνικές σχέσεις τους και υφίστανται διακρίσεις σε καίριους τομείς που σχετίζονται με την κοινωνική υπόστασή τους: στην απασχόληση, τη στέγαση, ακόμα και στην αντιμετώπιση που λαμβάνουν από τις υπηρεσίες υγείας.^{1,62} Το στίγμα ορθώνεται ως εμπόδιο στην όποια προσπάθεια του ατόμου με ψυχική ασθένεια για μια αξιοπρεπή και αυτόνομη θέση στην κοινωνία, υποβαθμίζοντας σημαντικά την ποιότητα της ζωής του.⁵⁸

Τα άτομα με ψυχική ασθένεια μπορεί να εσωτερικεύσουν την αίσθηση, την «ταμπέλα» και τα χαρακτηριστικά του στίγματος με αποτέλεσμα να οδηγηθούν στον αυτοστιγματισμό. Ο αυτοστιγματισμός είναι μια διάσταση του στίγματος η οποία έχει καταδειχθεί σαφώς ότι συνδέεται με την αποφυγή της θεραπείας.^{63,64} Διεθνείς ερευνητικές ανασκοπήσεις τεκμηριώνουν ότι ο υψηλός βαθμός αυτοστιγματισμού υποσκάπτει τη δέσμευση του ασθενούς στη θεραπεία,^{65,66} επηρεάζει αρνητικά την ανάρρωση και συνδέεται με μειωμένη λειτουργικότητα.^{67,68} Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η αρνητική θεραπευτική έκβαση αποτελεί συνέπεια όχι μόνο της αποφυγής της ιατρικής βοήθειας αλλά και των αρνητικών ενδοψυχικών διεργασιών στις οποίες οδηγεί ο αυτοστιγματισμός, που σχετίζονται σε μειωμένα επίπεδα ανάρρωσης σε βάθος χρόνου,⁶⁹ επιβαρυνόμενη κλινική εικόνα ως προς την προϋπάρχουσα ψυχωσική συμπτωματολογία⁶⁵ και επιπλέον αυξημένα καταθλιπτικά συμπτώματα⁶⁶ και αυτοκτονικό ιδεασμό.⁷⁰ Παράλληλα, η αποχή από κοινωνικούς ρόλους εξαιτίας του αυτοστιγματισμού και η συνακόλουθη απώλεια του αισθήματος σκοπού στη ζωή του ασθενούς, υπονομεύουν περαιτέρω την ανάρρωσή του.^{71,72}

Συμπεραίνουμε ότι ο αυτοστιγματισμός αλλά και το στίγμα γενικότερα μπορούν να σταθούν εμπόδιο στην αναζήτηση θεραπείας αλλά και στη δέσμευση σ' αυτήν λόγω συναισθημάτων ντροπής και επιθυμίας αποφυγής της διάγνωσης, της «ταμπέλας» του ψυχικά ασθενούς.⁷³ Παρόλ' αυτά η αποχή από τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας μπορεί να οδηγήσει στην αίσθηση διπλάσιου αισθήματος αυτοστιγματισμού απ' ό,τι εκείνο που βιώνουν οι λήπτες των συγκεκριμένων υπηρεσιών.⁷⁴ Συνεπώς το στίγμα και ο αυτοστιγματισμός μπορεί να έχουν καταστροφικές συνέπειες για το άτομο το οποίο αποφεύγει να λάβει βοήθεια, με αποτέλεσμα τις περισσότερες φορές τα συμπτώματά του να επιδεινώνονται, να βιώνει συναισθήματα ανικανότητας και ενοχής και να οδηγείται στην απομόνωση και την απόσυρση.^{7,14}

Αντί επιλόγου

Οι ανωτέρω αναφερόμενες θεωρητικές προσεγγίσεις αποτελούν την απαραίτητη βάση στην οποία στηρίζεται η επεξεργασία της δυναμικής του στίγματος, η ανάπτυξη σύγχρονου προβληματισμού, νέων θεωρητικών μοντέλων και τάσεων αλλά και η παραγωγή νέας γνώσης και η οργάνωση όλων των απαραίτητων στρατηγικών και πρακτικών αντιμετώπισής του.

The stigma of mental illness: A historical overview and conceptual approaches

M. Economou,^{1,2} A. Bechraki,² M. Charitsi²

¹First Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens,

²University Mental Health, Neuroscience and Precision Medicine Research Institute "Costas Stefanis" (UMHRI), Athens, Greece

Psychiatriki 2020, 31:36–46

The present article explores the concept of stigma from a historical and theoretical perspective. At first, the conceptual origin of the term "stigma" is presented as well as its subsequent course and incorporation in the scientific field. The term stigma originates from ancient Greek language and in particular from the verb «στίζω», which means "to carve, to mark as a sign of shame, punishment or disgrace". In contemporary thinking about stigma, the work of Erving Goffman is seminal. According to him, stigmatization is elicited by the presence of a socially undesirable characteristic, which signals otherness. When this characteristic becomes conspicuous during a social interaction, it may act in a disqualifying manner for the identity of the person who bears it. One of the first theories on social stigma which attracted increased scientific attention is labeling theory by Thomas Scheff. Later

on, the conceptual model of Corrigan and Watson underscored the main constituents of stigma, namely stereotypes, prejudices and discrimination; whereas the theoretical framework of Link and Phelan stressed labeling, stereotyping, separation, status loss and discrimination as interconnected components in a power situation. During the last half of the previous century, the concept of stigma came to the fore and gained growing research attention, especially due to shedding light on the ways whereby people with mental disorders were treated socially. Most of the literature has focused on recording the general population's level of knowledge and lay beliefs about mental illness as well as on exploring social attitudes and desired social distance from people with mental disorders. Converging evidence indicates that stereotypical beliefs and discriminatory attitudes against people with mental illness prevail worldwide; while illness severity, poor therapeutic outcome, disturbances in patients' emotional expression during a social interaction, incidents of violent or dangerous behaviours and labeling have all been shown to influence public stigma. Regarding lay respondents' correlates of public stigma; male gender, older age, lower socio-economic status, lower educational attainment and residence in semi-urban or rural areas have been linked to unfavourable attitudes towards people with mental disorders; while of outmost importance is personal experience/ familiarity with mental illness.

Key words: Stigma, mental illness, historical overview, conceptual approaches, stereotypes, prejudices, discrimination.

Βιβλιογραφία

- Sartorius N. One of the last obstacles to better mental health care: the stigma of mental illness. In: Guimón J, Fischer W, Sartorius N (eds) *The image of madness*. Karger, Basel, 1999
- Burton R. *The anatomy of melancholy*. Faulkner TC, Kiessling NK, Blair RL (eds) Clarendon Press, Oxford, 1989
- Lopez-Ibor JJ. The WPA and the fight against stigma because of mental diseases. *World Psychiatry* 2002, 1:16–20, PMID: 16946818
- Sartorius N, Schulze H. *Reducing the stigma of mental illness: A report from a global programme of the World Psychiatric Association*. Cambridge University Press, New York, 2005
- Goffman E. *Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity*. Penguin, Harmondsworth, 1970
- Scheff TJ. *Being mentally ill: A sociological theory*. Aldine, Chicago, 1966
- Goffman E. *Stigma*. Penguin, London, 1963
- Jones EE, Farina A, Hastorf AH, Markus H, Miller DT, Scott RA. *Social Stigma: The Psychology of Marked Relationships*. Freeman, New York, 1984
- Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry* 2002, 1:16–20, PMID: 16946807
- Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. *Annu Rev Sociol* 2001, 27:363–385, doi: 10.1146/annurev.soc.27.1.363
- Weiner B. *Judgments of responsibility: A foundation for a theory of social conduct*. Guilford Press, New York, 1995
- Corrigan PW. Mental health stigma as social attribution: Implications for research methods and attitude change. *Clin Psychol Sci Pract* 2000, 7:48–67, doi:10.1093/clipsy.7.1.48
- Corrigan PW, River LP, Lundin RK, Uphoff Wasowski K, Campion J, Mathisen H et al. Stigmatizing attributions about mental illness. *J Community Psychol* 2000, 28:91–102, doi: 10.1002/(SICI)1520-6629(200001)28:1<91::AID-JCOP9>3.0.CO;2-M
- Corrigan PW, Watson AC, Heyrman M, Warpinski A, Gracia G, Slopen N et al. Structural stigma in state legislation. *Psychiatr Serv* 2005, 56:557–563, doi:10.1176/appi.ps.56.5.557
- Phelan JC, Bromet EJ, Link BG. Psychiatric illness and family stigma. *Schizophr Bull* 1998, 24:115–126, doi: 10.1093/oxford-journals.schbul.a033304
- Persaud R. Psychiatrists suffer from stigma too. *B J Psych Bull* 2000, 24:284–285, doi: 10.1192/pb.24.8.284
- Link BG, Phelan JC. Stigma and its public health implications. *Lancet* 2006, 367:528–529, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68184-1
- Star S. *The publics' ideas about mental illness*. Paper presented at the Annual Meeting of the National Association for Mental Health, 5 November 1955. Indianapolis
- Cumming E, Cumming G. *Closed ranks: an experiment in mental health education*. Harvard University Press, Cambridge, 1957
- Whatley C. Social attitudes towards discharged patients. *Soc Problems* 1959, 6:313–320, doi: 10.2307/799364
- Bogardus EM. Measuring social distance. *J Appl Sociol* 1925, 9: 299–308
- Owen CA, Eisner HC, McFaul TR. A half century of social distance research: National replication of the Bogardus' studies. *Sociol Soc Res* 1981, 66:80–98
- Angermeyer MC, Matschinger H. Social distance towards the mentally ill: results of representative survey in the Federal republic of Germany. *Psychol Med* 1997, 27:131–141, doi: 10.1017/s0033291796004205
- Angermeyer MC, Beck M, Matschinger H. Determinants of the public's preference for social distance from people with schizo-

- phrenia. *Can J Psychiatry* 2003, 48: 663–668, doi: 10.1177/070674370304801004
25. Crocetti G, Spiro JR, Siassi I. Are the ranks closed? Attitudinal social distance and mental illness. *Am J Psychiatry* 1971, 127: 1121–1127
 26. Eker D. Attitudes toward mental illness: recognition, desired social distance, expected burden and negative influence on mental health among Turkish freshmen. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989, 24:146–150, doi: 10.1007/bf01788024
 27. Brockington I, Hall P, Levings J et al. The community's tolerance of the mentally ill. *Br J Psychiatry* 1993, 162:93–99, doi: 10.1192/bjp.162.1.93
 28. Madianos M, Economou M, Hatjiandreou M et al. Changes in public attitudes towards mental illness in the Athens area (1979/1980–1994). *Acta Psychiatr Scand* 1999, 99:73–78, doi: 10.1111/j.1600-0447.1999.tb05387.x
 29. Angermeyer MC, Dietrich S. Public beliefs about and attitudes towards people with mental illness: a review of population studies. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 113:163–179, doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00699.x
 30. 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, doi: 10.2307/2676306
 31. Angermeyer MC, Matschinger H, Corrigan P. Familiarity with mental illness and social distance from people with schizophrenia and major depression: Testing a model using data from a representative population survey. *Schizophr Res* 2004, 69: 175–182, doi: 10.1016/s0920-9964(03)00186-5
 32. Magliano L, Fiorillo A, de Rosa C et al. Beliefs about schizophrenia in Italy: a comparative nationwide survey of the general public, mental health professionals, and patients' relatives. *Can J Psychiatry* 2004, 49:322–330, doi: 10.1177/070674370404900508
 33. Lauber C, Nordt C, Falcato L et al. Factors influencing social distance toward people with mental illness. *Commun Ment Health J* 2004, 40:265–274, doi: 10.1023/B:COMH.0000026999.87728.2d
 34. Stuart H, Arboleda-Florez J. Community attitudes towards people with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001, 46:245–252, doi: 10.1177/070674370104600304
 35. Gaebel W, Baumann A, Witte AM et al. Public attitudes towards people with mental illness in two German cities. Results of a public survey under special considerations of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002, 252:278–287, doi: 10.1007/s00406-002-0393-2
 36. Thompson A, Stuart H, Bland RC et al. Attitudes about schizophrenia from the pilot site of the WPA worldwide campaign against the stigma of schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002, 37:475–482, doi: 10.1007/s00127-002-0583-2
 37. Economou M, Richardson C, Gramandani C, Stalikas A, Stefanis C. Knowledge about schizophrenia and attitudes towards people with schizophrenia in Greece. *Int J Soc Psychiatry* 2009, 55:361–371, doi: 10.1177/0020764008093957
 38. Mouzas OD, Angelopoulos NV, Liakos A. Public opinions about mental illness in a Greek area: The influence of socio-demographic factors. *Psychiatriki* 2008, 19:337–349, PMID: 22218082
 39. Arvanity A. *Public attitudes towards mentally ill*. Democritus University of Thrace 2008 (Cited 23 November 2019). Available from <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/21014#page/1/mode/2up>
 40. Melissa C, Mavraki C, Gourni M, Tsalkanis A, Pilatis N, Argyriou G et al. People's attitudes towards patients with mental illness in Greece. *ICUs Nurs Web J* 2006, 27:1–12
 41. Tzouvara V, Papadopoulos C. Public stigma towards mental illness in the Greek culture. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2014, 21:931–938, doi: 10.1111/jpm.12146
 42. Anagnostopoulos F, Hantzi A. Familiarity with and social distance from people with mental illness: Testing the mediating effects of prejudiced attitudes. *J Community Appl Soc Psychol* 2011, 21:451–460, doi: 10.1002/casp.1082
 43. Saridi M, Kordosi A, Toska A, Peppou LE, Economou M, Souliotis K. Attitudes of health professionals towards the stigma surrounding depression in times of economic crisis. *Int J Soc Psychiatry* 2017, 63:115–125, doi: 10.1177/0020764016685348
 44. Link BG, Cullen FT, Frank J, Wozniak JF. The social rejection of former mental patients: Understanding why labels matter. *Am J Soc* 1987, 92:1461–1500, doi: 10.1086/228672
 45. Read J, Law A. The relationship of causal beliefs and contact with users of mental health services to attitudes to the 'mentally ill'. *Int J Soc Psychiatry* 1999, 45:216–229, doi: 10.1177/002076409904500309
 46. Sartorius N, Schulze H. *Reducing the stigma of mental illness: A report from a global programme of the World Psychiatric Association*. Cambridge University Press, New York, 2005
 47. Crisp AH, Gelder M, Rix S, Meltzer HI, Rowlands OJ. Stigmatization of people with mental illnesses. *Br J Psychiatry* 2000, 177:4–7, doi: 10.1192/bjp.177.1.4
 48. Sugiura T, Sakamoto S, Tanaka E et al. Labeling effect of Seishin-bunretsu-byou, the Japanese translation for schizophrenia: an argument for relabeling. *Int J Soc Psychiatry* 2001, 47:43–51, doi: 10.1177/002076400104700204
 49. Link BG, Phelan JC, Bresnahan M, Stueve A, Pescosolido BA. Public conceptions of mental illness: Labels causes, dangerousness and social distance. *Am J Publ Health* 1999, 89:1328–1333, doi: 10.2105/ajph.89.9.1328
 50. Penn D, Guynan K, Daily T, Spaulding WD, Garbin CP, Sullivan M. Dispelling the stigma of schizophrenia: what sort of information is best? *Schizophr Bull* 1994, 20:567–578, doi: 10.1093/schbul/20.3.567
 51. Corrigan PW, Watson, AC. The stigma of psychiatric disorders and the gender, ethnicity, and education of the perceiver. *Community Ment Health J* 2007, 43:439–458, doi: 10.1007/s10597-007-9084-9
 52. Townley G, Brusilovskiy E, Salzer M. Urban and non-urban differences in community living and participation among individuals with serious mental illnesses. *Soc Sci Med* 2017, 177: 223–230, doi: 10.1016/j.socscimed.2017.01.058
 53. Buizza C, Ghilardi A, Ferrari C. Beliefs and prejudices versus knowledge and awareness: how to cope with stigma against mental illness. A college staff e-survey. *Community Ment Health J* 2017, 53: 589–597, doi: 10.1007/s10597-017-0116-9

54. Link BG, Cullen FT. Contact with the mentally ill and perceptions of how dangerous they are. *J Health Soc Behav* 1986, 27:289–302, PMID: 3559124
55. Markovitz FA, Engelman DJ. The “Own” and the “Wise”: Does stigma status buffer or exacerbate social rejection of college students with a mental illness? *Deviant Behav* 2017, 38:744–755, doi: 10.1080/01639625.2016.1197673
56. Zen G, Lepri B, Ricci E, Lanz O. *Space speaks: towards socially and personality aware visual surveillance*. Paper presented at 1st ACM International Workshop on Multimodal Pervasive Video Analysis (MPVA 2010), 29 October 2010. Firenze, MPVA'10 Proceedings of the 2010 ACM Workshop on Multimodal Pervasive Video Analysis, pp. 37–42, doi: 10.1145/1878039.1878048
57. 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, doi: 10.1016/s0277-9536(02)00028-x
58. Gaebel W, Zäske H, Bauman AE. The relationship between mental illness severity and stigma. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2006, 113:41–45, doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00716.x
59. Bauman AE, Craige E, Zäske H et al. Interpersonal factors contributing to the desire for social distance. Paper presented at the XIIIth World Congress of Psychiatry, 10–15 September 2005. Cairo
60. Gerausgruber A, Meise U, Katsching H, Schöny W, Fleischhacker WW. Patterns of social distance towards people suffering from schizophrenia in Austria: a comparison between the general public, relatives and mental health staff. *Acta Psychiatr Scand* 2007, 115:310–319, doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00882.x
61. Crisp AH, Gelder M, Rix S, Meltzer HI, Rowlands OJ. Stigmatization of people with mental illnesses. *Br J Psychiatry* 2000, 177:4–7, doi: 10.1192/bjp.177.1.4
62. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment: A review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004, 39:337–349, doi: 10.1007/s00127-004-0762-4
63. Barney LJ, Griffiths KM, Jorm A, Christensen H. Stigma about depression and its impact on help-seeking intentions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006, 40: 51–54, doi: 10.1080/j.1440-1614.2006.01741.x
64. Clement S, Schauman O, Graham T, Maggioni F, Evans-Lacko S, Bezborodovs N et al. What is the impact of mental health stigma on help-seeking? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Psychol Med* 2015, 45:11–27, doi: 10.1017/S0033291714000129
65. Livingston JD, Boyd JE. Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2010, 71: 2150–2161, doi: 10.1016/j.socscimed.2010.09.030
66. Boyd JE, Adler EP, Otiligam PG, Peters T. Internalized stigma of mental illness (ISMI) Scale: a multinational review. *Compr Psychiatry* 2014, 55: 221–231, doi: 10.1016/j.comppsy.2013.06.005
67. Yanos PT, Lysaker PH, Roe D. Internalized stigma as a barrier to improvement in vocational functioning among people with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2010(a), 178: 211–213, doi: 10.1016/j.psychres.2010.01.003
68. Yanos PT, Lysaker PH, Roe D. The impact of illness identity on recovery from severe mental illness. *Am J Psychiatr Rehabil* 2010(b), 13:73–93, doi: 10.1080/15487761003756860
69. Oexle N, Muller M, Kawohl W, Xu Z, Viering S, Wyss C et al. Self-stigma as a barrier to recovery: a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018, 268:209–212, doi: 10.1007/s00406-017-0773-2
70. Oexle N, Rusch N, Viering S, Wyss C, Seifritz E. Self-stigma and suicidality: a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017, 267: 359–361, doi: 10.1007/s00406-016-0698-1
71. Yanos PT, Roe D, Markus K, Lysaker PH. Pathways between internalized stigma and outcomes related to recovery in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 2008, 59:1437–1442, doi: 10.1176/appi.ps.59.12.1437
72. Munoz M, Sanz M, Perez-Santos E, Quiroga MA. Proposal of a socio-cognitive-behavioral structural equation model of internalized stigma in people with severe and persistent mental illness. *Psychiatr Res* 2011, 186: 402–408, doi: 10.1016/j.psychres.2010.06.019
73. Corrigan PW. How clinical diagnosis might exacerbate the stigma of mental illness. *Soc Work* 2007, 52:31–39, doi: 10.1093/sw/52.1.31
74. Zartaloudi A, Madianos M. Stigma related to help-seeking from a mental health professional. *Health Sci J* 2010, 4:77–83

Αλληλογραφία: Μ. Οικονόμου, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας, Νευροεπιστημών και Ιατρικής Ακρίβειας «Κώστας Στεφανής» (ΕΠΨΥ), Σωρανού του Εφεισίου 2, 115 27 Αθήνα, Τηλ: 210-61 70 071-2, 61 70 804-5, Fax: 210-65 64 021
e-mail: antistigma@epipsi.eu, marinaeconomou1@gmail.com

Ανασκόπηση Review

Ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί στην επιλόχεια κατάθλιψη

Γερ. Κωνσταντίνου,^{1,2} Α. Σπυροπούλου,¹ Ι. Ζέρβας¹

¹Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
²Ψυχιατρική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

Ψυχιατρική 2020, 31:47–56

Η επιλόχεια κατάθλιψη είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη ψυχική διαταραχή στη λοχεία. Μπορεί να αφορά σε πρωτοεμφανιζόμενο καταθλιπτικό επεισόδιο ή υποτροπή σε πλαίσιο μονοπολικής ή διπολικής διαταραχής. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν αποσαφηνίζεται επαρκώς η παθοφυσιολογία της. Η παρούσα εργασία σκοπό έχει την ανασκόπηση των δεδομένων που αφορούν στην ενδεχόμενη εμπλοκή ανοσολογικών και αυτοάνοσων μηχανισμών στην εμφάνισή της. Η παρούσα ανασκόπηση βασίστηκε στη μελέτη της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar στα Αγγλικά και στα Ελληνικά, τη χρονική περίοδο 1990–2017. Η ανοσολογική θεώρηση της κατάθλιψης φαίνεται να λαμβάνει ερευνητική επιβεβαίωση τα τελευταία έτη. Ωστόσο η μελέτη για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιλόχεια κατάθλιψη είναι μια εξαιρετικά δύσκολη πρόκληση, καθώς η εγκυμοσύνη και η λοχεία αποτελούν εξ ορισμού μία περίοδο προσαρμοστικών αλλαγών στον γυναικείο οργανισμό, οι οποίες θα θεωρούνταν παθολογικές σε μη έγκυες γυναίκες. Τα δύο συστήματα που έχουν μελετηθεί ως δυνητικά συνεισφέροντα στην ανάπτυξη της επιλόχειας κατάθλιψης είναι η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους απαντητικού συστήματος (Inflammatory Responce System, IRS) όσο και της απορρύθμισης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA). Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν διαταραχές στις συγκεντρώσεις των κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων σε ασθενείς με επιλόχεια κατάθλιψη ενώ επιπλέον τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν στενή συσχέτιση των ανοσοφλεγμονωδών οδών και του μονοπατιού της κυνουρενίνης με τις διαταραχές της διάθεσης την περίοδο μετά τον τοκετό. Η επιλόχεια κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσες νόσους, με πλέον μελετημένη τη θυρεοειδική αυτοανοσία. Είναι χαρακτηριστικό πως τα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά της επιλόχειας κατάθλιψης με τα αυτοάνοσα νο-

σήματα όπως η γενετική προδιάθεση, η οικογενής εμφάνιση, η υψηλή συσχέτιση με τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα, η διακύμανση της πορείας με εξάρσεις και υφέσεις, η υπεροχή των γυναικών στον επιπολασμό τους, όσο και η πιθανή υποτροπή τους στην περίοδο της εγκυμοσύνης ή της λοχείας ιδιαίτερα σε πρωτοτόκες γυναίκες, ενθαρρύνουν την υπόθεση σχετικά με τη θεώρησή της ως νόσημα αυτοάνοσης αιτιολογίας. Υπάρχουν ενδείξεις πως ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί αποτελούν ενδεχομένως το κλειδί για την αποκρυπτογράφηση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών οδών που σχετίζονται με την ανάδυση της νόσου. Οι λιγοστές μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες δεν είναι επαρκείς προκειμένου να γίνουν πλήρως κατανοητές οι αιτιολογικές συσχετίσεις των εμπλεκόμενων συστημάτων. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να προσανατολιστεί αφενός στην αποσαφήνιση των ανοσο-φλεγμονωδών διεργασιών που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου, αφετέρου στην ανεύρεση βιοδεικτών για έγκαιρη διάγνωση και παράλληλα αποτελεσματική θεραπεία.

Λέξεις ευρητηρίου: Επιλόχεια κατάθλιψη, ανοσοφλεγμονώδεις μηχανισμοί, άξονας του στρες, αυτοανασία, κυτοκίνες, κυνουρενίνη, βιοδείκτες.

Εισαγωγή

Η κατάθλιψη της λοχείας ή επιλόχεια κατάθλιψη είναι η πιο συχνή ψυχιατρική επιπλοκή της λοχείας και εμφανίζεται στο 10-20% (ΜΟ=13%) των γυναικών μετά τον τοκετό.¹⁻⁵ Στις ΗΠΑ, όπου καταγράφονται 4.000.000 τοκετοί τον χρόνο, μισό περίπου εκατομμύριο γυναικών πάσχει από κατάθλιψη της λοχείας ετησίως.^{4,5} Αντίστοιχα ποσοστά παρατηρούνται και στον ελληνικό πληθυσμό.⁶⁻⁹ Το πλήθος των ασθενών αυτών καθώς επίσης και η κλινική φαινομενολογία της νόσου σε μια περίοδο ιδιαίτερος απαιτητική για τις νέες μητέρες, καθιστά αναγκαία την έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία τους.

Η επιλόχεια κατάθλιψη αφορά είτε σε ένα πρωτοεμφανιζόμενο καταθλιπτικό επεισόδιο είτε υποτροπή επεισοδίου στα πλαίσια ήδη γνωστής καταθλιπτικής ή διπολικής διαταραχής. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν αποσαφηνίζει επαρκώς την παθοφυσιολογία της. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν δυσλειτουργίες του ανοσολογικού συστήματος σε ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης.^{1,10-13} Σε συνάφεια με τα δεδομένα των μελετών αυτών, η παρούσα εργασία σκοπό έχει την ανασκόπηση των δεδομένων που αφορούν στην εμπλοκή πιθανών ανοσολογικών και αυτοάνοσων μηχανισμών στην εμφάνιση της επιλόχειας κατάθλιψης, με δεδομένο ότι τόσο η κύηση, όσο ο τοκετός και η λοχεία είναι περίοδοι που συνδέονται με ποικίλες ορμονικές και ανοσολογικές μεταβολές στον οργανισμό της γυναίκας που επηρεάζουν τη σωματική και την ψυχική της ομοιόσταση.

Υλικό και μέθοδος

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε με τη χρήση των διαδικτυακών βάσεων δεδομένων Pubmed (Medscape) και Google Scholar. Η γλώσσα αναζήτησης ήταν η Αγγλική και η Ελληνική και τα λήμματα που αναζητήθηκαν μεταξύ άλλων ήταν: Immune And Postpartum Depression, Autoimmunity And Depression, Psychoneuroimmunology And Postpartum, Immune And Pregnancy, HPA Axis And Depression, HPA axis And Postpartum. Η αναζήτηση αφορούσε σε βιβλιογραφία δημοσιευμένη από το έτος 1990 έως και το έτος 2018.

Ανοσολογική θεώρηση κατάθλιψης

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της κατάθλιψης δεν είναι σαφώς προσδιορισμένοι.^{6,7} Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ανοσοποιητικό και το φλεγμονώδες απαντητικό σύστημα (Inflammatory Responce System, IRS) συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Παρά όλες τις ενδείξεις όμως, δεν μπορεί να καταστεί σαφής η αιτιολογική βάση αυτής της συσχέτισης και συνεπώς παραμένει το ερώτημα αν η φλεγμονώδης απάντηση προϋπάρχει ή έπεται της διαταραχής.

Η υπόθεση ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω κινητοποίησης φλεγμονωδών αποκρίσεων είναι γνωστή ως υπόθεση των μακροφάγων¹³ ή υπόθεση των μονοκυττάρων Τ-λεμφοκυττάρων¹⁴ και υποδεικνύει πως η κατάθλιψη συνοδεύεται από

αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων, από αύξηση της συγκέντρωσης στον ορό των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και μείωση της συγκέντρωσης των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και από μεταβολές της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών κυτοκινών [η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 2 (IL-2), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων - α (TNF-α)] από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) από τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα.¹⁵⁻¹⁷ Σταθερό εύρημα αποτελεί η ανεύρεση υψηλών επιπέδων IL-6, ωστόσο φαίνεται να υπάρχουν διαφορετικά ανοσολογικά προφίλ ανάλογα με τους κλινικούς τύπους της νόσου και την παρουσία ή όχι αυτοκτονικότητας.^{14,15}

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν τη λειτουργία των μονοαμινών ενώ σχετίζονται άμεσα με τους μηχανισμούς που αφορούν στη δραστηριότητα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (HPA άξονας), γνωστός και άξονας του stress.¹⁷⁻²⁰ Η ενεργοποίηση του άξονα HPA περιλαμβάνει την απελευθέρωση TNF-α και IL-6.¹⁷⁻²⁰ Οι προφλεγμονώδεις αυτές κυτοκίνες αυξάνουν την απελευθέρωση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH), της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτιζόλης δρώντας απευθείας στον υποθάλαμο και την υπόφυση.¹³ Επιπλέον, οι IL-6 και TNF-α προάγουν τις φλεγμονώδεις μεταβολές στον εγκέφαλο, διεγείροντας το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX) προς παραγωγή προσταγλανδίνης E2 (PGE2), η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει την απελευθέρωση μονοαμινών στον εγκέφαλο. Τέλος, οι κυτοκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή του ενζύμου ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO), το οποίο με τη σειρά του καταλύει τη σύνθεση κυνουρενίνης από την τρυπτοφάνη.²⁰⁻²⁴ Αποτέλεσμα είναι η μείωση της διαθεσιμότητας της απαιτούμενης τρυπτοφάνης για τη σύνθεση σεροτονίνης και μελατονίνης και η παραγωγή νευροτοξικών μεταβολιτών, όπως το κινολινικό οξύ (QUINA).²²⁻²⁴ Το QUINA δρα ως ισχυρός ενδογενής αγωνιστής των υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA-R), αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και επάγει το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις, όπως μείωση του όγκου του ιπποκάμπου.¹⁴

Πειραματικά, η χορήγηση κυτοκινών²⁵ ή του λιποπολυσακχαρίτη S (LPS) του τοιχώματος των αρνητικών κατά gram βακτηρίων, οδηγεί στην ανάπτυξη

ενός «καταθλιπτικόμορφου» συμπεριφορικού συνδρόμου το οποίο στη διεθνή βιβλιογραφία αποδίδεται με τον όρο "sickness behavior".²⁶ Στην ελληνική βιβλιογραφία αποδίδεται με τον όρο «νοσοθυμική συμπεριφορά». Η επικάλυψη των συμπτωμάτων ανάμεσα στην επαγόμενη από κυτοκίνες νοσοθυμική συμπεριφορά και στην κατάθλιψη είναι αξιοσημείωτη, αφού και στις δύο καταστάσεις χαρακτηριστικά είναι το καταθλιπτικό συναίσθημα, η ανηδονία, η κοινωνική απόσυρση και απομόνωση, σωματικές ενοχλήσεις και δυσφορία.^{25,26}

Στη MKΔ επηρεάζεται επίσης και η δραστηριότητα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Θυρεοειδής αδένας, με αποτέλεσμα σε πολλούς ασθενείς να είναι παθολογική η δοκιμασία διέγερσης με TRH (μειωμένη απάντηση της TSH στην ενδοφλέβια χορήγηση TRH).^{27,28} Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με κάποιου βαθμού υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και στην υπόθεση αυτή βασίζεται η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών ως συμπληρωματική θεραπεία σε περιστατικά κατάθλιψης που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα αντικαταθλιπτικά.^{27,28}

Λοχεία, κατάθλιψη και ανοσοφλεγμονώδεις διεργασίες

Η περίοδος της εγκυμοσύνης και της λοχείας είναι από τα λίγα παραδείγματα φυσιολογικών δυναμικών μεταβολών του ανθρώπινου οργανισμού κατά την ενήλικη ζωή. Οι περίοδοι αυτές συνοδεύονται από ποικίλες μεταβολές του ανοσοποιητικού συστήματος και ενεργοποίηση του φλεγμονώδους απαντητικού συστήματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχοπαθολογίας, ιδιαίτερα σε γυναίκες με θετικό ατομικό ή/και οικογενειακό αναμνηστικό.^{3,12,29-31} Κατά την κύηση ο γυναικείος οργανισμός εκτίθεται σε πληθώρα ξένων αντιγόνων, καθώς το κύημα, φέροντας και πατρικά αντιγόνα, αποτελεί κατά το ήμισυ έναν ξένο οργανισμό. Παρόλ' αυτά υπάρχει, εκ μέρους της μητέρας, ανοσολογική ανοχή, για τη δημιουργία της οποίας φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει η παραγωγή των Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (T regulatory cells - TREG). Η παραγωγή και η δράση των TREG ρυθμίζεται από τις ορμονικές αλλαγές της κύησης, κυρίως τη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) και την προγεστερόνη.^{4,17} Αξίζει να σημειωθεί και ο ιδιαίτερος ρόλος της οξυτοκίνης, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται μετά τον τοκετό, οδηγώντας σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, σε μειωμένη έκκρι-

ση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα κύτταρα της μικρογλίας, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.^{32,33}

Η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης ακολουθεί τρεις διαφορετικές φάσεις.³⁴ Σε αναλογία με την παθοφυσιολογία των ανοικτών τραυμάτων, η πρώτη φάση αντιπροσωπεύει μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση.^{34,35} Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, παράγονται χημειοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες στο ενδομήτριο.^{34,36} Η δεύτερη φάση, που συμπίπτει με την ταχεία περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, χαρακτηρίζεται από μια «αντιφλεγμονώδη συνθήκη» και έχει συσχετιστεί με την περίοδο ευημερίας και ευεξίας για αρκετές κυοφορούσες.³⁵ Κατά την περίοδο αυτή ο πλακούντας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος.³⁴ Στην τρίτη φάση, πριν από τον τοκετό, κύτταρα του ανοσοποιητικού μεταναστεύουν στο μυομήτριο δημιουργώντας μια «προφλεγμονώδη συνθήκη»³⁷ κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρείται αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών τόσο στον ιστό του τραχήλου της μήτρας³⁸⁻⁴⁰ όσο και στο περιφερικό αίμα.⁴¹ Η περίοδος της λοχείας που ακολουθεί, χαρακτηρίζεται από την αναπροσαρμογή του γυναικείου οργανισμού. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την εγκυμοσύνη, επιταχύνονται κατά τη διάρκεια του τοκετού και συνεχίζονται στη λοχεία.³⁴

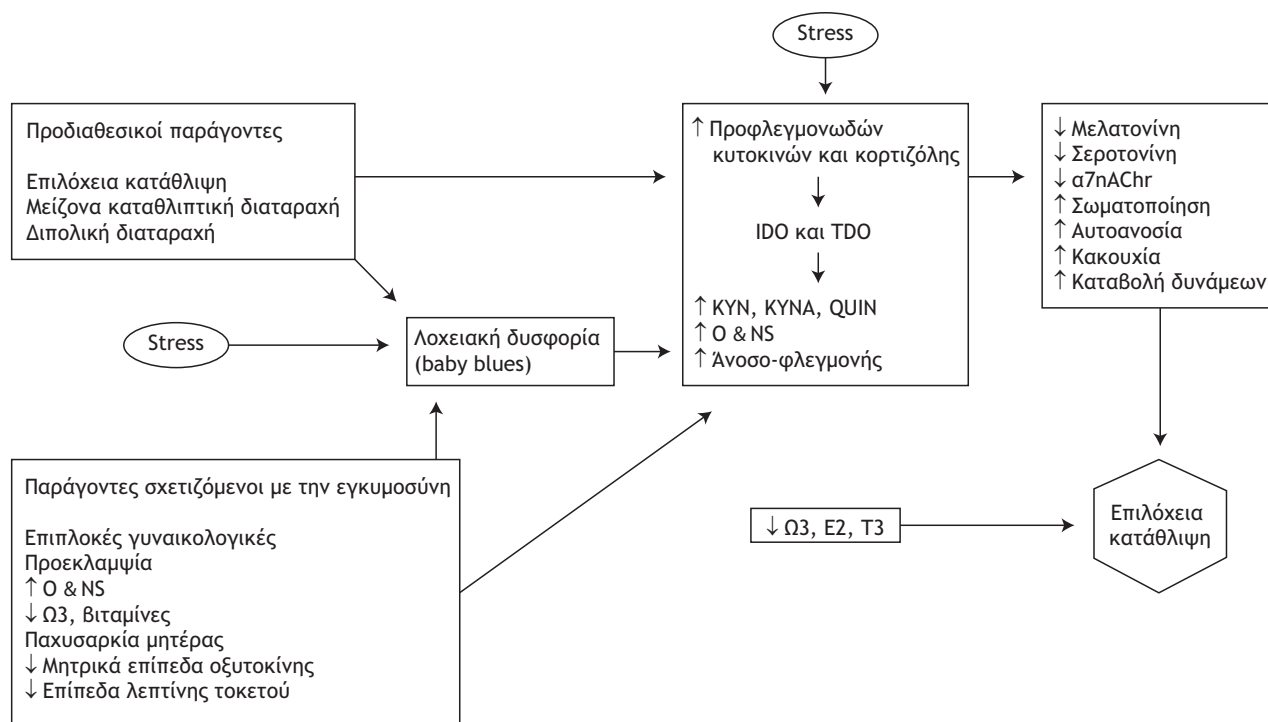
Το τέλος της κύησης φυσιολογικά συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα IL-6, IL-1RA, CRP και μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου.^{42,43} Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ενεργοποίησης του IRS και του άξονα HPA.^{42,44} Την ίδια περίοδο, τα επίπεδα της τρυπτοφάνης πλάσματος της μητέρας μειώνονται σημαντικά και η μείωση αυτή συνεχίζεται τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και επιπρόσθετα, το ηλικίο κυνυρενίνης/τρυπτοφάνης (K/T), που αποτελεί δείκτη ενεργότητας του IDO, είναι σημαντικά αυξημένο, με την αύξηση αυτή να συνεχίζεται και την περίοδο της λοχείας.²²

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, η έρευνα για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιλόχεια κατάθλιψη, είναι μια εξαιρετικά δύσκολη πρόκληση, καθώς η εγκυμοσύνη και η λοχεία αποτελούν εξ ορισμού μία περίοδο προσαρμοστικών αλλαγών στον γυναικείο οργανισμό οι οποίες θα

θεωρούνταν παθολογικές σε μη έγκυες γυναίκες.⁴⁵ Τα δύο συστήματα που έχουν μελετηθεί ως δυνητικά συνεισφέροντα στην ανάπτυξη της επιλόχειας κατάθλιψης, είναι η ανοσοφλεγμονώδης απάντηση και ο άξονας HPA.^{1,12,32,45-48} Σύμφωνα με το ψυχοανοσολογικό μοντέλο που προτάθηκε αρχικά το 1995,⁴⁹ ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ζωτικής σημασίας. Τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν στενή συσχέτιση των ανοσοφλεγμονωδών οδών και του μονοπατιού της κυνυρενίνης με τις διαταραχές της διάθεσης την περίοδο μετά τον τοκετό,^{1,12,22,44,50} ενώ επιπρόσθετως έχει μελετηθεί και ο ρόλος της μελατονίνης, της οιστραδιόλης, της βιταμίνης D και των Ω3 λιπαρών¹ (εικόνα 1).

Τα αυξημένα επίπεδα στον ορό νεοπτερίνης, λυσοζύμης, TNF-α και IL-1 που παρατηρούνται τόσο στην κατάθλιψη όσο και στη λοχεία, υποδεικνύουν τη συμμετοχή ανοσοφλεγμονωδών μηχανισμών στην επιλόχεια κατάθλιψη.^{1,3,10,22,24} Επιπρόσθετα, η εμφάνιση της νόσου έχει σχετιστεί με τη μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης καθώς και την αύξηση της αναλογίας K/T κατά την περίοδο αυτή.^{44,51} Την πρώτη περίοδο της λοχείας η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος υποδεικνύεται επιπλέον από την αύξηση της IL-6, αύξηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1RA) καθώς και με μειωμένη παραγωγή της αντιφλεγμονώδους πρωτεΐνης των κυττάρων Clara.^{1,51} Οι τιμές τόσο της IL-6 όσο και του IL-1RA στη λοχεία, φαίνεται να αυξάνονται περισσότερο σε γυναίκες με επιλόχεια κατάθλιψη σε έδαφος προηγούμενου ιστορικού διπολικής διαταραχής.⁵¹ Έχει φανεί επίσης ότι σε πρωτοτόκες ασθενείς το αγχώδες συναίσθημα και η φλεγμονώδης απάντηση είναι εντονότερα.^{52,53}

Μελέτες αναφέρονται σε ανοσοφλεγμονώδεις παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως δυνητικούς βιοδείκτες πρόληψης για την επιλόχεια κατάθλιψη. Η IL-6 είναι ένας από τους πιο μελετημένους φλεγμονώδεις δείκτες που ενδεχομένως παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την επιλόχεια κατάθλιψη σύμφωνα με ορισμένες μελέτες,⁴⁶ αλλά όχι σε όλες.⁵⁴ Οι Corwin et al⁵⁵ συσχέτισαν τα μειωμένα επίπεδα TNF-α με την εμφάνιση επιλόχειας κατάθλιψης, ενώ τέλος, οι Krause et al⁵⁶ μελετώντας τα προγεννητικά επίπεδα νεοπτερίνης παρατήρησαν πως αυτά αυξάνονται σε γυναίκες που αργότερα εμφάνισαν επιλόχεια κατάθλιψη.



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση παραγόντων που συντελούν στην εμφάνιση επιλόχειας κατάθλιψης. α7nAChR: νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης, E2: οιστραδιόλη, T3: τριδωθυρονίνη, KYN: κυνουρενίνη, KYNA: κυνουρενικό οξύ, QUIN: κυνολινικό οξύ, O & NS: οξειδωτικό stress, IDO: ινδολαμίνη 2, 3 διοξυγενάση, TDO: 2, 3 διοξυγενάση της τρυπτοφάνης.

Επιλόχεια κατάθλιψη και θυρεοειδική αυτοανοσία

Η επιλόχεια κατάθλιψη έχει σχετιστεί στενά με αυτοάνοσες κλινικές οντότητες, με πλέον μελετημένη τη θυρεοειδική αυτοανοσία. Αρκετές λεχιδες με κατάθλιψη εμφανίζουν δυσλειτουργία της θυρεοειδικής τους λειτουργίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά τον τοκετό με αρχικά ήπια συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού (δυσανεξία στη θερμότητα, αίσθημα παλμών, απώλεια βάρους και κόπωση) και επακόλουθη υποθυρεοειδική φάση.⁵⁷ Ο κίνδυνος για επιλόχεια κατάθλιψη έχει συσχετιστεί οριακά μεν, αλλά στατιστικώς σημαντικά, με τα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντιμικροσωματικά αντισώματα) στον ορό, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι διαταραχές της διάθεσης θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως «συνέπειες» μιας αυτοάνοσης επίθεσης.⁵⁷ Αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) που συνδέεται με θυρεοειδική αυτοανοσία, έχει προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης στον τοκετό σχετικά με την πρόβλεψη εκδήλωσης επιλόχειας κατάθλιψης.¹ Η

αύξηση της TSH θα μπορούσε να συνδέεται με τα μειωμένα επίπεδα της τριδωθυρονίνης (T3), που ανευρίσκεται στην επιλόχεια κατάθλιψη σε αρνητική συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου.¹⁸ Ο ήδη διεγερμένος άξονας του stress (HPA) την περίοδο αυτή στη ζωή της ασθενούς, εκκρίνει κατεχολαμίνες και γλυκοκορτικοειδή που ασκούν μεταξύ άλλων αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις καταστέλλοντας την κυτταρική ανοσία και τροποποιώντας τη χυμική ανοσία με εκτροπή της διαφοροποίησης των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων από τον Th1 φαινότυπο, στον Th2 φαινότυπο. Η ισορροπία μεταξύ της Th1 και της Th2 ανοσολογικής απάντησης θα οδηγήσει σε διαφορετική φαινοτυπική έκφραση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Υπερίσχυση της Th1 ανοσολογικής δραστηριότητας οδηγεί σε καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων και εκδήλωση θυρεοειδίτιδας Hashimoto ενώ αντίθετα, η υπεροχή της Th2 ανοσολογικής δραστηριότητας προάγει την παραγωγή διεγερτικών του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αντισωμάτων και την εκδήλωση νόσου Graves.⁵⁸⁻⁶¹ Αξίζει επιπλέ-

ον να αναφερθεί πως η αύξηση του λόγου Th1/Th2 έχει σχετισθεί με παλίνδρομες κυήσεις.^{62,63}

Φαινομενολογικές ομοιότητες επιλόχειας κατάθλιψης και αυτοάνοσων νοσημάτων

Αρκετές αυτοάνοσες κλινικές οντότητες αναδύονται κατά της διάρκεια της εγκυμοσύνης και δύναται να επανεμφανιστούν σε επόμενες κυήσεις,^{64,65} όπως η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που αναφέρθηκε, η αυτοάνοση ηπατίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως η κλινική φαινομενολογία της επιλόχειας κατάθλιψης έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η συγκεκριμένη κλινική οντότητα μπορεί ενδεχομένως να αφορά σε αυτοάνοσο νόσημα.⁶⁶

Τα αυτοάνοσα νοσήματα διακρίνονται από ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά όπως:⁶⁶⁻⁶⁸

1. Η γενετική προδιάθεση.
2. Η οικογενής εμφάνιση.
3. Η υψηλή συσχέτισή τους με τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα.
4. Η προοδευτική εξέλιξη από υποκλινική μορφή σε πλήρη εκδήλωση της κλινικής φαινομενολογίας τους.
5. Η διακύμανση της πορείας τους με εξάρσεις και υφέσεις.
6. Η υπεροχή των γυναικών στον επιπολασμό τους.
7. Τα εργαστηριακά ευρήματα που επικυρώνουν τη διάγνωσή τους.
8. Το γεγονός πως τόσο η έναρξη του αυτοάνοσου όσο και πιθανή υποτροπή συχνά συμπίπτουν με την περίοδο της εγκυμοσύνης ή την περίοδο της λοχείας ιδιαίτερα σε πρωτοτόκες γυναίκες ενώ αυξημένη είναι και η πιθανότητα υποτροπής τους σε επόμενη εγκυμοσύνη.⁶⁷ Χαρακτηριστικό είναι πως σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και Πολλαπλή Σκλήρυνση έχει παρατηρηθεί ύφεση των συμπτωμάτων κατά την εγκυμοσύνη και υποτροπή μετά τον τοκετό.^{69,70}

Φαίνεται πως αρκετά από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά απαντώνται στις ασθενείς με επιλόχεια κατάθλιψη.⁶⁶ Εξ ορισμού, η επιλόχεια κατάθλιψη εμφανίζεται σε γυναίκες και η εκδήλωσή της σχετίζεται χρονικά με την περίοδο της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Δύναται να εμφανίζεται με εξάρσεις και υφέσεις, όπως κάθε μορφή κατάθλιψη. Οι γυναίκες με

ατομικό αναμνηστικό επιλόχειας κατάθλιψης καθώς και οι ασθενείς εκείνες με οικογενειακό αναμνηστικό επιλόχειας κατάθλιψης έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισής της σε επόμενη εγκυμοσύνη, δίνοντας μια χροιά οικογενούς εμφάνισης της νόσου. Η συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην κατάθλιψη της λοχείας έχει αρχίσει να μελετάται τα τελευταία χρόνια, με κύρια εστία ενδιαφέροντος τα γονίδια και τους πολυμορφισμούς που ενέχονται στη μείζονα κατάθλιψη (π.χ. 5HTT και 5HTTLPR), ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί.⁷¹ Επιπρόσθετα, είναι γνωστή η συσχέτιση της επιλόχειας κατάθλιψης με άλλες αυτοάνοσες κλινικές οντότητες, με πλέον μελετημένη την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Η παρουσία των αντισωμάτων του θυρεοειδούς (αντιυπεροξειδάσης) έχει σχετιστεί στενά με την εμφάνισή της, παρόλο που η προφυλακτική χορήγηση θυροξίνης δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο.^{60,72} Η προκλινική και η υποκλινική αυτοάνοση νόσος τυπικά διαγιγνώσκεται με ανίχνευση εργαστηριακών δεικτών της ασθένειας πριν την εκδήλωση της κλινικής φαινομενολογίας της νόσου. Δεδομένου ότι για την κατάθλιψη δεν υπάρχουν ακόμα εργαστηριακοί βιοδείκτες, είναι δύσκολο να εξαχθούν αναλογίες. Η πρόσφατη βιβλιογραφία επισημαίνει τις διαταραχές των επιπέδων των κυτοκινών σε δείγμα περιφερικού αίματος των ασθενών ακόμα και πριν την πλήρη εκδήλωση τής κλινικής εικόνας της νόσου ως μελλοντικό δυνητικό εργαστηριακό βιοδείκτη.^{1,66,73,74}

Συμπεράσματα

Η επιλόχεια κατάθλιψη είναι μια μορφή κλινικής κατάθλιψης η οποία βρίσκεται σε στενή χρονική συσχέτιση με μια σειρά από ορμονικές και ανοσολογικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στον οργανισμό της γυναίκας την ιδιαίτερη αυτή περίοδο. Υπάρχουν ενδείξεις πως ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί ενδεχομένως αποτελούν το κλειδί για την αποκρυπτογράφηση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών οδών που σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου. Άλλοι ερευνητές επισημαίνουν τα κοινά φαινομενολογικά χαρακτηριστικά της νόσου με τα αυτοάνοσα νοσήματα διατυπώνοντας μία υπόθεση σχετικά με τη θεώρηση της επιλόχειας κατάθλιψης ως νόσημα αυτοάνοσης αιτιολογίας. Οι λιγοστές μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες δεν είναι επαρκείς

προκειμένου να γίνουν πλήρως κατανοητές οι αιτιολογικές συσχετίσεις όλων αυτών των συστημάτων. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να προσανατολιστεί αφενός στην αποσαφήνιση των ανοσο-φλεγμο-

νωδών διεργασιών που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου, αφετέρου στην ανεύρεση βιοδεικτών για έγκαιρη διάγνωση και παράλληλα αποτελεσματική θεραπεία.

Immune-inflammatory and autoimmune mechanisms in postpartum depression

Ger. Konstantinou,^{1,2} A. Spyropoulou,¹ I. Zervas¹

¹1st Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens,

²Department of Psychiatry, 251 Hellenic Airforce V. A. General Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2020, 31:47–56

Postpartum depression is a debilitating mental disorder with a high prevalence, usually related with a past psychiatric history of major depressive disorder, postpartum depression, bipolar disorder, premenstrual syndrome (PMS), and perinatal depressive symptoms during gestation. However, the existing literature does not sufficiently elucidate the pathophysiology of this clinical entity which appears in such a crucial period of woman's life. This review aims to search the available data regarding the involvement of immunological and autoimmune mechanisms in its onset. A literature review was conducted using web-based search engines provided by PubMed (for Medline database) and Google Scholar. Manuscripts in English and Greek language were included for the period 1990-2017. Nowadays, a large body of evidence indicates that depressive disorders are accompanied by activated neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative stress (IO&NS) pathways. However, clinical research regarding the biological mechanisms associated with PPD is a tough challenge as pregnancy and puerperium are periods of adaptive changes in pregnant women by definition. Two of the systems that have been studied as potentially contributing to the onset of PPD are: the activation of the Inflammatory Response System (IRS) and the deregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis (HPA). Controversial data indicate dysregulation of cytokines and other inflammatory agents in patients with PPD, as well as, a close correlation of immune-inflammatory mechanisms and kynurenine pathway. PPD has been closely associated with autoimmune diseases. It is notable that this entity shares many common traits with autoimmune diseases such as the genetic susceptibility, family history, the high correlation with other autoimmune diseases, clinical exacerbations and remissions, women's superiority in prevalence, and the possible re-occurrence during a future pregnancy. These facts suggest that the typical postpartum flare pattern, and other clinical characteristics, point towards an autoimmune etiology for PPD. There are indications that immune-inflammatory and autoimmune mechanisms may be the key to deciphering the complex pathophysiological pathways associated with the onset of PPD. Clinical studies have been insufficient to make clear the causative correlations of the underlying mechanisms involved. Future research could focus on the immune-inflammatory processes associated with the onset of the disease, as well as on potential biomarkers for an early diagnosis and an effective treatment of PPD.

Key words: Postpartum depression, immuno-inflammatory, stress, autoimmunity, cytokines, kynurenine, biomarkers.

Βιβλιογραφία

1. Maes M, Anderson G. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2013, 9:277–287, doi: 10.2147/ndt.s25320
2. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 202:5–14, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.007
3. Brummelte S, Galea LA. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010, 34:766–776, doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.09.006
4. Halbreich U. Postpartum disorders: multiple interacting underlying mechanisms and risk factors. *J Affect Disord* 2005, 88:1–7, doi: 10.1016/j.jad.2005.05.002
5. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996, 8:37–54, doi: 10.3109/09540269609037816
6. Leonardou AA, Zervas YM, Papageorgiou CC, Marks MN, Tsartsara EC et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale and prevalence of postnatal depression at two months postpartum in a sample of Greek mothers. *J Reprod Inf Psychol* 2009, 27:28–39, doi: 10.1080/02646830802004909
7. Gonidakis F, Rabavilas AD, Varsou E, Kreatsas G, Christodoulou GN. A 6-month study of postpartum depression and related factors in Athens Greece. *Compr Psychiatry* 2008, 49:275–282, doi: 10.1016/j.comppsy.2007.05.018
8. Vivilaki VG, Dafermos V, Gevorgian L, Dimopoulou A, Patelarou E, Bick D et al. Validation of the Greek Maternal Adjustment and Maternal Attitudes Scale for Assessing Early Postpartum Adjustment. *Women & Health* 2012, 52:369–390, doi: 10.1080/03630242.2012.674089
9. Koutra K, Vassilaki M, Georgiou V, Koutis A, Bitsios P, Kogevinas M et al. Pregnancy, perinatal and postpartum complications as determinants of postpartum depression: the Rhea mother-child cohort in Crete, Greece. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018, 27:244–255, doi: 10.1017/S2045796016001062
10. Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundstrom-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: A nested case – control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:1329–1337, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.003
11. Skrandz M, Boltzen M, Nast I, Hellhammer DH, Meinlschmidt G. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1886–1893, doi: 10.1038/npp.2011.74
12. Groer MW, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2007, 32:133–139, doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.11.007
13. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Dev Psychopathol* 2001, 13:565–580, doi: 10.1017/s095457940100308x
14. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009, 65:732–741, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
15. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010, 67:446–457, doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
16. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005, 67:259–284, doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816
17. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002, 966:290, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x
18. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord* 2012, 136:386–392, doi: 10.1016/j.jad.2011.11.016
19. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: Brain-immune interactions. *Ann Med* 2003, 35:2, doi: 10.1080/07853890310004075
20. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992, 267:1244, doi: 10.1001/jama.1992.03480090092034
21. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progr Neurobiol* 2008, 85:1–74, doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.01.004
22. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombet W, Bosmans E, Scharpé S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002, 71:1837–1848, doi: 10.1016/s0024-3205(02)01853-2
23. Laugeray A, Launay JM, Callebort J, Surget A, Belzun C, Barone PR. Evidence for a key role of the peripheral kynurenine pathway in the modulation of anxiety- and depression-like behaviours in mice: focus on individual differences. *Pharmacol Biochem Behav* 2011, 98:161–168, doi: 10.1016/j.pbb.2010.12.008
24. Maes M, Rief W. Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. *Psychiatr Res* 2012, 196:243–249, doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.029
25. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5:389–399, doi: 10.1017/s1461145702003152
26. Hines DJ, Choi HB, Hines RM, Phillips AG, MacVicar BA. Prevention of LPS-induced microglia activation, cytokine production and sickness behavior with TLR4 receptor interfering

- peptides. *PLoS One* 2013, 8:e60388, doi:10.1371/journal.pone.0060388
27. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 1996, 30(Suppl):123–128, doi: 10.1192/s0007125000298504
 28. Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, Akil H, Watson SJ. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology* 2005, 81:183–92, doi: 10.1159/000087001
 29. Robertson Blackmore E, Moynihan J, Rubinow D, Pressman E, Gilchrist M, O'Connor T. Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. *Psychosomat Med* 2011, 73:656–663, doi: 10.1097/psy.0b013e31822fc277
 30. Boufidou F, Lambrinouaki I, Argeitis J, Zervas IM, Pliatsika P, Leonardou AA et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord* 2009, 115:287–292, doi: 10.1016/j.jad.2008.07.008
 31. Kim P, Strathearn L, Swain JE. The maternal brain and its plasticity in humans. *Horm Behav* 2016, 77:113–123, doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.001
 32. Yuan L, Liu S, Bai X, Gao Y, Liu G, Wang X et al. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *J Neuroinflammation* 2016, 13:77, doi: 10.1186/s12974-016-0541-7
 33. Akman T, Akman L, Erbas O, Terek MC, Taskiran D, Ozsaran A. The preventive effect of oxytocin to Cisplatin-induced neurotoxicity: an experimental rat model. *Biomed Res Int* 2015, 2015:167235, doi: 10.1155/2015/167235
 34. Bränn E, Papadopoulos F, Fransson E, White R, Edvinsson E, Hellgren C et al. Inflammatory markers in late pregnancy in association with postpartum depression - A nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology* 2017, 79:146–159, doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.029
 35. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci* 2011, 1221:80–87, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
 36. Hannan NJ, Evans J, Salamonsen LA. Alternate roles for immune regulators: establishing endometrial receptivity for implantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2011, 7:789–802, doi: 10.1586/eci.11.65
 37. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008, 140:21–26, doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.020
 38. Dubicke A, Fransson E, Centini G, Andersson E, Byström B, Malmström A, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2010, 84:176–185, doi: 10.1016/j.jri.2009.12.004
 39. Malmström E, Sennström M, Holmberg A, Frielingsdorf H, Eklund E, Malmström L et al. The importance of fibroblasts in remodelling of the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod* 2007, 13:333–341, doi: 10.1093/molehr/gal117
 40. Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmström A, Byström B, Endrösen U et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000, 6:375–381, doi: 10.1093/molehr/6.4.375
 41. Fransson E, Dubicke A, Byström B, Ekman-Ordeberg G, Hjelmstedt A, Lekander M. Negative emotions and cytokines in maternal and cord serum at preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2011, 67:506–514, doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01081.x
 42. Roomruangwong C, Anderson G, Berk M, Stoyanov D, Carvalho AF, Maes M. A neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative model of prenatal and postpartum depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018, 81:262–274, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.09.015
 43. Roomruangwong C, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Mahieu B, Nowak G, Maes M. Lower serum zinc and higher CRP strongly predict prenatal depression and psychosomatic symptoms, which all together predict postnatal depressive symptoms. *Mol Neurobiol* 2016, 54:1500–1512, doi: 10.1007/s12035-016-9741-5
 44. Maes M, Ombelet W, Verkerk R, Bosmans E, Scharpé S. Effects of pregnancy and delivery on the availability of plasma tryptophan to the brain: relationships to delivery-induced immune activation and early post-partum anxiety and depression. *Psychol Med* 2001, 31:847–858, doi: 10.1017/s0033291701004007
 45. Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, Sylven S, Sundstrom Poromaa I. Biological aspects of postpartum depression. *Womens Health (Lond)* 2012, 8:659–672, doi: 10.2217/whe.12.55
 46. Osborne LM, Monk, C. Perinatal depression—the fourth inflammatory morbidity of pregnancy? Theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38:1929–1952, doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.019
 47. Corwin EJ, Pagar K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Womens Health* 2008, 17:1529–1534, doi: 10.1089/jwh.2007.0725
 48. Okun ML, Luther J, Prather AA, Perel JM, Wisniewski S, Wisner K. Changes in sleep quality but not hormones predict time to postpartum depression recurrence. *J Affect Disord* 2011, 130:378–384, doi: 10.1016/j.jad.2010.07.015
 49. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332:1351, doi: 10.1056/nejm199505183322008
 50. Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C, Hobel CJ, Chic-deMet A, Sandman CA. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66:162–169, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.533
 51. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006, 27:24–31, doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
 52. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: Implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:1912, doi: 10.1210/jcem.81.5.8626857
 53. Nielsen FD, Videbech P, Hedegaard M, Dalby SJ, Secher NJ. Postpartum depression: Identification of women at risk. *Br J Obstet Gynaecol* 2000, 107:1210–1217, doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11609.x

54. Skalkidou A, Sylven SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundstrom-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:1329–1337, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.003
55. Corwin EJ, Pajer K, Paul S, Lowe N, Weber M, McCarthy DO. Bidirectional psychoneuroimmune interactions in the early postpartum period influence risk of postpartum depression. *Brain Behav Immun* 2015, 49:86–93, doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.012
56. Krause D, Jobst A, Kirchberg F, Kieper S, Härtl K, Kästner R et al. Prenatal immunologic predictors of postpartum depressive symptoms: a prospective study for potential diagnostic markers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014, 264:615–624, doi: 10.1007/s00406-014-0494-8
57. Le Donnel M, Mento C, Settineri S, Antonelli A, Benvenga S. Postpartum mood disorders and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol* 2017, 8:91, doi: 10.3389/fendo.2017.00091
58. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry* 2003, 44:234–246, doi: 10.1016/s0010-440x(03)00034-8
59. Carter CS, Altemus M, Chrousos GP. Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Prog Brain Res* 2001, 133:241–249, doi: 10.1016/s0079-6123(01)33018-2
60. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999, 9:675–84, doi: 10.1089/thy.1999.9.675
61. Lucas A, Pizzaro E, Granada ML, Salinas I, Sanmarti A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 55:809–814, doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01421.x
62. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000, 15:713–718, doi: 10.1093/humrep/15.3.713
63. Marzi M, Viganò A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996, 106:127–133, doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-809.x
64. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006, 368:687–693, doi: 10.1016/s0140-6736(06)69253-2
65. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:556–560, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00479.x
66. Gleicher N. Postpartum depression, an autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2007, 6:572–576, doi: 10.1016/j.autrev.2007.04.002
67. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001, 345:340–350, doi: 10.1056/nejm200108023450506
68. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 2007, 28:1–6, doi: 10.1016/j.jaut.2006.12.004
69. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50:1955–1968, doi: 10.1093/rheumatology/ker302
70. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics* 2017, 14:974–984, doi: 10.1007/s13311-017-0562-7
71. Couto TC, Brancaglioni MY, Alvim-Soares A, Moreira L, Garcia FD, Nicolato R et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry* 2015, 5:103–111, doi: 10.5498/wjp.v5.i1.103
72. Sylven SM, Elenis E, Michelakos T. Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38:1007–1013, doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.004
73. Saleh E, El-Bahei W, El-Hadidy M, Zayed A. Predictors of postpartum depression in a sample of Egyptian women. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2013, 9:15–24, doi: 10.2147/NDT.S37156
74. Serati M, Redaelli M, Buoli M, Altamura AC. Perinatal Major Depression Biomarkers: A systematic review. *J Affect Disord* 2016, 193:391–404, doi: 10.1016/j.jad.2016.01.027

Αλληλογραφία: Γερ. Κωνσταντίνου, Ψυχίατρος, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Λεωφ. Π. Κανελλόπουλου 3, 115 25 Αθήνα, Τηλ: 6983 519 996, e-mail: gerkonst@gmail.com

Ανασκόπηση Review

Έχει θέση η διατροφή στη θεραπεία παιδιών με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού;

Μ. Γώγου,¹ Γ. Κολιός²

¹Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,
²Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη

Ψυχιατρική 2020, 31:57–69

Ο αυτισμός είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που συνεπάγεται σημαντική οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. Τα τελευταία χρόνια διατυπώνεται η υπόθεση ότι συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους με αυτισμό. Ως βασική πηγή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το Pubmed. Δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός ως προς το έτος δημοσίευσης των μελετών. Αξιολογήθηκαν μελέτες προοπτικές, που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς παιδιών και αξιολογούν τη μεταβολή κλινικών παραμέτρων του αυτισμού. Συνολικά αξιοποιήθηκαν μελέτες που διερευνούσαν την επίδραση που είχε στα συμπτώματα του αυτισμού η χορήγηση αμινοξέων, λιπαρών οξέων, βιταμινών/ιχνοστοιχείων, καθώς και η εφαρμογή συγκεκριμένων μορφών διαίτας (ελεύθερη καζεΐνης/γλουτένης, κετογονική). Ο μηχανισμός δράσης των διατροφικών παρεμβάσεων στους συγκεκριμένους ασθενείς περιλαμβάνει κυρίως τη ρύθμιση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών και την τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας. Πιο συγκεκριμένα, η N-ακετυλοκυστεΐνη βρέθηκε ότι ελαττώνει σημαντικά τα συμπτώματα της ευερεθιστότητας στα παιδιά αυτά. Η δράση της αυτή φαίνεται ότι οφείλεται στις αντιγλουταμινεργικές και αντιοξειδωτικές της ιδιότητες. Όσον αφορά στα λιπαρά οξέα, είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τον μεταβολισμό της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης, ενώ χαμηλά επίπεδα έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με νευροψυχιατρικά νοσήματα. Ωστόσο, η χορήγησή τους σε παιδιά με αυτισμό δεν βελτίωσε σημαντικά τις κλινικές τους παραμέτρους. Τα διαθέσιμα στη βιβλιογραφία δεδομένα για τη D-κυκλοσερίνη, τη διμεθυλγλυκίνη, καθώς και βιταμίνες και ιχνοστοιχεία είναι είτε λίγα είτε διφορούμενα. Παράλληλα, στη βιβλιογραφία εντοπίσαμε κλινικές μελέτες που έδειχναν ευνοϊκή επίδραση της διαίτας ελεύθερης γλουτένης και καζεΐνης και της κετογονικής διαίτας στην κλινική εικόνα παιδιών με αυτισμό. Τέλος,

αξίζει να αναφερθεί ότι για καμία από τις παραπάνω παρεμβάσεις δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας. Σε γενικές γραμμές, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά. Απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ακριβέστερα η επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους του αυτισμού.

Λέξεις ευρετηρίου: Αυτισμός, αμινοξέα, λιπαρά οξέα, βιταμίνες, θεραπευτικές δίαιτες.

Εισαγωγή

Ο αυτισμός είναι μια διαταραχή της ανάπτυξης που περιλαμβάνει ελαττωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση, προβληματική επικοινωνία, καθώς και περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη συμπεριφορά. Η έναρξη των συμπτωμάτων αυτών τοποθετείται πριν από την ηλικία των 3 ετών.¹ Υπολογίζεται ότι το 2013 περίπου 22 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έφεραν τη διάγνωση του αυτισμού.² Επιπλέον, σύμφωνα με τα δεδομένα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ η ολική συχνότητα του αυτισμού παγκοσμίως εκτιμάται σε 1 ανά 68 παιδιά.³

Παρόλο που ο αυτισμός θεωρείται νευροψυχιατρική διαταραχή, εμφανίζει στενή συσχέτιση με το γαστρεντερικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν μια υπερεκλεκτικότητα στη διατροφή τους με αποτέλεσμα συχνά το ημερήσιο διαιτολόγιό τους να είναι εξαιρετικά περιορισμένο. Συγχρόνως, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι διάφορα μη ειδικά γαστρεντερολογικά συμπτώματα εμφανίζονται αρκετά πιο συχνά μεταξύ παιδιών με αυτισμό.⁴ Ιδιαίτερη σημασία, όμως, φαίνεται να έχει και το εντερικό μικροβίωμα στην ανάπτυξη αυτισμού. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία 15 έτη, έχουν δείξει τα παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν ελαττωμένη ποικιλία στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος αλλά και ελαττωμένες συγκεντρώσεις συγκεκριμένων βακτηρίων στα κόπρανά τους.^{5,6}

Ο αυτισμός συνεπάγεται σημαντική οικονομική επιβάρυνση τόσο σε οικογενειακό επίπεδο όσο και σε επίπεδο κοινωνίας. Οι βασικότερες αιτίες αυτής της οικονομικής επιβάρυνσης είναι η αδυναμία εύρεσης εργασίας, οι ιδιαίτερες εκπαιδευτικές ανάγκες των παιδιών αυτών, η ανάγκη για πιο στενή επιτήρησή τους αλλά και οι θεραπευτικές παρεμ-

βάσεις που σχετίζονται με τον αυτισμό. Δεδομένου του υψηλού κόστους του αυτισμού για την κοινωνία η αναζήτηση θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι υψίστης σημασίας. Σαφής αντιμετώπιση δεν υπάρχει προς το παρόν, ενώ πυλώνας της θεραπευτικής προσέγγισης των ατόμων αυτών είναι η ειδική εκπαίδευση, η ψυχοθεραπεία και η θεραπεία συμπεριφοράς.⁷ Τα τελευταία χρόνια διατυπώνεται η υπόθεση ότι συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς.⁸

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό.

Μέθοδος

Κριτήρια καταλληλότητας

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση αξιοποιήθηκαν μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα εξής κριτήρια:

- Ήταν προοπτικές (τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ή ανοιχτές προοπτικές μελέτες).
- Είχαν διεξαχθεί σε πληθυσμό παιδιών ή εφήβων με αυτισμό.
- Διερευνούσαν τη μεταβολή κλινικών παραμέτρων του αυτισμού.

Στρατηγική αναζήτησης

Ως βασική πηγή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το Pubmed. Δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός ως προς το έτος δημοσίευσης των μελετών. Αξιολογήθηκαν μελέτες γραμμένες στα Αγγλικά, Γαλλικά ή Γερμανικά. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν οι εξής: "autism", "vitamins", "minerals", "aminoacids", "diet", "carnitine", "probiotics", "prebiotics", "fattyacids", "nutritional interventions", "dietary interventions", "diets".

Αφού ολοκληρώθηκε η βιβλιογραφική αναζήτηση, τα δεδομένα ταξινομήθηκαν, ελέγχθηκαν και αφαιρέθηκαν άρθρα λόγω ακαταλληλότητας της μεθοδολογίας ή λόγω διπλής καταγραφής. Από την ανασκόπησή μας εξαιρέθηκαν κατηγορίες διατροφικών συμπληρωμάτων για τις οποίες ανευρέθηκε στη βιβλιογραφία μία μόνο προοπτική μελέτη (εικόνα 1).

Αξιολόγηση της ποιότητας των δεδομένων

Η ποιότητα των ενδείξεων από τις μελέτες που ανευρέθηκαν αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας και κυμαίνεται από 1 έως 4.⁹ Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση αξιοποιήθηκαν μελέτες με επίπεδο ένδειξης 1 ή 2.

Περιγραφή των μελετών

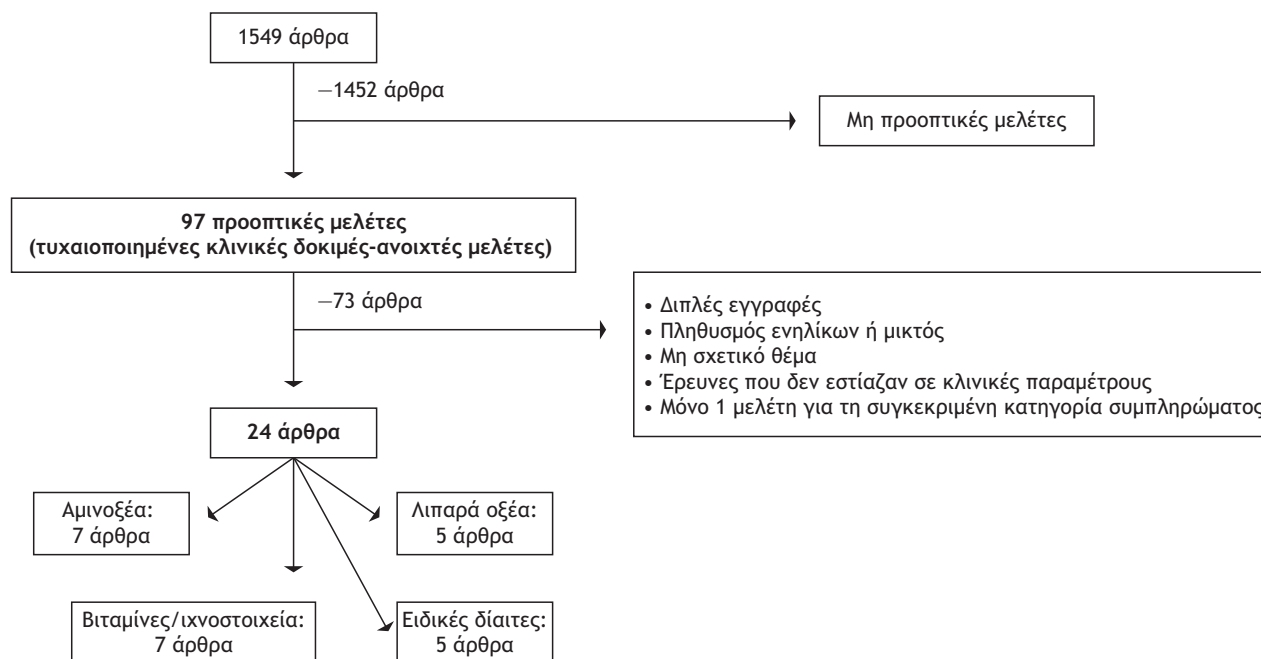
Η αναζήτηση στο Pubmed αρχικά εντόπισε 1549 άρθρα. Μετά την αφαίρεση όλων των μη προοπτικών μελετών έμειναν 97 άρθρα προς αξιολόγηση. Τα κριτήρια της αναζήτησής μας πληρούσαν συνολικά 24 άρθρα¹⁰⁻³³ (εικόνα 1). Από αυτά τα άρθρα, τα 21 αποτελούσαν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες

(17 διπλά τυφλές, 4 μονά τυφλές) και οι 3 προοπτικές ανοιχτές μελέτες.

Τα έτη δημοσίευσης κυμαίνονται από το 1981 έως το 2016 με το 41,6% των άρθρων (δηλαδή 10 άρθρα) να έχουν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία. Το ηλικιακό εύρος των συμμετεχόντων κυμαίνεται από 2 έως 18 ετών και ο αριθμός των ατόμων που έλαβαν μέρος σε κάθε έρευνα από 9 έως 72 άτομα. Η διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης κυμαινόταν από 2 εβδομάδες έως 24 μήνες.

Η αξιολόγηση των κλινικών παραμέτρων του αυτισμού έγινε με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων – κλιμάκων αξιολόγησης. Σε ορισμένες μελέτες η σύγκριση αφορούσε σε συγκεκριμένες μόνο παραμέτρους του αυτισμού-υποκατηγορίες των παραπάνω εργαλείων αξιολόγησης που κατά κύριο λόγο περιελάμβαναν την ευερεθιστότητα, τις στερεοτυπίες, την υπερκινητικότητα και την απόσυρση.

Γενικά, στατιστικά σημαντική ευνοϊκή επίδραση σε μία ή περισσότερες κλινικές παραμέτρους του αυτισμού παρατηρήθηκε σε 10 μελέτες (41,6%). Στους πίνακες 1-4 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά και τα σημαντικότερα ευρήματα των μελετών που ανευρέθηκαν ανά κατηγορία.



Εικόνα 1. Αναζήτηση μελετών στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό.

Πίνακας 1. Προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των αμινοξέων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο έκβασης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Wink et al	2016	TKM (διπλή τυφλή)	31 παιδιά με αυτισμό	4-12 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (60 mg/kg/ημ.)	12 εβδ.	Clinical Global Impressions Improvement scale	Όχι	Ναι
Minshavi et al	2016	TKM (διπλή τυφλή)	67 παιδιά με αυτισμό	5-11 ετών	D-κυκλοσερίνη (50 mg/εβδ.)	10 εβδ.	Social Responsiveness Scale score	Όχι	Ναι
Nikoo et al	2015	TKM (διπλή τυφλή)	40 παιδιά με αυτισμό	4-12 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (600-900 mg/ημ.) συμπληρωματικά με ρισπεριδόνη	10 εβδ.	Ευερεθιστότητα (A aberrant Behavior Checklist)	Ναι	Ναι
Ghanizadeh et al	2013	TKM (διπλή τυφλή)	40 παιδιά με αυτισμό	3,5-16 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (1200 mg/ημ.) συμπληρωματικά με ρισπεριδόνη	8 εβδ.	Ευερεθιστότητα (A aberrant Behavior Checklist)	Ναι	Ναι
Hardan et al	2012	TKM (διπλή τυφλή)	33 παιδιά με αυτισμό	3,2-10,7 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (900 mg/ημ. για 4 εβδ., 900 mg/ημ. x2 για 4 εβδ., 900 mg/ημ.x3 για 4 εβδ.)	12 εβδ.	Ευερεθιστότητα (A aberrant Behavior Checklist)	Ναι	Ναι
Posey et al	2004	TKM (απλή τυφλή)	12 παιδιά με αυτισμό	>5 ετών	D-κυκλοσερίνη (0,7/1,4/2,8 mg/kg/ημ. με σταδιακή ↑ ανά 2 εβδ.)	8 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (σε Clinical Global Impression Scale, A aberrant Behavior Checklist-Υποκλίμακα για την απόσυρση)	Ναι
Kern et al	2001	TKM (διπλή τυφλή)	37 παιδιά με αυτισμό	3-11 ετών	N,N-διμεθυλλυλικίνη (δόση ανάλογη με το βάρος σώματος)	4 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι

Πίνακας 2. Προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των λιπαρών οξέων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο έκβασης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Ooi et al	2015	Προοπτική ανοιχτή	41 παιδιά με αυτισμό	7-18 ετών	eicosapentaenoic, docosahexaenoic, arachidonic & linolenic acid (1 g/ημ.)	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (σε όλες τις υποκλίμακες Social Responsiveness Scale)	Όχι
Bent et al	2014	TKM (διπλή τυφλή)	57 παιδιά με αυτισμό	5-8 ετών	eicosapentaenoic & docosahexaenoic acid (1,3 g/ημ.)	6 εβδ.	Υπερκινητικότητα (Aberrant Behavior Checklist)	Όχι	Ναι
Voigt et al	2014	TKM (διπλή τυφλή)	48 παιδιά με αυτισμό	3-10 ετών	docosahexaenoic acid (200 mg/ημ.)	6 μην.	Scores σε Clinical Global Impression Scale	Όχι	Ναι
Bent et al	2011	TKM (διπλή τυφλή)	27 παιδιά με αυτισμό	3-8 ετών	eicosapentaenoic & docosahexaenoic acid (1,3 g/ημ.)	12 εβδ.	Υπερκινητικότητα (Aberrant Behavior Checklist)	Όχι	Ναι
Amminger et al	2006	TKM (διπλή τυφλή)	22 παιδιά με αυτισμό	3-17 ετών	eicosapentaenoic & docosahexaenoic acid (1,5 g/ημ.)	6 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι

Πίνακας 3. Προσοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο εκβάσης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Bertoglio et al	2010	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	30 παιδιά με αυτισμό	3-8 ετών	Methyl B12 (64,5 µg/kg υποδόρια ανά 3 ημ.)	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (στα scores της Clinical Global Impression Scale)	Ναι
Findling et al	1997	TKM (διπλή τυφλή)	12 παιδιά με αυτισμό	3-17 ετών	Πυριδοξίνη (30 mg/kg/ημ.) + μαγνήσιο (10 mg/kg/ημ.)	10 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι
Levine et al	1997	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	9 παιδιά με αυτισμό	2,5-9 ετών	Ινositόλη (200 mg/kg/ημ.)	8 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι
Toibert et al	1993	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	15 παιδιά με αυτισμό	6-18 ετών	Πυριδοξίνη (200 mg/70 kg/ημ.) + μαγνήσιο (100 mg/70 kg/ημ.)	35 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι
Dolske et al	1992	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	19 παιδιά με αυτισμό	4-19 ετών	Ασκορβικό οξύ (8 g/70 kg/ημ.)	30 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (scores σε Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale)	Ναι
Martineau et al	1985	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	60 παιδιά με αυτισμό	4-13 ετών	Πυριδοξίνη (30 mg/kg/ημ.) + μαγνήσιο (10-15 mg/kg/ημ.)	8 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (scores σε Behavior Summarized Evaluations Scale)	Ναι
Lelord et al	1981	Προσοπτική ανοιχτή μελέτη	44 παιδιά με αυτισμό	3,5-16 ετών	Πυριδοξίνη + μαγνήσιο (δόσεις αναλογές με το σωματικό βάρος)	2 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Όχι

Πίνακας 4. Προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση που έχουν συγκεκριμένες δίαιτες αποκλεισμού διατροφικών παραγόντων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο έκβασης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Hyman et al	2016	TKM (διπλή τυφλή)	14 παιδιά με αυτισμό	3-5 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι (με τη μορφή εβδομαδιαίων διαίων snack)
Whiteley et al	2010	TKM (απλή τυφλή)	72 παιδιά με αυτισμό	4-10 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	24 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (σε Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – IV scale και υποκατηγορίες των Autism Diagnostic Observation Schedule, Gilliam Autism Rating Scale, Vinel and Adaptive Behaviour Scales)	Ναι
Elder et al	2006	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	15 παιδιά με αυτισμό	2-16 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Όχι
Knivsberg et al	2002	TKM (απλή τυφλή)	10 παιδιά με αυτισμό	5-10 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (γενική βελτίωση & βελτίωση στον τομέα της επικοινωνίας και της κινητικότητας)	Ναι
Evangelidou et al	2002	Προοπτική ανοιχτή μελέτη	30 παιδιά με αυτισμό	4-10 ετών	Κετογονική	6 μήν.	Δεν διευκρινίζεται	Σε 2 παιδιά (στατιστ. σημαντική η $\uparrow > 12$ IU στο score του Childhood Autism Rating Scale)	Όχι

Αμινοξέα

Επιχειρώντας να ερμηνεύσουμε την επίδραση που μπορεί να έχει η χορήγηση αμινοξέων στα συμπτώματα του αυτισμού, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η εύρυθμη λειτουργία και η ομαλή ανάπτυξη του εγκεφάλου εξαρτώνται από την ισορροπία των νευροδιαβιβαστών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Ειδικότερα, στην περίπτωση του αυτισμού υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν μια δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος νευροδιαβίβασης. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί μεταξύ ατόμων με αυτισμό (είτε σε ζώντες ασθενείς είτε μετά θάνατον), έχουν αναδείξει αυξημένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τις μεταβιβαστικές οδούς του γλουταμικού, ελαττωμένη συγκέντρωση του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού στον εγκεφαλικό φλοιό αυτών των ασθενών, καθώς και αυξημένα επίπεδα γλουταμικού στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παιδιών με αυτισμό.³⁴⁻³⁶ Με βάση τα δεδομένα αυτά, η καταστολή του γλουταμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος θα μπορούσε να έχει ευνοϊκή επίδραση στους ασθενείς με αυτισμό.

Η D-κυκλοσερίνη (D-cycloserine) είναι ένα αμινοξύ που έχει δράση μερικού αγωνιστή στους N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA) υποδοχείς γλουταμικού, και σε ποντίκια-πειραματικά μοντέλα για τον αυτισμό έχει βρεθεί ότι βελτιώνει ορισμένες από τις κλινικές παραμέτρους της νόσου (κυρίως την κοινωνικότητα και τις στερεοτυπίες).³⁷ Στην ανασκόπησή μας, σε μία από τις δύο μελέτες που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία, η D-κυκλοσερίνη βελτίωνε σημαντικά το σύμπτωμα της απόσυρσης σε παιδιά με αυτισμό.

Η N-ακετυλοκυστεΐνη (N-acetylcysteine) αποτελεί πρόδρομη ουσία της κυστεΐνης και η χορήγησή της αυξάνει τα επίπεδα της κυστεΐνης στον οργανισμό, η οποία με τη σειρά της οξειδώνεται σε κυστίνη, ουσία που αποτελεί υπόστρωμα για τον αντιμεταφορέα γλουταμικού-κυστίνης. Η αύξηση της λειτουργίας του συγκεκριμένου αντιμεταφορέα έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο, εκτός συναπτικών κυστιδίων και την επακόλουθη ενεργοποίηση του mGluR2/3 τύπου υποδοχέα γλουταμικού, ο οποίος με τη σειρά του εμπο-

δίζει τη συναπτική απελευθέρωση γλουταμικού και έτσι ασκείται ουσιαστικά αντιγλουταμινεργική δράση.³⁸ Παράλληλα, η N-ακετυλοκυστεΐνη ασκεί και αντιοξειδωτική δράση, καθώς αυξάνει τα επίπεδα της γλουταθειόνης (η κυστεΐνη αποτελεί δομικό συστατικό της γλουταθειόνης).³⁹ Γενικά, σε ασθενείς με αυτισμό υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου επιπέδου οξειδωτικού stress και έτσι η αντιοξειδωτική προστασία θα μπορούσε να αποτελέσει μια επιπρόσθετη θεραπευτική παρέμβαση.⁴⁰ Σε 3 από τις 4 προοπτικές μελέτες που αναλύθηκαν στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, η χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνη φάνηκε να έχει ευνοϊκή επίδραση στις κλινικές παραμέτρους του αυτισμού (ευερεθιστότητα).

Η διμεθυλγλυκίνη (dimethylglycine) παρουσιάζει δομή παρόμοια με αυτήν του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή γλυκίνη και μάλιστα έχει μεγαλύτερη ικανότητα διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Το σκεπτικό πίσω από τη χορήγηση διμεθυλγλυκίνης σε άτομα με αυτισμό είναι η δυνητική της επίδραση στην ισορροπία των νευροδιαβιβαστών.⁴¹ Το γεγονός ότι στη μία μελέτη που αξιολογήθηκε στην ανασκόπησή μας δεν αναδείχθηκε σημαντική ευνοϊκή επίδραση του συγκεκριμένου αμινοξέος στην κλινική εικόνα των παιδιών με αυτισμό, είναι πιθανό να οφείλεται σε σχεδιαστικά σφάλματα (μικρός αριθμός συμμετεχόντων, μικρή διάρκεια χορήγησης) και το θέμα χρήζει περισσότερης διερεύνησης προκειμένου να διαπιστωθεί αν υφίσταται όντως κάποια επίδραση.

Λιπαρά οξέα

Όσον αφορά στα λιπαρά οξέα, είναι γνωστό ότι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα είναι πλούσιο σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κυρίως δοκοσαεξανοϊκό και αραχιδονικό οξύ, τα οποία δεν μπορεί να συνθέσει ο ανθρώπινος οργανισμός και έτσι παρέχονται αποκλειστικά μέσω της διατροφής. Τόσο το δοκοσαεξανοϊκό όσο και το αραχιδονικό οξύ φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στη νευρωνική σηματοδότηση. Πιο συγκεκριμένα, πειραματικές μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε αραχιδονικό οξύ συνέβαλε στη νευροανάπτυξη στην περιοχή του ιπποκάμπου των πειραματόζωων. Παράλληλα, το δοκοσαεξανοϊκό οξύ έχει βρεθεί

ότι παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τον μεταβολισμό της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και, όπως είναι γνωστό, οι δύο αυτοί νευροδιαβιβαστές κυριαρχούν στη νεύρωση του μεταιχμιακού συστήματος του κροταφικού λοβού, το οποίο εμπλέκεται στην έκφραση του συναισθήματος και στην κοινωνική αλληλεπίδραση.⁴²⁻⁴⁴

Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο πλάσμα παιδιών με αυτισμό είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές, ενώ συγχρόνως πληθυσμοί με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ψυχιατρικά νοσήματα.⁴⁵ Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει και στη διαφαινόμενη σχέση μεταξύ λιπαρών οξέων και της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι στιγμής έχουν χαμηλό επίπεδο ένδειξης.^{46,47}

Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησής μας, η χορήγηση λιπαρών οξέων σε άτομα με αυτισμό δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά σε κλινικές παραμέτρους της νόσου με εξαίρεση μία μελέτη, στην οποία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση.¹⁷ Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη είχε χορηγηθεί διατροφικό συμπλήρωμα που περιείχε 4 διαφορετικά λιπαρά οξέα, καθώς και βιταμίνη E, οπότε δεν είναι σαφές ποιο ακριβώς από όλα τα συστατικά ήταν αυτό που βοήθησε.

Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Επιπροσθέτως, έχει μελετηθεί και η επίδραση της χορήγησης βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε κλινικές παραμέτρους του αυτισμού. Είναι, επίσης, χαρακτηριστικό το εύρημα ότι η χορήγηση βιταμινών σε ασθενείς με αυτισμό είναι μια ιδιαίτερως δημοφιλής πρακτική μεταξύ των θεραπόντων ιατρών τους. Γενικά, έρευνες που έχουν γίνει εδώ και δεκαετίες, έχουν δείξει ότι παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν συχνά χαμηλότερα επίπεδα βιταμινών αλλά και ιχνοστοιχείων στο πλάσμα σε σχέση με υγιή παιδιά. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία ίσως διαδραματίζουν έναν ρόλο στην παθοφυσιολογία του αυτισμού. Η παραπάνω υπόθεση είναι εύλογη, αν σκεφτεί

κανείς ότι πολλές βιταμίνες (A, C, D, E, ομάδας B) και ιχνοστοιχεία (μαγνήσιο, χαλκός, σελήνιο) είναι απαραίτητα για την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, καθώς συμμετέχουν στις αντιδράσεις σύνθεσής τους ως συνένζυμα.^{48,49}

Ειδικότερα, η βιταμίνη B6 (πυριδοξίνη) και το μαγνήσιο υπεισέρχονται στην παραγωγή αρκετών νευροδιαβιβαστικών ουσιών (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη), ενώ η χορήγησή τους ως θεραπευτική μέθοδος σε παιδιά με αυτισμό χρονολογείται από τη δεκαετία του 1970.⁵⁰ Από τις 4 προοπτικές μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπησή μας, σημαντική ευνοϊκή επίδραση της συγχορήγησης πυριδοξίνης και μαγνησίου διαπιστώθηκε σε μία μόνο μελέτη. Όσον αφορά στην επίδραση άλλων βιταμινών, το ασκορβικό οξύ έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του αυτισμού σε πειραματόζωα επηρεάζοντας τη λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος σηματοδότησης, ενώ η ινοσιτόλη αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης.^{51,52} Το γεγονός, όμως, ότι στη βιβλιογραφία ανευρέθη μόνο μία προοπτική μελέτη για την επίδραση καθεμιάς από αυτές τις βιταμίνες, δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Ειδικές δίαιτες

Μια άλλη διατροφική παρέμβαση που έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία, είναι οι ειδικές δίαιτες και ειδικότερα η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης και η κετογονική. Όσον αφορά στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης, η λογική της βασίζεται στην υπόθεση ότι οι ασθενείς με αυτισμό παρουσιάζουν ανεπαρκή διάσπαση των πρωτεϊνών που λαμβάνουν με τη διατροφή τους με αποτέλεσμα την απορρόφηση και την είσοδο στην κυκλοφορία του αίματος πεπτιδίων προερχόμενων από τα μόρια της γλουτένης και της καζεΐνης. Εξάλλου, σε μελέτες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα των συγκεκριμένων πεπτιδίων στα ούρα ασθενών με αυτισμό. Τα πεπτίδια αυτά είναι γνωστό ότι επιδρούν στους υποδοχείς οπιοειδών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και συμβάλλουν στην εμφάνιση της συμπτωματολογίας του αυτισμού.⁵³ Με άλλα λόγια, η συγκεκριμένη δίαιτα στοχεύει στην αποφυγή της περίσσειας οπιοειδούς δράσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησής

μας, σε μία μόνο κλινική μελέτη βρέθηκε ευνοϊκή επίδραση αυτής της δίαιτας στα συμπτώματα του αυτισμού.

Από την άλλη πλευρά, στα πλαίσια ελέγχου παιδιών με αυτισμό για την ύπαρξη μεταβολικού νοσήματος έχουν διαπιστωθεί σε αρκετές περιπτώσεις αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων στα ούρα. Το εύρημα αυτό είναι πιθανό να υποδηλώνει ανεπάρκεια στην παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια και ειδικότερα την ύπαρξη ελλείμματος στην οξείδωση της γλυκόζης με αποτέλεσμα τη χρήση εναλλακτικών «καυσίμων». Την υπόθεση αυτή ενισχύουν τα αποτελέσματα μελετών με τη χρήση PETscan στις οποίες διαπιστώθηκε ελαττωμένη κατανάλωση γλυκόζης στην έλικα του προσαγωγίου.^{54,55} Το σκεπτικό της κετογονικής δίαιτας (υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη, χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες) είναι ότι προσφέροντας περισσότερες κετόνες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη παραγωγή ενέργειας και ομαλοποιεί τη λειτουργία του εγκεφάλου.⁵⁶ Στη μοναδική προοπτική μελέτη επί του θέματος που βρέθηκε στη βιβλιογραφία, η ευνοϊκή επίδραση σε 2 ασθενείς δεν μπορεί να γενικευθεί και απαιτείται περισσότερη διερεύνηση.

Μια δυσκολία που εμφανίζουν συχνά οι οικογένειες των παιδιών στα οποία εφαρμόζονται οι παραπάνω δίαιτες είναι οι περιορισμοί που συνεπάγονται, καθώς και ο απαιτητικός τρόπος παρασκευής των γευμάτων (π.χ. ακρίβεια στη δόση ορισμένων συστατικών).⁵⁶ Κάτι άλλο που θα πρέπει να αναφερθεί είναι ότι ένας δυνητικός κίνδυνος που υπάρχει όταν εφαρμόζονται περιοριστικές δίαιτες, είναι η έλλειψη θρεπτικών συστατικών (π.χ. ασβεστίου, βιταμινών, πρωτεϊνών). Για τον λόγο αυτόν τα παιδιά αυτά πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παιδιατρική παρακολούθηση αλλά και να εισάγονται υποκατάστατα στη διατροφή, όπου αυτό είναι εφικτό. Σε γενικές γραμμές και σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι συγκεκριμένες δίαιτες εφαρμόζονται ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με απουσία ανταπόκρισης στις συμβατικές θεραπείες. Όσον αφορά στην ασφάλεια των συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων, σε καμία από τις μελέτες δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας.

Περιορισμοί

Στους περιορισμούς αυτής της ανασκόπησης συγκαταλέγονται ο σχετικά μικρός αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, ο μικρός αριθμός μελετών ανά είδος διατροφικής παρέμβασης, καθώς και το γεγονός ότι σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός διατροφικών συμπληρωμάτων με αποτέλεσμα να μην είναι απολύτως σαφές σε ποιο ακριβώς οφείλεται η επίδραση που διαπιστώθηκε. Παράλληλα, οι μελέτες που αναλύθηκαν παρουσιάζουν εκσεσημασμένη ετερογένεια στη μεθοδολογία τους (ακόμη και οι μελέτες για την ίδια διατροφική παρέμβαση). Η ετερογένεια αφορά στις μεθόδους αξιολόγησης των κλινικών παραμέτρων του αυτισμού (διαφορετικές κλίμακες-ερωτηματολόγια), σε ποιες ακριβώς κλινικές παραμέτρους εστιάζει η κάθε μελέτη αλλά και τη διάρκεια της κάθε παρέμβασης. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να αναφερθεί ότι η εκτίμηση μέσω ερωτηματολογίων είναι πιο αντικειμενική μέθοδος σε σύγκριση με την άμεση κλινική παρατήρηση. Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, το ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που ανευρέθηκαν είχαν πολλαπλά σημεία έκβασης και συνήθως δεν ορίζουν με σαφήνεια το πρωτεύον σημείο έκβασης, γεγονός που περιορίζει εν μέρει τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων στην πορεία του αυτισμού είναι σε γενικές γραμμές ενθαρρυντικά και κυρίως όσον αφορά στα συμπτώματα της απόσυρσης και της ευερεθιστότητας. Ο μηχανισμός δράσης τους στους συγκεκριμένους ασθενείς περιλαμβάνει κυρίως τη ρύθμιση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών και την τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας. Στο μέλλον απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ακριβέστερα η επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους του αυτισμού. Επιπλέον, θα άξιζε να μελετηθεί και η επίδραση επιπρόσθετων διατροφικών παραγόντων, όπως τα προβιοτικά και πρεβιοτικά. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχή διεξαγωγή αυτών των μελετών είναι η στενή ιατρική παρακολούθηση των ασθενών προς αποφυγή διατροφικών ελλείψεων.

Is there place for nutrition in the treatment of children with autism spectrum disorder?

M. Gogou,¹ G. Kolios²

¹2nd Department of Pediatrics, University General Hospital AHEPA, Thessaloniki,

²Laboratory of Pharmacology, Medical School of Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Psychiatriki 2020, 31:57–69

Autism is a neurodevelopmental disorder associated with significant social and financial burden. In recent years there has been an increasing interest in the use of dietary interventions as a complementary therapeutic option for these patients. The aim of this systematic review is to provide literature data about the effect of specific dietary interventions on clinical aspects of children with autism. For this reason, a literature search was conducted using Pubmed as the medical database source. No year-of-publication restriction was placed. Prospective studies conducted in pediatric populations and evaluating changes in clinical aspects of autism were considered. Types of dietary interventions evaluated in these studies included amino acids, fatty acids, vitamins/minerals, as well as specific diets (free of gluten/casein, ketogenic). The underlying mechanism of action of nutritional interventions in this pediatric population mainly includes regulation of neurotransmitters levels, as well as modification of gut microbiota. More specifically, N-acetylcysteine was shown to exert a beneficial effect on symptoms of irritability. This beneficial effect could be attributed to its antiglutamergic and antioxidative properties. With regards to fatty acids, it is known that they are involved in dopamine and serotonin metabolism, while low values of fatty acids have been reported in serum of patients with various neuropsychiatric disorders. However, their administration in children with autism did not make any difference in terms of clinical aspects of the disease. On the other hand, available literature data about effect of D-cycloserine, dimethylglycine and vitamins/minerals was either few or controversial. In parallel, we were able to identify in literature clinical studies showing a beneficial effect of gluten/casein-free and ketogenic diet on clinical phenotype of autism. Finally, it should be highlighted that no moderate or serious adverse events were reported in any of the above nutritional interventions. In general, current literature data is encouraging. Nevertheless, more randomized clinical trials are needed to more clearly confirm the effect of specific dietary interventions on clinical aspects of autism.

Key words: Autism, amino acids, fatty acids, vitamins, therapeutic diets.

Βιβλιογραφία

1. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007, 120:1162–1182, doi: 10.1542/peds.2007-2362
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015, 386:743–800, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
3. Center for Disease Control and Protection. *Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder*. Available from <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html>
4. Lightdale JR. The Gut Speaks: Reframing the Role of Pediatric Gastroenterologists Caring for Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016,63:313–314, doi: 10.1097/MPG.0000000000001319
5. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002, 35:6–16, doi: 10.1086/341914

6. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011, 11:22, doi: 10.1186/1471-230X-11-22
7. Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47:493-499, doi: 10.1017/s0012162205000952
8. Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med Case Rep* 2016, 4:2050313X16666231, doi: 10.1177/2050313X16666231
9. Neurology. *The official journal of the American Academy of Neurology*. Available from <http://www.neurology.org/site/misc/NeurologyFiller.pdf>
10. Wink LK, Adams R, Wang Z, Klaunig JE, Plawecki MH, Posey DJ et al. A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2016, 7:26, doi: 10.1186/s13229-016-0088-6
11. Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R, Plawecki MH, Posey DJ, Liu H et al. A randomized, placebo-controlled trial of D-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Mol Autism* 2016, 7:2, doi: 10.1186/s13229-015-0062-8
12. Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine as an Adjunctive Therapy to Risperidone for Treatment of Irritability in Autism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clin Neuropharmacol* 2015, 38:11-17, doi: 10.1097/WNF.0000000000000063
13. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry* 2013, 13:196, doi: 10.1186/1471-244X-13-196
14. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA et al. A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-acetylcysteine in Children with Autism. *Biol Psychiatry* 2012, 71:956-961, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.014
15. Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB, Sweeten TL, Wiegand RE, McDougale CJ. A Pilot Study of D-Cycloserine in Subjects With Autistic Disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 161:2115-2117, doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.2115
16. Kern JK, Miller VS, Cauller PL, Kendall PR, Mehta PJ, Dodd M. Effectiveness of N,N-Dimethylglycine in Autism and Pervasive Developmental Disorder. *J Child Neurol* 2001, 16:169-173, doi: 10.1177/088307380101600303
17. Ooi YP, Weng SJ, Jang LY, Low L, Seah J, Teo S et al. Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *Eur J Clin Nutr* 2015, 69:969-971, doi: 10.1038/ejcn.2015.28
18. Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi JE, Widjaja F et al. Internet-Based, Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Hyperactivity in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014, 53:658-666, doi: 10.1016/j.jaac.2014.01.018
19. Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, Weaver AL, Matern D, Mellon B et al. Dietary Docosahexaenoic Acid Supplementation in Children With Autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014, 58:715-722, doi: 10.1097/MPG.0000000000000260
20. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2011, 41:545-554, doi: 10.1007/s10803-010-1078-8
21. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biol Psychiatry* 2007, 61:551-553, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.007
22. Bertoglio K, Jill James S, Deprey L, Brule N, Hendren RL. Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med* 2010, 16:555-560, doi: 10.1089/acm.2009.0177
23. Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, Huang J, Yamashita T, Wiznitzer M. High-Dose Pyridoxine and Magnesium Administration in Children with Autistic Disorder: An Absence of Salutary Effects in a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Autism Dev Disord* 1997, 27:467-478, doi: 10.1023/a:1025861522935
24. Levine J, Aviram A, Holan A, Ring A, Barak Y, Belmaker RH. Inositol treatment of autism. *J Neural Transm (Vienna)* 1997, 104:307-310, doi: 10.1007/s007020050200
25. Tolbert L, Haigler T, Waits MM, Dennis T. Brief Report: Lack of Response in an Autistic Population to a Low Dose Clinical Trial of Pyridoxine Plus Magnesium. *J Autism Dev Disord* 1993, 23:193-199, doi: 10.1007/bf01066428
26. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993, 17:765-774, doi: 10.1016/0278-5846(93)90058-z
27. Martineau J, Barthelemy C, Garreau B, Lelord G. Vitamin B6, magnesium, and combined B6-Mg: therapeutic effects in childhood autism. *Biol Psychiatry* 1985, 20:467-478, doi: 10.1016/0006-3223(85)90019-8
28. Lelord G, Muh JP, Barthelemy C, Martineau J, Garreau B, Callaway E. Effects of Pyridoxine and Magnesium on Autistic Symptoms--Initial Observations. *J Autism Dev Disord* 1981, 11:219-230, doi: 10.1007/bf01531686
29. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2016, 46:205-220, doi: 10.1007/s10803-015-2564-9
30. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J et al. The ScanBritandomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci* 2010, 13:87-100, doi: 10.1179/147683010X12611460763922
31. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006, 36:413-420, doi: 10.1007/s10803-006-0079-0
32. Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol* 2003, 18:113-118, doi: 10.1177/08830738030180020501

33. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A Randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002, 5:251–261, doi: 10.1080/10284150290028945
34. Purcell A, Jeon O, Zimmerman A, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 2001, 57:1618–1628, doi: 10.1212/wnl.57.9.1618
35. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2012, 52:805–810, doi: 10.1016/s0006-3223(02)01430-0
36. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1472–1477, doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.013
37. Modi ME, Young LJ. D-cycloserine facilitates socially reinforced learning in an animal model relevant to autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2011, 70:298–304, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.026
38. Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 2002, 22:9134–9141, PMID: 12388621
39. Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review. *Curr Med Chem* 2012, 19:4000–4005, doi: 10.2174/092986712802002572
40. Damodaran LPM, Arumugam G. Urinary oxidative stress markers in children with autism. *Redox Rep* 2011, 16:216–222, doi: 10.1179/1351000211Y.0000000012
41. Livine S, Myhre G, Smith G, Bums J. Effect of nutritional supplement containing N, N-dimethylglycine (DMG) on the racing standard bred. *Equine Pract* 1982, 4:16–18
42. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2002, 61:61–69, doi:10.1079/pns2001130
43. Bazan NG. Lipid signalling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2005, 32:89–103, doi: 10.1385/MN:32:1:089
44. Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan PW, Shoaf SE et al. A replication study of violent and nonviolent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. *Biol Psychiatry* 1998, 44:243–249, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00143-7
45. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR, MacDonald DJ, Boyle RM, Glen AC. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004, 71:201–204, doi: 10.1016/j.plefa.2004.03.008
46. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003, 160:2222–2227, doi: 10.1176/appi.ajp.160.12.2222
47. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009, 51:580–592, doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03351.x
48. Adams JB, Audhya T, Vogelaar E. *Nutritional abnormalities in autism and the effect of nutritional supplementation*. Paper presented at Conference of the National Autism Society of America, Pittsburgh, 16–20 July, 2003
49. Golnik AE, Ireland M. Complementary alternative medicine for children with autism: a physician survey. *J Autism Dev Disord* 2009, 39:996–1005, doi: 10.1007/s10803-009-0714-7
50. Coleman M, Steinberg G, Tippet J, Bhagavan HN, Coursin DB, Gross M et al. A preliminary study of the effect of pyridoxine administration in a subgroup of hyperkinetic children: a double-blind crossover comparison with methylphenidate. *Biol Psychiatry* 1979, 14:741–751, PMID: 497303
51. Tolbert LC, Thomas TN, Middaugh LD, Zemp JW. Ascorbate blocks amphetamine-induced turning behavior in rats with unilateral nigro-striatal lesions. *Brain Res Bull* 1979, 4:43–48, doi: 10.1016/0361-9230(79)90056-x
52. Rahman S, Neuman RS. Myo-inositol reduces serotonin (5-HT₂) receptor induced homologous and heterologous desensitization. *Brain Res* 1993, 631:349–351, doi: 10.1016/0006-8993(93)91557-9
53. Whiteley P, Rodgers J, Savery D, Shattock P. A Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings. *Autism* 1999, 3:45–65, doi: 10.1177/1362361399003001005
54. Poggi-Travert F, Martin D, Billette de Villemeur T, Bonnefont JP, Vassault A, Rabier D et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inherit Metab Dis* 1996, 19:478–488, doi: 10.1007/bf01799109
55. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA et al. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1994–2001, doi: 10.1176/appi.ajp.157.12.1994
56. Posey DJ, McDougale CJ. Pharmacotherapeutic management of autism. *Expert Opin Pharmacother* 2001, 2:587–600, doi: 10.1517/14656566.2.4.587

Αλληλογραφία: Μ. Γώγου, Υψηλάντου 5, 553 37 Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310-943 862, e-mail: mariaangogou@gmail.com

Ειδικό άρθρο Special article

Ανάπτυξη και εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια στην Ελλάδα

Μ. Νυσταζάκη,¹ Μ. Καρανικόλα,² Β. Γκαρτζώνη,¹ Α. Γεώργου,³
Στ. Τόλια,³ Χρ. Λιάπης,¹ Μ. Ψωμιάδη,⁴ Γ. Αλεβιζόπουλος¹

¹Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, ΓΟΝΚ, Οι Άγ. Ανάργυροι,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας,

²Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου,

³Κοινωνικό Κέντρο Ψυχικής Υγείας Ζωγράφου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας,

⁴Τμήμα Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης και Αυτοδιοίκησης, Αθήνα

Ψυχιατρική 2020, 31:70–81

Η κλοζαπίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας ανθεκτικού τύπου με σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης είναι ιδιαίτερα υψηλή στους πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια ως προς τη βελτίωση των αρνητικών και θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων. Παράλληλα, ο κίνδυνος πρόκλησης εξωπυραμυδικών συμπτωμάτων είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Ωστόσο, η λήψη της κλοζαπίνης παραμένει περιορισμένη από τους πάσχοντες ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένειας, ακόμη και όταν τα άτομα αυτά δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η περιγραφή ενός πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και παρακολούθησης πασχόντων από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με κλοζαπίνη. Επιπλέον, στόχος είναι να περιγραφούν οι διαδικασίες ελέγχου και παρακολούθησης πασχόντων υπό αγωγή με κλοζαπίνη που εφαρμόζονται στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), που εδράζεται στο ΓΟΝ-Κ «Άγ. Ανάργυροι». Για τη δημιουργία του πρωτοκόλλου παρακολούθησης θεραπευομένων υπό κλοζαπίνη εφαρμόστηκε βιβλιογραφική αναζήτηση προκειμένου να εντοπιστούν πρωτόκολλα ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και πρωτόκολλα αξιολόγησης θεραπευομένων υπό αγωγή με κλοζαπίνη. Η

αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων Medline, CINAHL, Scopus και Google Scholar και στις υπάρχουσες οδηγίες του Ελληνικού Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων με τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: "clozapine", "clozapine protocol", "clozapine monitoring", "clozapine guidelines". Βάσει της ανωτέρω διαδικασίας, το πρωτόκολλο Victorian Consensus View που εφαρμόζεται στην Αυστραλία, κρίθηκε ως το καταλληλότερο καθώς περιλαμβάνει: (α) παρεμβάσεις και ελέγχους σε πολλαπλά οργανικά συστήματα συγκριτικά και στοχεύει στην προάσπιση του συνολικού επιπέδου υγείας, και (β) τη συστηματική παρακολούθηση των καρδιολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, απαραίτητη συνθήκη δεδομένης της αυξημένης επίπτωσης μυοκαρδίτιδας στην Ελλάδα. Ειδικότερα, στο πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε βάσει της παρούσας μελέτης περιλαμβάνεται, πριν και μετά την έναρξη της αγωγής, αιματολογικός, καρδιολογικός, μεταβολικός, γαστρεντερικός, ηπατικός και νευρολογικός έλεγχος και παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντίστοιχα συστήματα. Η κλινική αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων διαχείρισης της θεραπείας με κλοζαπίνη σε εξειδικευμένα κέντρα, όπως Κλινικές Κλοζαπίνης, είναι αρκετά υψηλή, καθώς περιορίζεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας, ακοκκιοκυτταραιμίας, μεταβολικών και καρδιολογικών επιπλοκών. Επιπλέον, τα δομημένα προγράμματα παρακολούθησης της θεραπείας κλοζαπίνης έχουν σχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς και χρήσης ουσιών και διακοπή επιβλαβών για την υγεία συνθηκών, όπως χρήση νικοτίνης και καθιστική ζωή. Η ανάπτυξη και εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης στοχεύει στην παροχή ενός πλαισίου ορθής και ασφαλούς εφαρμογής της θεραπείας με κλοζαπίνη. Απευθύνεται σε επαγγελματίες ψυχικής υγείας με στόχο την ενδυνάμωση των πασχόντων από σχιζοφρένεια μέσω της προαγωγής της ανεξαρτησίας και της βελτίωσης της ποιότητας της ζωής τους.

Λέξεις ευρητηρίου: Σχιζοφρένεια, κλοζαπίνη, πρωτόκολλο, παρενέργειες.

Εισαγωγή

Η κλοζαπίνη είναι ένας χημικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας ανθεκτικού τύπου με σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες.¹⁻⁵ Ως πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια θεωρούνται τα άτομα που δεν έχουν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπευτικές προσπάθειες με αντιψυχωτικά, είτε πρώτης είτε δεύτερης γενιάς.^{5,6} Ειδικότερα, προκειμένου να θεωρηθεί ότι κάποιος δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με αντιψυχωτικά αναμένεται ότι παραμένουν τα κλινικά συμπτώματα, και κυρίως χρόνια επίμονη επιθετική συμπεριφορά και χρόνιος επίμονος αυτοκτονικός ιδεασμός/αυτοκτονική συμπεριφορά, παρά το γεγονός ότι έχει γίνει ο ενδεδειγμένος έλεγχος αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.⁶ Ειδικότερα, κατά τον έλεγχο αντοχής στη θεραπεία με αντιψυχωτικά αξιολογούνται: η ορθότητα της διάγνωσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επιβαρύνουν ή περιπλέκουν την ανταπόκριση στη

θεραπεία, όπως η ακαθισία, η καταλληλότητα της θεραπευτικής δόσης και η επάρκεια του χρονικού διαστήματος χορήγησης της αγωγής (τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες υπό πλήρη θεραπευτική δόση), ο βαθμός στον οποίο έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικές μορφές/οδοί χορήγησης φαρμάκου επί υποψίας μη ορθής εφαρμογής της αγωγής (π.χ. διάλυμα, μακράς δράσης σκευάσματα, σταγόνες, διασπειρόμενα, depot μορφές) και παράλληλα έχουν ελεγχθεί τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα (επαρκή) και η περίπτωση πολυμορφισμού του κυτοχρώματος P450 ή αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.⁶

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης είναι ιδιαίτερα υψηλή στους πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια όσον αφορά τη βελτίωση όχι μόνο των αρνητικών ψυχωτικών συμπτωμάτων αλλά και της συνολικής παθολογίας συμπεριλαμβανομένων και των θετικών συμπτωμάτων.¹ Την ίδια στιγμή ο κίνδυνος πρόκλησης εξωπυραμυδικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ) είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα.¹ Για τον

λόγο αυτόν θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής για την ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, διεθνώς.³ Συνολικά, μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 30–60% των πασχόντων από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, των οποίων τα συμπτώματα δεν υποχωρούν με φαρμακοθεραπεία πρώτης γενιάς αντιψυχωτικών, εμφανίζουν κλινικά σημαντική βελτίωση όταν λαμβάνουν κλοζαπίνη.^{2,4}

Παρά την αποτελεσματικότητά της, η λήψη της κλοζαπίνης παραμένει περιορισμένη για τους πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, ακόμη και όταν τα άτομα αυτά δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Οι λόγοι αφορούν: (α) στη διακοπή της θεραπείας από τους πάσχοντες εξαιτίας μη ανεκτών παρενεργειών, όπως σιαλόρροια και αύξηση του σωματικού βάρους ή άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια κατά τη λήψη της, όπως είναι ο κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας, και (β) στην ανάγκη συστηματικής και δομημένης διαδικασίας παρακολούθησης της χορήγησής της.⁴ Μάλιστα, αυτή η διαδικασία φαίνεται να είναι επιβαρυντική όχι μόνο για τους χρήστες των υπηρεσιών ψυχικής υγείας, αλλά και για τους επαγγελματίες υγείας.⁷

Η ασφαλής χορήγηση της κλοζαπίνης στη συγκεκριμένη ομάδα πασχόντων απαιτεί σαφή και τεκμηριωμένη γνώση από πλευράς κλινικών, καθώς και εκπαίδευση των πασχόντων αναφορικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη λήψη της.⁷ Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι αν και στις υπάρχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνονται παρεμβάσεις για την πρόληψη των αιματολογικών προβλημάτων που συνδέονται με τη χρήση της κλοζαπίνης, δεν δίνεται επαρκής έμφαση στα δυσμενή καρδιολογικά και μεταβολικά συμβάντα.^{7–10}

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η περιγραφή των βασικών σημείων ενός πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και παρακολούθησης πασχόντων από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με κλοζαπίνη. Επιπλέον, στόχος είναι να περιγραφούν οι διαδικασίες ελέγχου και παρακολούθησης πασχόντων υπό αγωγή με κλοζαπίνη που εφαρμόζονται στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

(ΕΚΠΑ), η οποία εδράζεται στο Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς (ΓΟΝΚ) «Οι Άγιοι Ανάργυροι».

Επισημαίνεται ότι στην Ελλάδα δεν υπάρχει συγκεκριμένο νομικό πλαίσιο ενταγμένο στην πολιτική περί Ψυχικής Υγείας για τη χορήγηση κλοζαπίνης. Την ίδια στιγμή, βάσει ανέκδοτων αναφορών, έχει αναγνωριστεί ότι συχνά νοσηλεύονται στο δημόσιο σύστημα υγείας άτομα με σκοπό τον έλεγχο της πορείας της αγωγής με κλοζαπίνη, χωρίς να συντρέχουν άλλες ανάγκες ή ανάγκες αποκατάστασης. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να επιβαρύνει τη διαδικασία κοινωνικής αποκατάστασης των θεραπευομένων λόγω κοινωνικού στιγματισμού από τη μακροχρόνια νοσηλεία σε δομές ψυχικής υγείας αλλά και λόγω της απουσίας τους από τις καθημερινές δραστηριότητές τους, καθώς και τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας λόγω του κόστους της νοσηλείας σε οικονομικό επίπεδο και σε επίπεδο ανθρώπινου δυναμικού.

Μεθοδολογία δημιουργίας πρωτοκόλλου

Το παρόν άρθρο συστάθηκε κατόπιν συναινετικής συμφωνίας μεταξύ των συγγραφέων και μετά από ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. Επιπρόσθετα, συζητήθηκε με ειδικούς κλινικούς επιστήμονες έχοντες εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση κλοζαπίνης, καθώς επίσης και με αιματολόγους, καρδιολόγους και διαβητολόγους για τις αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες, και τις αντίστοιχες διαδικασίες εφαρμογής των κλινικών κατευθυντηρίων οδηγιών.

Ειδικότερα, αρχικά έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση με στόχο να εντοπιστούν πρωτόκολλα ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και πρωτόκολλα αξιολόγησης θεραπευομένων υπό αγωγή με κλοζαπίνη. Η αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων Medline, CINAHL, Scopus και Google Scholar και στις υπάρχουσες οδηγίες του Ελληνικού Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων με τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: “clozapine”, “clozapine protocol”, “clozapine monitoring”, “clozapine guidelines”. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε το γεγονός ότι σε κανένα από τα άρθρα που εντοπίστηκαν δεν περιλαμβάνονταν πληροφορίες που να αφορούσαν σε εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης στην Ελλάδα.

Πρωτόκολλο ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης

Βάσει της ανωτέρω διαδικασίας, το πρωτόκολλο Victorian Consensus View, το οποίο εφαρμόζεται στην Αυστραλία,¹¹ κρίθηκε ως το αρτιότερο τεχνικά για να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη του πρωτοκόλλου της Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ. Επομένως, το παρόν πρωτόκολλο αποτελεί προϊόν τροποποίησης και προσαρμογής του πρωτοκόλλου Victorian Consensus View.¹¹

Ειδικότερα, οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκε το πρωτόκολλο Victorian Consensus View είναι οι παρακάτω: (α) το εν λόγω πρωτόκολλο περιλαμβάνει παρεμβάσεις και ελέγχους σε πολλαπλά οργανικά συστήματα συγκριτικά με άλλα πρωτόκολλα [για παράδειγμα εκείνα των United States Food and Drug Administration (USA FDA),¹² Maudsley Guidelines,¹³ The British Association for Psychopharmacology (BAP)¹⁴], καθώς προσβλέπει στην προάσπιση του συνολικού επιπέδου υγείας των θεραπευομένων, και (β) στον ελληνικό πληθυσμό έχει φανεί από πρόσφατη μελέτη αυξημένη επίπτωση μυοκαρδίτιδας βάσει ανάλυσης του αρχείου μυοκαρδίτιδων της χώρας.⁹ Βάσει αυτού, κρίθηκε ότι για την ασφαλή χορήγηση της κλοζαπίνης στην Ελλάδα απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των καρδιολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, απαίτηση την οποία καλύπτει κατά τον αρτιότερο τρόπο το πρωτόκολλο Victorian Consensus View.¹¹

Αιματολογικός έλεγχος και παρακολούθηση συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η θεραπεία με κλοζαπίνη είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρή ουδετεροπενία¹⁵ και ακοκκιοκυτταραιμία,¹⁵ τα οποία θεωρούνται σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες. Ως σοβαρή ουδετεροπενία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα είναι μικρότερος από $2 \times 10^9/L$. Αντίστοιχα, ως ακοκκιοκυτταραιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα είναι μικρότερος από $1 \times 10^9/L$ ή ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μικρότερος από $0,5 \times 10^9/L$.¹⁵

Τα ποσοστά θνητότητας ως αποτέλεσμα ακοκκιοκυτταραιμίας και σοβαρής ουδετεροπενίας είναι περίπου 3–4% επί των αναγνωρισμένων περιπτώσεων και με αιτία θανάτου την ουδετεροπενική σηψαιμία.¹⁵ Ο κίνδυνος ακοκκιοκυτταραιμίας φαίνεται ότι αυξάνεται με την ηλικία, ενώ επιπλέον παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το γυναικείο φύλο και η ταυτόχρονη λήψη και άλλων φαρμάκων.^{16,17}

Ο τακτικός αιματολογικός έλεγχος κρίνεται απαραίτητος σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κατά τη χορήγηση κλοζαπίνης, και ειδικότερα κατά τους πρώτους 6 μήνες από την έναρξή της.^{18,19} Η εφαρμογή της οδηγίας αυτής είναι απαραίτητη, καθώς τα επεισόδια ακοκκιοκυτταραιμίας παρατηρούνται συχνότερα κατά το πρώτο εξάμηνο, με ακόμη πιο κρίσιμο το χρονικό διάστημα μεταξύ των πρώτων 3 μηνών.^{16–18} Βάσει του πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης, όπως εφαρμόζεται στο ΗΒ, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία ο αιματολογικός αυτός έλεγχος γίνεται μόνο από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας.^{11–14}

Έλεγχος πριν την έναρξη αγωγής με κλοζαπίνη

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο ορίζεται πως 10 ημέρες πριν την έναρξη της αγωγής γίνεται έλεγχος λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων και ανάλογα με τα αποτελέσματα αποφασίζεται εάν θα πραγματοποιηθεί έναρξη αγωγής με κλοζαπίνη. Ως εκ τούτου, οι πάσχοντες με τιμές λευκών αιμοσφαιρίων υψηλότερες από $3,5 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων από $2,0 \times 10^9/L$ ξεκινούν άμεσα τη λήψη της αγωγής. Οι πάσχοντες με τιμές λευκών αιμοσφαιρίων μεταξύ $3,0 - 3,5 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων χαμηλότερες από $1,5 \times 10^9/L$ επανεκτιμώνται μία εβδομάδα αργότερα. Άτομα με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων χαμηλότερο από $3,0 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων χαμηλότερο από $1,5 \times 10^9/L$ δεν εντάσσονται σε αγωγή κλοζαπίνης.

Το πρωτόκολλο ελέγχου μετά την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη ορίζει τα παρακάτω για την παρακολούθηση του απολύτου αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετεροφίλων:

- Έλεγχος 2 φορές την εβδομάδα για τις πρώτες 18 εβδομάδες μετά την πρώτη λήψη του φαρμάκου.^{11,18,19}

- Έλεγχος εβδομαδιαίος για διάστημα 12 εβδομάδων, μετά το διάστημα των 18 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής.¹⁹
- Έλεγχος μία φορά κάθε 28 ημέρες μετά τις 30 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής.¹¹

Έλεγχος μετά την έναρξη της αγωγής

Οι ίδιοι περιορισμοί αναφορικά με τις τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων που ισχύουν πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη εφαρμόζονται και κατά την περίοδο της αγωγής με κλοζαπίνη. Επομένως, εάν παρατηρηθούν επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων χαμηλότερα από $3,0 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων από $1,5 \times 10^9/L$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η λήψη κλοζαπίνης πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Επισημαίνεται ότι η παρακολούθηση αυτών των τιμών συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή.^{11,19}

Βάσει των ανωτέρω, οι πάσχοντες οι οποίοι λαμβάνουν κλοζαπίνη πρέπει να ενημερώνονται από τους εξειδικευμένους επαγγελματίες ψυχικής υγείας για την έγκαιρη διάγνωση πρώιμων συμπτωμάτων ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας, τα οποία έχουν συνήθως τη μορφή συμπτωμάτων κοινού κρυολογήματος, όπως εμπύρετο, ρινοφαρυγγικό άλγος ή έλκη στη στοματική κοιλότητα.^{11,17,18}

Καρδιολογικός έλεγχος

Οι κυριότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη είναι η μυοκαρδίτιδα, η μυοκαρδιοπάθεια η περικαρδίτιδα, καθώς επίσης και η ταχυκαρδία και η ορθοστατική υπόταση.²⁰ Μάλιστα, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης προτείνεται η σταδιακή έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη. Ωστόσο, η μυοκαρδίτιδα θεωρείται η πιο συχνά αναφερόμενη καρδιακή επιπλοκή συγκριτικά με τη μυοκαρδιοπάθεια και την περικαρδίτιδα. Ειδικότερα, αν και η μυοκαρδίτιδα μπορεί να εμφανιστεί καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, η περίοδος των τεσσάρων πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της αγωγής θεωρείται η περισσότερο επικίνδυνη. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας παρατηρούνται τις πρώτες τρεις εβδομάδες, κατά τις οποίες και γίνεται η τιτλοποίηση του φαρμάκου.^{20,21} Μάλιστα, μία πρόσφατη προ-

οπτική μελέτη σε 503 θεραπευόμενους με ανθεκτική σχιζοφρένεια υπό κλοζαπίνη έδειξε ότι ο μέσος χρόνος εμφάνισης μυοκαρδίτιδας μετά την έναρξη της αγωγής ήταν 15 ± 7 ημέρες.²² Η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας σε πάσχοντες που λαμβάνουν κλοζαπίνη, είναι 0,7–3%^{20,21} Η μυοκαρδίτιδα εκδηλώνεται με προκάρδιο πόνο, δύσπνοια προσπάθειας, μειωμένη ανοχή στην κόπωση και αίσθημα παλμών. Επίσης, παρατηρούνται ανωμαλίες στο ST διάστημα και στο T-κύμα του ΗΚΓ. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μείωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα της τάξης του $12 \pm 2\%$.^{22–24}

Η μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια χρόνια διαταραχή του μυοκαρδίου, η οποία αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας, συνήθως παρατηρείται μετά από τουλάχιστον 8 εβδομάδες θεραπείας, χρονικό σημείο το οποίο αντιστοιχεί στη φάση τιτλοποίησης της κλοζαπίνης.²⁵ Επισημαίνεται ότι η μυοκαρδιοπάθεια ενδέχεται να έχει κεραυνοβόλο έναρξη στο πλαίσιο οξείας μυοκαρδίτιδας, και για τον λόγο αυτόν οι διαδικασίες προληπτικού ελέγχου θεωρούνται απαραίτητες.²⁰ Συνολικά, όταν οι κλινικοί εξετάζουν το ενδεχόμενο μυοκαρδιοπάθειας στους θεραπευόμενους πρέπει να αξιολογούν την παρουσία σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, όπως εύκολη κόπωση, δύσπνοια κατά την προσπάθεια, αίσθημα παλμών, περιφερικά οιδήματα και διάταση σφαγίτιδων.¹¹

Η περικαρδίτιδα εμφανίζεται πιο σπάνια. Οι κλινικές της εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, και γενικά ποικίλλουν από απλό πλευριτικό πόνο και πόνο στο στήθος έως καρδιακό επιπωματισμό. Μπορεί να συνοδεύεται από περικαρδιακή συλλογή υγρού με ή χωρίς υπεζοκωτική συλλογή.²⁰

Μία επιπλέον επιπλοκή στο πλαίσιο της καρδιοτοξικότητας λόγω λήψης κλοζαπίνης είναι και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ο οποίος εμφανίζεται σε λιγότερο από 2% των θεραπευόμενων.^{20–24} Επισημαίνεται ότι ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε θεραπευόμενους με κλοζαπίνη λόγω ανθεκτικής σχιζοφρένειας σχετίζεται με συνυπάρχουσα χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών και μεταβολικό σύνδρομο.²⁰

Παρόλο που η μυοκαρδίτιδα και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος θεωρούνται σπάνια συμβάντα, παραμένουν σοβαρές επιπλοκές για τις οποίες απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των θεραπευόμενων βάσει πρωτοκόλλου.²⁰ Επομένως, για την πρόληψη των καρδιακών επιπλοκών ή/και την έγκαιρη διάγνωσή τους απαιτείται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη να εκτελείται συστηματικός καρδιολογικός έλεγχος. Στον έλεγχο αυτόν περιλαμβάνονται εξέταση ηλεκτροκαρδιογραφήματος, υπερηχοκαρδιογραφήματος, καρδιακού ρυθμού και βιοχημικών δεικτών καρδιακής λειτουργίας.²⁴

Στην περίπτωση που διαγνωστεί μυοκαρδιοπάθεια, η κλοζαπίνη πρέπει να διακόπτεται άμεσα και αν κρίνεται απαραίτητο το άτομο να παραπέμπεται για νοσηλεία στην κατάλληλη νοσοκομειακή δομή, ώστε να λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή.²⁴ Ένα συχνό ερώτημα στο οποίο καλούνται να απαντήσουν οι εμπλεκόμενοι επαγγελματίες υγείας, είναι εάν είναι θεραπευτικά και ηθικά ορθό να διακόπτεται η αγωγή με κλοζαπίνη σε πάσχοντες με ήπια μορφή μυοκαρδιοπάθειας. Προκειμένου να απαντηθεί αυτό το ερώτημα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εγγενείς κίνδυνοι λόγω ανεπαρκούς θεραπείας της ανθεκτικής σχιζοφρένειας και οι συναφείς επιπτώσεις, όπως ο κίνδυνος αυτοκτονίας, η χαμηλή ποιότητα ζωής, η διαρκής ανάγκη για ιδρυματική φροντίδα και η σοβαρότητα της νοσηρότητας. Συνολικά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες πάνω στο ερώτημα αυτό, ώστε η διακοπή ή η συνέχιση της θεραπείας υπό συνθήκες ήπιας μυοκαρδιοπάθειας να βασιζέται σε τεκμηριωμένη κλινική γνώση.²⁵⁻²⁷

Καρδιολογικός έλεγχος πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη

- Πραγματοποίηση ΗΚΓ. Σε περίπτωση που διαπιστωθούν σημεία στο ΗΚΓ που υποδεικνύουν καρδιακές επιπλοκές, εφαρμόζεται και ηχωκαρδιογραφία τριών διαστάσεων (3D- ECHO).¹¹
- Καταγραφή αρτηριακής πίεσης και σφίξεων.¹¹

Καρδιολογικός έλεγχος πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη

Μετά την έναρξη της αγωγής εφαρμόζονται τα παρακάτω:

- Πραγματοποίηση ΗΚΓ και αξιολόγησή τους έξι μήνες μετά από την έναρξη της αγωγής, και στη συνέχεια σε ετήσια βάση. Βέβαια, εάν οι πάσχοντες εμφανίσουν συμπτώματα που να υποδηλώνουν ανώμαλη καρδιοαναπνευστική λειτουργία απαιτείται πιο τακτική παρακολούθηση.
- Καταγραφή αρτηριακής πίεσης και σφίξεων μία φορά την ημέρα, και ειδικότερα κατά τη φάση της τιτλοποίησης του φαρμάκου.
- Έλεγχος φλεγμονωδών δεικτών (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, κ.λπ.) και επιπέδων κρεατινίνης και τροπονίνης όταν υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας. Έλεγχος με ηχωκαρδιογραφία τριών διαστάσεων όταν υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας.¹¹

Έλεγχος μεταβολικής λειτουργίας και συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η λήψη κλοζαπίνης ενδέχεται να προκαλέσει μεταβολικές διαταραχές στους πάσχοντες. Ειδικότερα, η λήψη κλοζαπίνης έχει συσχετιστεί με αύξηση σωματικού βάρους, υπερλιπιδαιμία, δυσανεξία στη γλυκόζη και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.²⁸ Επίσης, σε πάσχοντες που βρίσκονται υπό αγωγή με κλοζαπίνη έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης, υπεργλυκαιμία, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβητική κετοξέωση.²⁹ Επισημαίνεται ότι τα άτομα που πάσχουν από κάποια νευρο-νοητική/νευρο-βιολογική (ψυχική) νόσο, παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου συγκριτικά με τα άτομα του γενικού πληθυσμού. Ο Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) υποστηρίζει ότι η μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη σε αυτή την ομάδα πασχόντων συμβαίνει κατά τους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας, εφιστώντας την προσοχή των κλινικών για την εφαρμογή μέτρων πρόληψης αναφορικά με τον κίνδυνο αυτόν, με ιδιαίτερη έμφαση κατά το διάστημα αυτό.¹²

Παρακολούθηση μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών

Για τον έλεγχο των μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών εφαρμόζονται τα παρακάτω:

- Λήψη ιστορικού και αξιολόγηση πιθανών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους

διαβήτη πριν την έναρξη της χορήγησης κλοζαπίνης και στη συνέχεια ανά εξάμηνο. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που αξιολογούνται, είναι: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ιστορικό διαβήτη κυήσεως, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παχυσαρκία, ελλείμματα στη διατροφή, απουσία σωματικής άσκησης, εθνικότητα.¹¹

- Αξιολόγηση του Δείκτη Μάζας Σώματος και της αναλογίας διαμέτρου περιφέρειας προς μέση σε κάθε επίσκεψη ή κάθε 3 μήνες, ανάλογα.¹¹
- Μέτρηση επιπέδων γλυκόζης αίματος (τυχαία λήψη και νηστείας) αμέσως πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη και στη συνέχεια έλεγχος επιπέδων γλυκόζης αίματος κάθε 3 με 6 μήνες. Για τους πρώτους έξι μήνες η ιδανική συχνότητα μέτρησης είναι μία φορά κάθε μήνα. Η χαμηλότερη συχνότητα είναι 2 φορές τον χρόνο. Όταν παρατηρηθεί απότομη αύξηση βάρους, πολυδιψία ή πολυουρία οι μετρήσεις γίνονται με μεγαλύτερη συχνότητα.¹¹
- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και λιπιδαιμικών δεικτών μία φορά κάθε 6 μήνες.¹¹

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας και συναφών επιπλοκών

Έχει παρατηρηθεί ότι ποσοστό έως και 60% των πασχόντων που λαμβάνουν κλοζαπίνη, εμφανίζει αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων έως και 2 με 3 φορές συγκριτικά με τις φυσιολογικές τιμές.^{30,31} Αν και η αύξηση αυτή συχνά είναι παροδική και ασυμπτωματική, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη λήψη κλοζαπίνης, καθώς επίσης και περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας ακόμη και υπό αγωγή χαμηλής δοσολογίας.^{32,33} Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες ή ειδικά πρωτόκολλα που να αναφέρουν αναλυτικά οδηγίες για τον ηπατικό έλεγχο σε άτομα που λαμβάνουν κλοζαπίνη. Γενικά, ο ηπατικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται μία φορά κάθε 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, ενώ η κλοζαπίνη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ηπατίτιδας ή διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας.¹²⁻¹⁴

Αναλυτικά, ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Αιματολογικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κάθε 6 μήνες κατά τον πρώτο χρόνο λήψης του φαρμάκου. Αρχικά αναμένεται αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων, η οποία όμως είναι παροδική και αναμένεται να υποχωρήσει σε διάστημα συνήθως 13 εβδομάδων. Βέβαια, σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα αξιολογούνται κλινικά από τους θεράποντες, καθώς έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οξείας ηπατίτιδας που εξελίσσονται σε ηπατική ανεπάρκεια.¹¹
- Αιματολογικός έλεγχος των παρακάτω ενζύμων: τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, γ-γλουταμινο-τρανσπεπτιδάση και αλκαλική φωσφατάση. Εάν τα επίπεδα των ενζύμων αυτών βρεθούν αυξημένα, διακόπτεται η λήψη του φαρμάκου. Επισημαίνεται ότι το φάρμακο χορηγείται εκ νέου όταν τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων στο πλάσμα επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές. Επομένως, στην περίπτωση αυτή πραγματοποιείται συχνότερα έλεγχος ηπατικών ενζύμων.¹¹

Έλεγχος γαστρεντερικής λειτουργίας και συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη κλοζαπίνης, είναι συχνές, όπως συμβαίνει άλλωστε με τη λήψη όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων. Στην περίπτωση της κλοζαπίνης, οι παρενέργειες αυτές κυμαίνονται από ήπια δυσκοιλιότητα έως και θανατηφόρο εντερική απόφραξη ή/και ισχαιμία του εντέρου. Η δυσκοιλιότητα παρατηρείται σε ποσοστό έως και 60% των θεραπευόμενων με κλοζαπίνη,^{34,35} ενώ το ποσοστό αυτό είναι ελαφρώς χαμηλότερο σε άτομα που λαμβάνουν άλλου τύπου αντιψυχωτικά, και συγκεκριμένα της τάξης του 50%.³³ Για τον λόγο αυτόν, παρατηρούνται υψηλά ποσοστά συνταγογράφησης καθαρτικών σε πάσχοντες που λαμβάνουν κλοζαπίνη.³⁴ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτών των διαταραχών φαίνεται να σχετίζεται με τον αντιχολινεργικό αποκλεισμό των γαστρεντερικών συσπάσεων των λείων μυών και την αναστολή της περισταλσης.³⁵ Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων σεροτονίνης πιθανόν επιδεινώνει το πρόβλημα αυτό,³² δεδομένου ότι η σεροτονίνη παίζει κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της

γαστρεντερικής κινητικότητας.^{33,35} Συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν αργή διάβαση του εντέρου είναι η χαμηλή συχνότητα κενώσεων, η απουσία έπειξης προς αφόδευση, η παρουσία κοιλιακού άλγους, ο κοιλιακός τυμπανισμός και η κοιλιακή δυσφορία.³¹⁻³⁵

Συνολικά, από τους 1.000 πάσχοντες που λαμβάνουν κλοζαπίνη, περίπου 300 με 600 άτομα αναμένεται να αναπτύξουν δυσκοιλιότητα, τέσσερα άτομα αναμένεται να αναπτύξουν σοβαρές γαστρεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου ειλεού, απόφραξης εντέρου, ισχαιμίας εντέρου και νέκρωσης εντέρου, ενώ ένας αναμένεται να καταλήξει λόγω των επιπλοκών αυτών.³⁴

Οι παρεμβάσεις για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας και της γαστρεντερικής υποκινητικότητας που συνδέεται με τη λήψη κλοζαπίνης, συμπεριλαμβάνουν:

- Κλινική αξιολόγηση των θεραπευομένων για δυσκοιλιότητα και γαστρεντερική υποκινητικότητα αμέσως πριν την έναρξη της αγωγής και ανά τακτά διαστήματα καθόλη την πορεία της αγωγής.¹¹
- Εκπαίδευση των θεραπευομένων για επαρκή ενυδάτωση, δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες και σωματική άσκηση.¹¹
- Χορήγηση καθαρτικών και μαλακτικών κοπράνων για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας ή/και της γαστρεντερικής υποκινητικότητας.¹¹
- Επαναξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής για μείωση των δόσεων και του αριθμού των αντιχολινεργικών φαρμάκων βάσει της κλινικής συμπτωματολογίας των πασχόντων.¹¹

Έλεγχος και παρακολούθηση νευρολογικών επιπλοκών

Η αντιψυχωτική αγωγή έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.³⁶ Τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σπασμών σε σχέση με τα πρώτης γενιάς. Οι Centorino et al εντόπισαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ηλεκτροεγκεφαλικών ανωμαλιών σε ασθενείς που λάμβαναν άτυπα αντιψυχωτικά, σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν κλασικά νευροληπτικά σε μία μελέτη 323 νοσοκο-

μειακών ασθενών.³⁷ Η κλοζαπίνη έχει συσχετισθεί δοσοεξαρτώμενα με την πρόκληση επιληπτικών σπασμών και σε σχέση με άλλα δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά εμφανίζει τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης.³⁸

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στο 1/5 των ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη, και μάλιστα σχετίζονται σε μεγάλο ποσοστό σε αλληλεπιδράσεις της κλοζαπίνης με σεροτονινεργικούς παράγοντες τους οποίους οι ασθενείς τυχόν λαμβάνουν ταυτόχρονα.^{36,37}

Απαιτείται λοιπόν προσεκτική προσέγγιση κατά τη συνταγογράφηση άτυπων αντιψυχωτικών και όχι μόνο κλοζαπίνης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για χαμηλή επιληπτική ουδό.^{38,39} Επίσης, ίδια προσοχή πρέπει να δίνεται στις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση των αντιψυχωτικών με άλλα σκευάσματα καθώς και παρακολούθηση των μεταβολών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ως μέρος του πρωτοκόλλου παρακολούθησης.³⁹

Η συχνότητα των τονικοκλονικών σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοζαπίνη, κυμαίνεται περίπου στο 1,3% των περιπτώσεων.⁴⁰ Η συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων είναι δοσοεξαρτώμενη. Σπασμοί τείνουν να εμφανίζονται κατά την ανοδική φάση τιτλοποίησης του δοσολογικού σχήματος ή και σε δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg ανά ημέρα.³⁸⁻⁴⁰ Αν συμβεί μία κρίση, θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και να λαμβάνεται η άποψη νευρολόγου.⁴⁰

Για τον έλεγχο των νευρολογικών επιπλοκών πραγματοποιούνται τα παρακάτω:

- Πραγματοποίηση Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) πριν την έναρξη της χορήγησης κλοζαπίνης.^{11,40}
- Η χορηγούμενη δόση καλό είναι να αυξάνεται σταδιακά και ταυτόχρονα να αξιολογείται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης-στόχου. Τα επίπεδα κλοζαπίνης στο αίμα μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό να καθορίσει τη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να σχετίζονται με κορύφωση των επιπέδων της μητρικής ουσίας και του μεταβολίτη στο αίμα

να κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή μιας στρατηγικής χορήγησης σε διηρημένες δόσεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης σπασμών.^{11,39}

- Ένα αντισπασμωδικό είναι δέον να χορηγείται ως προφύλαξη έναντι των επιληπτικών κρίσεων. Το βαλπροϊκό είναι λιγότερο πιθανό από ό,τι η φαινοτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη να επιδράσει στον μεταβολισμό της κλοζαπίνης. Επιπλέον, η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς η τρικυκλική δομή της σχετίζεται με την εμφάνιση ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας και μπορεί να αυξήσει την αιματολογική τοξικότητα της κλοζαπίνης.^{11,39}

Συζήτηση

Η κλοζαπίνη υπήρξε μεταξύ των πρώτων αντιψυχωτικών παραγόντων για τους οποίους αναπτύχθηκαν και εφαρμόστηκαν ειδικές διατάξεις συνταγογράφησης και παρακολούθησης της χορήγησής της, δεδομένης της σοβαρότητας και του εύρους των παρενεργειών και των ανεπιθύμητων δράσεων που ενδέχεται να εμφανιστούν στους θεραπευόμενους κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Η Κλινική Κλοζαπίνης αποτελεί ειδική δομή-κόμβο για την παρακολούθηση της θεραπείας με κλοζαπίνη και την εποπτεία της κλινικής πορείας των ατόμων με τυπική και ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας.⁴¹ Επίσης, μία Κλινική Κλοζαπίνης αποτελεί εκτός από κέντρο παρακολούθησης, και κέντρο καταγραφής και επεξεργασίας δεδομένων που απευθύνονται εκτός από επαγγελματίες υγείας σε πάσχοντες και φροντιστές υγείας.

Η αποτελεσματική και ασφαλής διαχείριση ενός προγράμματος θεραπείας με κλοζαπίνη αποτελεί ένα καίριο ζήτημα για την κλινική και ψυχοφαρμακολογική κοινότητα και οι απαιτήσεις της επεξηγούν επαρκώς την υπο-συνταγογράφηση της κλοζαπίνης στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Ειδικότερα, ο εξαμήνος εβδομαδιαίος αιματολογικός έλεγχος, και ιδιαίτερα των ουδετεροφίλων και λευκών αιμοσφαιρίων, δημιουργεί σοβαρά προβλήματα στην ποιότητα ζωής και ελευθερίας κινήσεων των πασχόντων κατά τη διάρκεια της θε-

ραπείας, με συχνά αρνητικό αντίκτυπο στην ορθή εφαρμογή της και στη δέσμευση των πασχόντων σ' αυτή.⁴²

Επισημαίνεται ότι η κλινική αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων διαχείρισης της θεραπείας με κλοζαπίνη στις Κλινικές Κλοζαπίνης είναι αρκετά υψηλή, καθώς περιορίζεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας, καθώς και μεταβολικών και καρδιολογικών επιπλοκών, δεδομένου ότι τυχόν μεταβολές στο αιματολογικό, γλυκαιμικό και καρδιολογικό προφίλ των θεραπευόμενων αξιολογούνται έγκυρα και έγκαιρα. Επιπλέον, τα προγράμματα παρακολούθησης της θεραπείας κλοζαπίνης έχουν συσχετισθεί με χαμηλότερη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς και περιορισμό της παράλληλης χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών. Επίσης, η παρακολούθηση των πασχόντων στις Κλινικές Κλοζαπίνης έχει συσχετισθεί με τη διακοπή επιβλαβών για την υγεία συνηθειών, όπως είναι η χρήση νικοτίνης (κάπνισμα) ή η καθιστική ζωή, και οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς την συνολική υγεία των πασχόντων.⁴³

Επομένως, η ορθή και συστηματική εφαρμογή πρωτοκόλλου παρακολούθησης της θεραπείας με κλοζαπίνη αναδεικνύεται σε όχι μόνο μία αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής και μη σχιζοφρένειας, αλλά σε ένα μέσο ενίσχυσης της δέσμευσης και αφοσίωσης των πασχόντων στις επιταγές της ενδεδειγμένης θεραπευτικής μεθόδου.^{42,43}

Συμπέρασμα

Η θεραπεία με κλοζαπίνη και η υπαγωγή των πασχόντων στο θεραπευτικό πρωτόκολλο κλοζαπίνης συνιστά μια κλινική πρακτική βασισμένη σε ενδείξεις και συνεπακόλουθα ένα ισχυρό θεραπευτικό μέσο απέναντι στην ανθεκτική σχιζοφρένεια και στα χρόνια προβλήματα υγείας που την ακολουθούν. Ωστόσο, πρακτικές που δεν βασίζονται σε ενδείξεις, καθώς και ζητήματα κουλτούρας των επαγγελματιών ψυχικής υγείας καθιστούν ακόμη και σήμερα τη χρήση της κλοζαπίνης περιορισμένη σε αρκετές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας και της Κύπρου.

Development and implementation of clozapine protocol in patients with schizophrenia in Greece

M. Nystazaki,¹ M. Karanikola,² V. Gartzoni,¹ A. Georgou,³
St. Tolia,³ Chr. Liapis,¹ M. Psomiadi,⁴ G. Alevizopoulos¹

¹Department of Psychiatry, Aghioi Anargyroi Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece,

²Department of Nursing, Cyprus University of Technology, Cyprus,

³Zografou Mental Health Centre, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

⁴Department of Health Service Management, National School of Public Administration and Local Government, Athens, Greece

Psychiatriki 2020, 31:70–81

Clozapine is an atypical antipsychotic used for the treatment of resistant schizophrenia, exhibiting significant advantages over other antipsychotic agents. Clozapine efficacy is well established in people diagnosed with schizophrenia via reducing both positive and negative symptoms. Also, it is associated with a low risk of extrapyramidal side effects compared to other antipsychotics. Despite the above, clozapine is an unpopular therapeutic option for patients not previously responded to other antipsychotics, because of adverse side effects, such as hyper-salivation and weight gain or critical side effects, i.e., risk for developing neutropenia and agranulocytosis and the need for a systematic and vigilant patients' monitoring, causing discomfort to them and increased expenses to the healthcare system. The aim of the present article is to describe (a) the development of a "clozapine treatment monitoring protocol", and (b) the monitoring process applied at the Department of Psychiatry of Aghioi Anargyroi Cancer Hospital in patients under clozapine treatment. For the protocol development a systematic review of the existing literature was conducted. An advanced search in Medline, CINAHL, Scopus and Google Scholar was conducted, as well as at the National Organization of Greece for Medicines database, with the following key- words: "clozapine", "clozapine protocol", "clozapine monitoring", "clozapine guidelines". Based on this procedure, the Victorian Consensus View protocol applied in Australia was evaluated as the most appropriate since it encompasses: (a) monitoring of multiple systems based on a holistic healthcare approach towards patients, and (b) Intense cardiovascular functioning monitoring, highly relevant to the Greek population due to increased incidence of myocarditis. Overall, the necessary interventions prior and after clozapine treatment initiation are, monitoring of hematological and cardiovascular function and related side effects, metabolic monitoring and related side effects, monitoring of metabolic adverse effects, gastrointestinal and neurological adverse effects, hepatic function monitoring and related side effects. Clozapine treatment monitoring protocol applied at special settings, e.g., Clozapine Clinics, is highly beneficial, since the risk of neutropenia, agranulocytosis is minimized, while suicidal behavior and substance use are reduced along with risky health behaviors, i.e., nicotine use and sedentary lifestyle. The current protocol may be applied by mental healthcare professionals aiming to empower individuals with schizophrenia through promoting their independency and quality of life.

Key words: Schizophrenia, clozapine, protocol, side effects.

Βιβλιογραφία

1. Stroup S, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016, 173:166–173, doi/10.1176/appi.ajp.2015.15030332
2. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment. *Am J Psychiatry* 1994, 151:1744–1745, doi: 10.1176/ajp.151.12.1744
3. Mortimer A. Using clozapine in clinical practice. *Adv Psych Tr* 2011, 17:256–265, doi: 10.1192/apt.bp.110.008136
4. Krivoy A, Malka L, Weizman A, Vaevski A. Predictors of Clozapine Discontinuation in Patients with Schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2011, 26:311–315, doi 10.1097/YIC.0b013e32834ab34c.
5. Samara M, Leucht S. Clozapine in Treatment Resistant Schizophrenia. *B J Psych* 2017, 210:299, doi: 10.1192/bjp.210.4.299
6. Μαυρέας Β, Σκαπινάκης Π. *Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων για την αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών*. Ιωάννινα, 2015
7. Clark SR, Wilton L, Baune BT, Procter N, Hustig H. A state-wide quality improvement system utilising nurse-led clinics for clozapine management. *Austr Psychiatry* 2014, 22:254–259, doi: 10.1177/1039856214533395
8. Warnez S, Alessi-Serevini A. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry* 2014, 14:102, doi: 10.1186/1471-244X-14-102
9. Nikolaou M, Miliopoulos V, Lazaros G, Karavidas A, Trikas A, Karvounis CH et al. Diagnosis and Management of Myocarditis: Data from HERMES- the Hellenic Registry on Myocarditis Syndromes. *Eur Heart J* 2017, 38:1, doi: 10.1093/eurheartj/ehx504. P3519
10. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO et al. American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines: Practice Guidelines for the treatment of patient with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1–56, PMID: 15000267
11. Berk M, Fitzimons J, Lambert T, Pantelis C, Kulkarni J, Castle D et al. Monitoring the safe use of clozapine, a consensus view from Victoria, Australia. *CNS Drugs* 2007, 21:117–127, doi: 10.2165/00023210-200721020-00003
12. Sultan SR, Olfson M, Correll UC, Duncan JE. Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring. *J Clin Psychiatry* 2017, 78:e933–e939, doi: 10.4088/JCP.16m11152
13. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. 12th edition, InformaHealthcare, London, 2015
14. Barnes RET. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011, 0:1–54, doi: 10.1177/0269881110391123
15. Gerson SL. G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:139–42, PMID: 7525542
16. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993, 329:162–167, doi:10.1056/NEJM199307153290303
17. Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007–2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015, 30:109–114, doi: 10.1097/YIC.000000000000060.
18. Legge ES, Hamshire M, Hayes DR, Dowsns J, O' Donovan MC, Owen MJ et al. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophr Res* 2016, 174:113–119, doi:10.1016/j.schres.2016.05.002
19. Capllonch A, de Pablo S, de la Torre A, Morales I. Increase in white cell and neutrophil counts during the first eighteen weeks of treatment with clozapine in patients admitted to a long-term psychiatric care inpatient unit. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016, 11:94–100, doi: 10.1016/S2215-0366(14)70245-7
20. Ronaldson JK, Fitzgerald BP, Taylor JA, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011, 45:458–465, doi: 10.3109/00048674.2011.572852
21. Layland J, Liew D, Prior D. Clozapine-included cardiotoxicity a clinical update. *Med J Aust* 2009, 16:190–192, PMID: 19220183
22. Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, Ekmejian A et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death - Long term Australian experience. *Int J Cardiol* 2017, 238:136–139, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.013
23. Kontoangelos K, Loizos S, Kanakakis J, Smyrnis N, Economou M, Bergiannaki JD et al. Myocarditis after administration of Clozapine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014, 18:2383–286, PMID: 25219841
24. Datta T, Solomon A. *Clozapine-induced myocarditis*. *Oxf. Med. Case Reports* 2018, 1, doi: 10.1093/omcr/omx080
25. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol* 2018, 15:122–129, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.102
26. Merrill D, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis During Clozapine Treatment. *Am J Psychiatry* 2006, 163:204–208, doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.204
27. Rostagno C, Domenichetti S, Pastorelli F, Gensini GF. Clozapine associated cardiomyopathy: a cluster of 3 cases. *Intern Emerg Med* 2011, 6:281–283, doi: 10.1007/s11739-010-0468-4
28. Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 18:114–126, doi: 10.1038/nrendo.2011.156.
29. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008, 7:58–62, doi: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x
30. Gaertner HJ, Fischer E, Hoss J. Side effects of clozapine. *Psychopharmacol* 1989, 99:97–100, doi: 10.1007/BF 00442570

31. Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997,17:314–317, PMID: 9241012
32. Macfarlane B, Davies S, Mannan K, Sarsam R, Pariente D, Dooley J. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol* 1997,112:1707–1709, PMID: 9136851
33. Kellner M, Wiedemann K, Krieg JC, Berg PA. Toxic hepatitis by clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1993, 150:985–986, doi: 10.1176/ajp.150.6.985b
34. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995, 152:298a–298, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.037
35. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009, 29:141–146, doi: 10.1097/JCP.0b013e31819a91f1
36. Jackson A, Senevirante U. EEG Changes in Patients on Antipsychotic Therapy: a Systematic Review. *Epilepsy Behav* 2019, 95:1–9, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.02.005
37. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ et al. EEG Abnormalities During Treatment with Typical and Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002, 159:109–115, doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.109
38. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J* 2014, 13:1163–1191, doi: 10.17877/DE290R-7037
39. Kohlrausch FB. Pharmacogenetics in schizophrenia: a review of clozapine studies. *Bras Psiquiat* 2013, 35:305–317, doi: 10.1590/1516-4446-2012-0970
40. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994, 44:2247–2249, doi: 10.1212/wnl.44.12.2247
41. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016, 14:323–329, doi: 10.9758/cpn.2016.14.4.323
42. Jabbar F, Casey P, Schelten SL, Kelly BD. What Do You Think of Us? Evaluating Patient Knowledge of and Satisfaction with a Psychiatric Outpatient Service. *Ir J Med Sci* 2011, 180:195-201, doi: 10.1007/s11845-010-0504-4
43. Freeman D, Oyewumi L. Will Routine Therapeutic Drug Monitoring Have a Place in Clozapine Therapy? *Clin Pharmacokinetics* 1997, 32:93–100, doi:10.2165/00003088-199732020-00001

Αλληλογραφία: Μ. Νυσταζάκη, Νουφάρων & Τιμίου Σταυρού, 145 64
Ν. Κηφισιά, Αθήνα, Τηλ: 210-35 01 459,
e-mail: manystazaki@nurs.uoa.gr

Ειδικό άρθρο Special article

Ευρωπαϊκή Κοινή Δράση: Φιλικές Κοινότητες προς την άνοια στην Ελλάδα, το πρόγραμμα «Αινείας»

Α. Πολίτης,¹ Α. Μούγιας,² Ι. Πετρούλια,³ Ι. Σμυρνή,² Ι. Τούντας,³
Δ. Πλουμπίδης,⁴ Μ. Μαντζώρου,⁵ Ε. Κούκια,⁶ D. Kiosses,⁷ Χ. Παπαγεωργίου,¹
Ομάδα εργασίας Φιλικών Κοινοτήτων για την Άνοια⁸

¹Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα,

²Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία,

³Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα,

⁴Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία,

⁵Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής,

⁶Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα,

⁷Weill Cornell Institute of Geriatric Psychiatry, New York, USA,

⁸Μ. Arsanoglou, Μ. Δημητρίου, Κ. Κόλλια, Β. Βαγγελή, Β. Παναγιωτακοπούλου, Ε. Σηφακάκη, Μ. Λουλέ,

Π. Σορανίδου, Α. Παπαδοπούλου, Ε.Σ. Ζαχαροπούλου, Μ. Στρατηγάκη

Ψυχιατρική 2020, 31:82–90

Το σύστημα υγείας κατέχει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση και στον σχεδιασμό υπηρεσιών και υποστήριξης προς τα άτομα που πάσχουν από άνοια, όμως δεν μπορεί να οργανώσει κοινωνικές πρωτοβουλίες για τη διαχείριση του στίγματος και για την κατανόηση της άνοιας στην κοινότητα με αποτέλεσμα αρνητικές επιπτώσεις τόσο σε ασθενείς όσο και σε φροντιστές. Οι «Φιλικές Κοινότητες προς την άνοια» είναι πρόγραμμα της Ευρωπαϊκής Κοινής Δράσης για την άνοια (EU Act on Dementia) με σκοπό τη βελτίωση της καθημερινότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με άνοια. Σε μια «Κοινότητα Φιλική προς την άνοια οι ασθενείς δεν θα είναι αποκλεισμένοι και θα έχουν τον σεβασμό από τους συμπολίτες τους. Οι πολίτες, οι δημόσιοι οργανισμοί και οι επιχειρήσεις θα συνεργάζονται προκειμένου να αρθούν τα εμπόδια για να συμμετέχουν οι ασθενείς και οι φροντιστές στη κοινότητα». Οι Φιλικές Κοινότητες περιλαμβάνουν τέσσερα πεδία: *το περιβάλλον, τους πολίτες, τα δίκτυα και τους πόρους*. Τα παραπάνω πεδία, εφαρμόζονται πιλοτικά στην Ελλάδα

(Δήμοι Αθηνών, Βύρωνα, και Βριλησίων), στη Βουλγαρία και το Ηνωμένο Βασίλειο με σκοπό να διαμορφωθούν οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη δημιουργία Φιλικών Κοινοτήτων για την άνοια στη ΕΕ προάγοντας τη συνεργασία και τη διασύνδεση των φορέων (κράτους, δήμων, μη κερδοσκοπικών οργανώσεων, επιχειρήσεων κ.ά.) με τους ασθενείς και τους φροντιστές τους. Ο σκοπός της πρωτοβουλίας της Ελληνικής Κοινής Δράσης προς την άνοια είναι η ανάπτυξη συμμαχιών στην κοινότητα με δράσεις στους Δήμους που στοχεύουν στην ευαισθητοποίηση των εργαζομένων, στη δικτύωση και διασύνδεση οργανισμών και στην εκπαίδευση των κατοίκων στην κατανόηση της άνοιας.

Λέξεις ευρητηρίου: Φιλικές Κοινότητες για την άνοια, άνοια, φροντιστές, στίγμα, Ευρωπαϊκή Κοινή Δράση.

Εισαγωγή

Το 2008, η "Alzheimer's Europe" υπολόγισε το κόστος της άνοιας στις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης στα 160 δισεκατομμύρια ευρώ.¹ Παράλληλα, το 39% των πολιτών άνω των 55 ετών ανησυχεί και φοβάται μήπως νοσήσει από τη ν. Alzheimer (English Department of Health 2015). Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της άνοιας είναι 5% μετά τα 65 έτη, η επιβάρυνση των φροντιστών είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με άλλες ευρωπαϊκές χώρες και το οικονομικό κόστος είναι 22.000 ευρώ ετησίως σε ασθενείς με σοβαρή άνοια.²⁻⁴ Η πρόοδος στην έγκαιρη διάγνωση αύξησε τον αριθμό των ανθρώπων με ήπιο νοητικό έλλειμμα (mild cognitive impairment) και σοβαρού βαθμού άνοια που διαβιούν στην κοινότητα.⁵ Στο πλαίσιο αυτό το σύστημα υγείας που έχει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση και στον σχεδιασμό υπηρεσιών, οφείλει να προσαρμόσει τις υπηρεσίες στις ανάγκες που δημιουργούνται και την κοινότητα, να γίνει φιλική δηλαδή να *καταπολεμήσει το στίγμα και να σταματήσει τον κοινωνικό αποκλεισμό των ασθενών με άνοια και των φροντιστών.*^{6,7}

Φιλικές Κοινότητες προς την άνοια: Βασικές αρχές

Φιλικές για την άνοια πρωτοβουλίες (Dementia Friendly Initiatives), Υποστηρικτικές Κοινότητες προς την άνοια (Dementia Supportive Communities), Φιλικές Κοινότητες προς τη μνήμη (Memory Friendly Communities) είναι μερικοί όροι που έχουν προταθεί για να περιγράψουν τις Φιλικές προς την άνοια Κοινότητες.⁸ Η διαδικασία (process) (είδη δράσεων που μπορούν να αναληφθούν για να γίνει μια κοινότητα φιλική), η έκβαση (outcome) (παράμετροι που αφορούν σε ασθενείς και φροντιστές, π.χ. ποιότητα

ζωής, αίσθημα ασφάλειας, πρόσβαση σε υπηρεσίες) και η ανθρωποκεντρική φροντίδα (Person-centered care, PCC), που εστιάζει στις ανάγκες και περιλαμβάνει την ενεργό συμμετοχή ασθενών και φροντιστών στη λήψη αποφάσεων και στον σχεδιασμό εξατομικευμένης φροντίδας, αποτελούν μερικές από τις βασικές αρχές τους (πίνακας 1).⁹⁻¹²

Η Ευρωπαϊκή Κοινή Δράση για την άνοια

Η Ευρωπαϊκή Κοινή Δράση για την άνοια (EU Act on Dementia) δημιουργήθηκε για την ανάπτυξη, σχεδιασμό και εφαρμογή συνεργατικών δράσεων μεταξύ των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης με σκοπό τη διαμόρφωση κοινών προτάσεων που θα βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους. Οι «Φιλικές προς την άνοια Κοινότητες» είναι μία από τις δράσεις της (<https://www.actondementia.eu>).

Σκοπός της Ευρωπαϊκής Κοινής Δράσης για την άνοια είναι οι ασθενείς και οι φροντιστές να παραμείνουν ενεργοί πολίτες, να μειωθεί το στίγμα και να καταπολεμηθεί ο κοινωνικός τους αποκλεισμός. Στο πλαίσιο αυτό συντάχθηκε αναφορά ανασκόπησης βασισμένης σε ενδείξεις (evidence review report),

Πίνακας 1. Ορισμοί Φιλικών Κοινοτήτων για την άνοια.¹³

«Φιλική είναι η Κοινότητα που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ασθενούς: ασφάλεια, πρόσβαση στις κοινωνικές υπηρεσίες, κοινωνικά δίκτυα και αποδοχή»

«...οι ασθενείς και οι φροντιστές αναγνωρίζουν τα δικαιώματά τους δεν αποκλείονται από την κοινωνία (γειτονιά, χωριό, πόλη, περιοχή), οργάνωση (δημόσια, ιδιωτική και εθελοντική)»

για τις καλύτερες πρακτικές «Φιλικών Κοινοτήτων προς την άνοια», από την Imogen Blood & Associates (οργανισμού που έχει συσταθεί για να παρέχει συμβουλευτικές υπηρεσίες και να σχεδιάζει προγράμματα κατάρτισης και έρευνας σε συνεργασία με δημόσιους, μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς και φορείς χάραξης πολιτικής) (<https://www.imogenblood.co.uk>) και από το Υπουργείο Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου.

Ευρωπαϊκός διευρυμένος Ορισμός για τις Φιλικές Κοινότητες (Europe-wide definition)

Η Imogen Blood προτείνει ότι σε μια «Κοινότητα Φιλική προς την άνοια οι ασθενείς δεν θα είναι αποκλεισμένοι και θα έχουν τον σεβασμό από τους συμπολίτες τους. Οι πολίτες, οι δημόσιοι οργανισμοί και οι επιχειρήσεις θα συνεργάζονται προκειμένου να αρθούν τα εμπόδια έτσι ώστε να διασφαλίζεται η συμμετοχή των ατόμων με άνοια και των φροντιστών τους στη κοινότητα».

Η Imogen Blood μελετώντας τις απόψεις των ασθενών με άνοια και των συγγενών τους όσον αφορά στην καθημερινότητά τους διαπίστωσε ότι βιώνουν απόρριψη, αποφυγή και υποτίμηση ως αποτέλεσμα προκαταλήψεων της κοινότητας για την άνοια. Στο πλαίσιο αυτό η αντιμετώπιση του στίγματος και αυτών των προκαταλήψεων αποκτά ιδιαίτερη σημασία, όπως αποκτά και ιδιαίτερη σημασία η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση της κοινότητας για την άνοια, τα συμπτώματα και τις επιπτώσεις της (Evidence Review of Dementia Friendly Communities European Union Joint Action on Dementia 2017).

Μελέτες έδειξαν ότι οι συμπεριφορές των πολιτών που χαρακτηρίζονται από κατανόηση, ευγένεια και σεβασμό, είναι σημαντικά στοιχεία για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με άνοια και των φροντιστών τους.^{6,7} Νορβηγοί επαγγελματίες υγείας υπογραμμίζουν ότι «τα άτομα με άνοια επιθυμούν μια όσο το δυνατόν φυσιολογική ζωή και θέλουν οι συμπολίτες τους να τους συμπεριφέρονται καλά, να επικοινωνούν μαζί τους και να τους βοηθούν όταν και όπου χρειάζεται».

Σημαντικός είναι και ο ρόλος των συγγενών-φροντιστών στην Ευρώπη, καθώς αποτελούν το 20–30% των φροντιστών στα σκανδιναβικά κράτη

και φτάνουν το 98% των φροντιστών στη Ελλάδα, Βουλγαρία.¹⁴ Στοιχεία από 5.600 φροντιστές (φροντιστές ατόμων όλων των ηλικιών και διαφορετικών αναπηριών) δείχνουν πως τα 3/4 των φροντιστών πιστεύουν πως η κοινότητα δεν κατανοεί ή δεν αξιολογεί τον ρόλο τους και πως η έλλειψη κατανόησης έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τους, στις σχέσεις αλλά και στην οικονομική τους κατάσταση.¹⁵ Τέλος, το 53% των ασθενών δεν θεωρούσε τον εαυτό του μέλος της κοινότητας και αντιμετώπιζε καθημερινές πρακτικές δυσκολίες.

Η ενημέρωση (awareness-raising) βοηθάει τους ασθενείς και τους φροντιστές τους.¹⁶ Σε αυτές τις ενημερωτικές δράσεις, όπως και στις αντίστοιχες δράσεις ευαισθητοποίησης αλλά και στον σχεδιασμό υπηρεσιών, προκειμένου οι τελευταίες να μπορούν να ανταποκριθούν στις ανάγκες των ασθενών και των φροντιστών τους, η συμμετοχή των ατόμων με άνοια αποτελεί σημαντική παράμετρο.¹⁷ Η ενημέρωση π.χ. με ομιλίες για την άνοια με στόχο την ευαισθητοποίηση είναι πιο αποτελεσματικές όταν γίνονται στο εργασιακό περιβάλλον.^{18,19} Άλλα παραδείγματα επιτυχημένων δράσεων για την άνοια είναι, τα προγράμματα Side by Side στην Αυστραλία, το DementiaTalent, στην Ολλανδία, όπου ασθενείς και εθελοντές βοηθούν στον καθαρισμό και τη συντήρηση δασικών εκτάσεων και κτηρίων, οι «φίλοι της άνοιας» στη Μεγάλη Βρετανία, τα Φιλικά για την άνοια φαρμακεία στην Αυστρία, το βίντεο του κληρικού Giancarlo Politi στην Ιταλία, τα σχολεία φροντιστών στη χώρα μας, οι κοινοτικές φάρμες στην Ολλανδία, οι διαγενεακές δράσεις "Fujinomiya" στην Ιαπωνία και το πρόγραμμα «Κοινότητες Φιλικές προς την άνοια – Δημιουργία δικτύου συμβουλευτικών σταθμών για την άνοια στους Δήμους της Ελλάδας» (www.dementia-community.gr) της Εταιρείας Alzheimer Αθηνών.^{20–22}

Πρότυπο Φιλικών προς την άνοια Κοινοτήτων

Η Imogen Blood χρησιμοποιεί ως εργαλειοθήκη (tool-kit) ένα πρότυπο για τις Φιλικές Κοινότητες που περιλαμβάνει τέσσερα πεδία: το περιβάλλον, τους πολίτες, τα δίκτυα και τους διαθέσιμους πόρους.²³ Στον πυρήνα του κάθε πεδίου βρίσκονται οι απόψεις και η συμμετοχή των ασθενών και των φροντιστών τους (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Πρότυπο για τις Φιλικές Κοινότητες.**Περιβάλλον**

Πώς επηρεάζουν τους ασθενείς με άνοια οι δημόσιοι χώροι, τα μέσα μεταφοράς, οι γραπτές οδηγίες σήμανσης κ.ά.

Διαθέσιμοι πόροι

Πώς μπορεί να ευρεθούν και να διατεθούν στην κοινότητα για την υποστήριξη ασθενών με άνοια;

Πολίτες

Πόσο καλά υποστηρίζονται οι ασθενείς με άνοια από τους συμπολίτες τους; Τι δράσεις πρέπει να σχεδιασθούν για την ευαισθητοποίηση του κοινού;

Δίκτυα

Πόσο καλά συνεργάζονται οι διαφορετικοί φορείς στην κοινότητα για την υποστήριξη των ασθενών με άνοια; Τι άλλες εναλλακτικές υπάρχουν;

Περιγραφή πεδίων**Περιβάλλον**

Βασίζεται στην υπόθεση ότι η πρόσδεση με το οικείο περιβάλλον προσφέρει στα άτομα με άνοια την αντίληψη του προσωπικού συνεχούς, της σταθερότητας, «ότι ανήκουν κάπου», αναπαράγουν αναμνήσεις που τους βοηθούν να διατηρούν τις σχέσεις και τους κάνουν να νιώθουν «κομμάτι του τόπου». Τα άτομα με άνοια περιγράφουν τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν στην ενημέρωση και στην πρόσβαση σε κοινόχρηστους δημόσιους χώρους.²⁴ Ανασκοπήσεις δεν βρήκαν κατευθυντήριες οδηγίες για φιλικό προς τους ασθενείς περιβάλλον (αναφερόμενοι σε εξωτερικούς –κοινόχρηστους– δημόσιους χώρους) ίσως ως αποτέλεσμα της κοινωνικής προκατάληψης ότι πρέπει να ζουν αποκλεισμένοι στο σπίτι.²⁵ Η ευαισθητοποίηση εργαζομένων στις μεταφορές, στην αστυνομία, στις υπηρεσίες, στις τράπεζες, στα νοσοκομεία και η δημιουργία λεσχών όπου οι φροντιστές και τα άτομα με άνοια θα συνυπάρχουν με άλλα άτομα θα μπορούσαν να ξεπεράσουν τον αποκλεισμό που βιώνουν. Παραδείγματα καλών πρακτικών για το περιβάλλον αποτελούν το "Paul's Club" στο Βανκούβερ του Καναδά, μια λέσχη μεταξύ νέων ασθενών με άνοια και εθελοντών, το «φιλικό για την άνοια» δίκτυο συγκοινωνιών στο Blackpool, της Αγγλίας, τα φιλικά super market και παντοπωλεία στη Σουηδία και το φιλικό για την άνοια θέατρο στο Leeds στην Αγγλία (West Yorkshire Playhouse).

Δίκτυα

Η επιτυχής δράση για να γίνει μία Κοινότητα Φιλική προς την άνοια προϋποθέτει τη διασύνδε-

ση διαφορετικών πρωτοβουλιών με τη διάχυση της πληροφορίας έτσι ώστε να αναπτυχθούν οι κατάλληλες στρατηγικές υλοποίησης της δράσης. Συνεπώς η δικτύωση, δηλαδή η διασύνδεση των πρωτοβουλιών θα πρέπει να περιλαμβάνει όλους τους ενδιαφερόμενους φορείς (εθελοντικές οργανώσεις, τοπικές οργανώσεις, δημοτικές επιχειρήσεις, άτομα ή ομάδες ατόμων, επιχειρήσεις, τοπικούς και δημόσιους φορείς). Η δικτύωση μπορεί να γίνει στο πλαίσιο: (α) ερευνητικού ή άλλης μορφής προγράμματος, (β) δημόσιου ή ιδιωτικού οργανισμού (π.χ. Austrian Community Pharmacy project) και (γ) εθελοντικής πρωτοβουλίας τοπικής και σε μικρή κλίμακα που αργότερα όμως θα μπορούσε να ενταχθεί σε έναν ευρύτερο στρατηγικό εθνικό σχεδιασμό. Επίσης, απαραίτητη είναι η συμμετοχή δημόσιων ή ιδιωτικών οργανισμών που δεν έχουν σχέση με την υγεία, την κοινωνική πρόνοια ή με ειδικούς στην άνοια, έτσι ώστε να ενισχυθεί η διάχυση της ενημέρωσης (awareness-raising) στην ευρύτερη κοινότητα.¹⁸ Η υποστήριξη «τοπικών συμμαχιών» για την άνοια σε μικρές κοινότητες στη Γερμανία και στην Αγγλία, η προσωπική επικοινωνία και διασύνδεση, η χρήση τοπικών μέσων ενημέρωσης του έντυπου και ηλεκτρονικού τύπου είχαν θετική ανταπόκριση στην κοινότητα εφόσον υπήρχε εθελοντική συμμετοχή πολιτών σε δράσεις για την προαγωγή της υποστήριξης των ατόμων με άνοια (Imogen Blood 2017). Τέλος είναι σημαντικό να συμμετέχουν τα άτομα με άνοια σε πρωτοβουλίες με υποστηρικτικό και εκπαιδευτικό περιεχόμενο, όπως η ομάδα χρηστών έρευνας στο πρόγραμμα Sense-cog.²⁶

Διαθέσιμοι πόροι

Εθελοντισμός και χρηματοδότηση αποτελούν σημαντικούς πόρους για την προαγωγή υγείας. Στο πλαίσιο αυτό οι εθελοντές συμβάλλουν, με τη συμμετοχή τους στην ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των πολιτών, ώστε να γίνουν οι Κοινότητες Φιλικές προς τα άτομα με άνοια. Οι ανάγκες όμως για υψηλής ποιότητας φροντίδα και υποστήριξη τού διαρκώς αυξανόμενου αριθμού ατόμων με άνοια που διαμένουν στην κοινότητα, γίνονται ολοένα και πιο πιεστικές, με αποτέλεσμα να μην αρκεί ο εθελοντισμός και οι δράσεις για να είναι βιώσιμες να έχουν ανάγκη χρηματοδότησης. Η μειωμένη χρηματοδότηση των υπηρεσιών υγείας σε κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Imogen Blood 2017) και η μη αποζημίωση της φαρμακευτικής αγωγής για την άνοια σε ορισμένες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης οδηγεί αρκετούς από τους φορείς που δραστηριοποιούνται για την άνοια, στην ανεύρεση διαφορετικών πηγών χρηματοδότησης. Σε πολλές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης την προαγωγή των δράσεων για τις Φιλικές Κοινότητες την έχουν αναλάβει οι Εταιρείες Alzheimer, (π.χ. η Ελλάδα). Στη Γερμανία η κυβέρνηση προσανατολίζεται να αναθέσει την προαγωγή και τον συντονισμό των πρωτοβουλιών σε κάποιον οργανισμό, ενώ στη Νορβηγία προτρέπονται οι Δήμοι να γίνουν Φιλικόι προς την άνοια. Συμπερασματικά, η βιωσιμότητα των πρωτοβουλιών εξαρτάται από το μείγμα εθελοντισμού και χρηματοδότησης.

Πολίτες

Μελέτες έδειξαν ότι οι διαπροσωπικές σχέσεις και η διασύνδεση με την κοινότητα αποτελούν το μέσο που βοηθάει τους ασθενείς να νοηματοδοτούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες.²⁷ Πολλοί ασθενείς με άνοια παρά τις επιπτώσεις της νόσου προσπαθούν να διατηρήσουν την καθημερινότητα αλλά βρίσκονται αντιμέτωποι με το στίγμα. Ως στίγμα ορίζεται η ανεπιθύμητη και δυσφημιστική ιδιότητα που αποδίδεται στο άτομο και του στερεί την πλήρη κοινωνική αποδοχή, αναγκάζοντάς το παράλληλα να αποκρύπτει την αιτία αυτής της αρνητικής αντιμετώπισης.^{7,28} Επειδή η διαδικασία του στίγματος διαμορφώνεται από στερεότυπα-προκαταλήψεις και διακρίσεις που αποτελούν βασικές και αλληλένδετες συνιστώσες του, είναι σημαντικό να ενημερωθούν

και να ευαισθητοποιηθούν οι πολίτες. Οι πολίτες μέσα από πρωτοβουλίες πρέπει να κατανοήσουν τη νόσο και τις ανάγκες των ασθενών έτσι ώστε να μάθουν τον τρόπο που θα αντιμετωπισθούν οι προκαταλήψεις και τα στερεότυπα. Συνεπώς από τους πρώτους στόχους στη δημιουργία Φιλικών προς την άνοια Κοινοτήτων είναι η καταπολέμηση του στίγματος, του αποκλεισμού και της διάκρισης με τη δημιουργία ενεργών πολιτών.

Πιλοτική ανάπτυξη Φιλικών για την άνοια Κοινοτήτων σε Δήμους της Αττικής

Στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Κοινής Δράσης για την άνοια η ελληνική εκπροσώπηση: Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ, Ψυχογηριατρική Εταιρεία «Ο Νέστωρ», Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας, ΕΚΠΑ και η Διεύθυνση Ψυχικής Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας συμμετέχει στην υλοποίηση του προγράμματος για τις Φιλικές Κοινότητες με το πρόγραμμα «Αινείας». Ο σκοπός του προγράμματος είναι η εφαρμογή των αποτελεσμάτων της αναφοράς ανασκόπησης βασισμένης σε ενδείξεις (evidence review report) της Imogen Blood πιλοτικά σε Δήμους της Αττικής (Δήμοι Αθηναίων, Βύρωνα, Βριλησίων). Μεθοδολογικά οι πρωτοβουλίες για τις Φιλικές Κοινότητες προς την άνοια βασίζονται στη θεωρία της αλλαγής (Theory of Change).

Δηλαδή, σχεδιάσθηκαν δράσεις με βάση την εργαλειοθήκη της Imogen Blood με σκοπό να κάνουν τα ΚΑΠΗ, τις υπηρεσίες του Δήμου καθώς και τις τράπεζες φιλικά προς τους ασθενείς με άνοια (περιβάλλον), σχεδιάσθηκε και υπογράφηκε μνημόνιο συνεργασίας που προβλέπει πρωτοβουλίες ενημέρωσης ευαισθητοποίησης και διασύνδεσης κρατικών, εκπαιδευτικών, επιστημονικών φορέων, υπηρεσιών του Δήμου και υπηρεσιών υγείας (Δίκτυο), σχεδιάσθηκαν δράσεις για την καταπολέμηση του στίγματος με σκοπό την ευαισθητοποίηση και ενημέρωση επαγγελματιών στις τράπεζες, υπαλλήλων των υπηρεσιών του Δήμου και του κοινού (Πολίτες) εθελοντές από τις διαφορετικές υπηρεσίες του Δήμου συμμετείχαν στις παραπάνω δράσεις και υποστηρίχθηκαν οικονομικά από τους Δήμους (Διαθέσιμοι πόροι) πίνακας 3.

Πίνακας 3. Δράσεις της Ελληνικής Ομάδας για τις Φιλικές Κοινότητες.**Περιβάλλον**

Φιλικά ΚΑΠΗ

Υπηρεσίες για τους φροντιστές

Σχολείο Φροντιστών

Συμβουλευτική οικονομικής διαχείρισης

Υπηρεσίες για τους ασθενείς

Café Αναμνήσεων

Διαγενεακή δράση

Έλεγχος μνήμης

Συμμετοχή στις κοινές δράσεις στα ΚΑΠΗ

Νοητική ενδυνάμωση

Φυσικοθεραπεία

Φιλικές Δημοτικές Υπηρεσίες

Φίλοι Δημοτικοί υπάλληλοι προς την άνοια

Διαθέσιμοι πόροι

Εθελοντές δημοτικοί υπάλληλοι

Εθελοντές Παιδαγωγοί δημοτικών Σταθμών

Χρηματοδότηση δράσεων από Δήμους

Πολίτες

Ευαισθητοποίηση/ενημέρωση

Δράσεις ενάντια στο στίγμα (Ημερίδες για τους δημότες, φυλλάδια, ενημέρωση, έντυπος και ηλεκτρονικός τύπος, Ομιλίες σε ΚΑΠΗ, ανακοινώσεις σε ιστοσελίδες Δήμου, Εταιρειών κ.λπ.)

Δίκτυα

Ανάπτυξη συνεργασιών μεταξύ διαφορετικών φορέων/ υπηρεσιών στην κοινότητα

(Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, ΕΨΕ, ΚΨΥ, Εθνική Τράπεζα, δημοτικές υπηρεσίες, Πανελλήνια Ένωση Φυσικοθεραπευτών, Διεύθυνση Κοινωνικής Πολιτικής Δήμων, Δημοτικά Φαρμακεία, Φαρμακευτικός Σύλλογος)

Συμφωνία με τους διαφορετικούς φορείς

(Εθνικό Παρατηρητήριο για την άνοια, Δίκτυο υγιών πόλεων, Διεύθυνση Ψυχικής Υγείας, Υπουργείο Υγείας, Εταιρεία Alzheimer Αθηνών)

Συμπεράσματα

Η κοινή πεποίθηση στην κοινότητα ότι η άνοια είναι επακόλουθο της ηλικίας, οδηγεί στην απουσία πρωτοβουλιών που στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, με αποτέλεσμα η κοινότητα να μην είναι φιλική/υποστηρικτική προς τους ασθενείς και τους φροντιστές τους και να μην κατανοεί τις ανάγκες τους. Δεδομένου ότι όλο και περισσότεροι ασθενείς επιθυμούν να μη ζουν αποκλεισμένοι στο περιθώριο της κοινότητας είναι ηθική μας υποχρέωση να διασφαλίσουμε στα άτομα με άνοια σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, στους φροντιστές τους και στις οικογένειές τους τη δυνατότητα να έχουν καλή ποιότητα ζωής, τη φροντίδα να έχει προσωποκεντρικό χαρακτήρα και να μην αποκλείονται από δραστηριότητες που νοηματοδοτούν την καθημερινότητά τους. Συνεπώς η δημι-

ουργία Φιλικών Κοινοτήτων προς την άνοια αποτελεί σημαντικό βήμα για την προαγωγή υγείας. Στο πλαίσιο αυτό υπογραμμίζεται ο θετικός ρόλος, για την ανάπτυξη των Φιλικών Κοινοτήτων, των υπηρεσιών του Δήμου στην υποστήριξη των ατόμων με άνοια, στην ευαισθητοποίηση των συμπολιτών που δεν ασχολούνται με την άνοια και στη δικτύωση των φορέων, πρωτοβουλίες που συμβάλλουν στην καταπολέμηση του στίγματος και του αποκλεισμού. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και οι ποιοτικές μελέτες έδειξαν ότι το στίγμα και η ανάπτυξη με επιτυχία των Φιλικών Κοινοτήτων αντιμετωπίζεται με τη συμμετοχή των ασθενών και των συγγενών τους σε δράσεις ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης, με τη βελτίωση των σχέσεων μεταξύ των πολιτών της κοινότητας, την ενίσχυση θετικών συμπεριφορών όπως ο σεβασμός και η αποδοχή, η προαγωγή του εθελοντισμού που μπορεί να υποκαταστήσει σε κάποιον

βαθμό την υποχρηματοδότηση, τη διαμόρφωση συμμαχιών, δικτύων συνεργασίας μεταξύ τοπικών δημόσιων και ιδιωτικών οργανισμών και την εφαρμογή των πρωτοβουλιών σε μικρές κοινότητες. Οι Φιλικές Κοινότητες για την άνοια περιλαμβάνονται στο Εθνικό Στρατηγικό Σχέδιο για την άνοια στην Ελλάδα και η Ελληνική Κοινή Δράση για την άνοια σχεδίασε τις πρωτοβουλίες στο πλαίσιο που περιγράφεται στη μεθοδολογία με σκοπό να υπάρχει συγκεκριμένο πρότυπο με το οποίο ένας Δήμος θα μπορούσε να γίνει φιλικός προς τα άτομα με άνοια. Οι πρωτοβουλίες εστιάζουν στα φιλικά ΚΑΠΗ

όπου άτομα με άνοια θα συνυπάρχουν με υγιείς και θα έχουν δικαίωμα να συμμετέχουν στις δραστηριότητές τους, στη δικτύωση δημοτικών υπηρεσιών με άλλες υπηρεσίες στην κοινότητα και στους υπαλλήλους του Δήμου φίλους προς την άνοια. Τέλος ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων από τις πιλοτικές δράσεις της Ευρωπαϊκής Κοινής Δράσης (Act on dementia) από την Ελλάδα, τη Βουλγαρία και το Ηνωμένο Βασίλειο αναμένεται να προσφέρουν σημαντικές κατευθυντήριες οδηγίες στη δημιουργία Φιλικών Κοινοτήτων προς την άνοια στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

European Join Action on Dementia: Dementia Friendly Communities in Greece (DFC), the project “Aeneas”

**A. Politis,¹ A. Mougias,² I. Petroulia,³ I. Smyrni,² I. Tountas,³
D. Ploumpidis,⁴ M. Mantzorou,⁵ E. Koukia,⁶ D. Kiosses,⁷ Ch. Papageorgiou,¹
DFC Working group⁸**

¹*1st Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,*

²*Hellenic Association of Geriatrics and Gerontology,*

³*Center For Health Services Research, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,*

⁴*Hellenic Psychiatric Association,*

⁵*Department of Nursing, Faculty of Health and Caring Sciences, Athens,*

⁶*Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece,*

⁷*Weill Cornell Institute of Geriatric Psychiatry, New York, USA,*

⁸*M. Arsanoglou, M. Dimitriou, K. Kollia, V. Vaggeli, V. Panagiotakopoulou, E. Sifakaki, M. Loule, P. Soranidou, A. Papadopoulou, E.S. Zaharopoulou, M. Stratigaki*

Psychiatriki 2020, 31:82–90

The Health Care system has a vital role in improving services and support people with dementia, but it cannot prevent fear and lack of understanding of dementia. Lack of awareness and poor understanding in communities has a major impact on the experience of people with dementia and their caregivers. “Dementia Friendly Communities” is a program of EU as part of the Act on Dementia Joint Action, in order to advance common recommendations for the development of better services for people with dementia, which will improve their quality of life. It has been proposed that within a “Dementia friendly Community, people with dementia will not be marginalized and will be respected by their fellow citizens. The citizens, the public organizations and private sector enterprises cooperate in order to eliminate the obstacles which exclude dementia patients and their

caregivers from participating in the life of their community". The Dementia Friendly Communities involve four fields: the environment (places), the citizens (people), the networks and the resources. Based on this model, pilot actions have been developed in Greece (Municipalities of Athens, Byron and Vrillissia), Bulgaria and UK and it is expected to provide important guidelines for the development of Dementia Friendly Communities in EU. In Greece the goal of the Join Action on Dementia was to promote the development of strong alliances within the local communities (municipalities) and the networking of organizations (State, Municipalities, NGOs, enterprises etc) with dementia patients and their caregivers and to educate more people in the municipalities in order to fight stigma and understand dementia.

Key words: Dementia Friendly Communities, dementia, caregivers, stigma, European Join Action.

Βιβλιογραφία

1. Wimo A, Jonsson L, & Gustavsson A. *Cost of illness and burden of dementia – The base option*. Alzheimer's Europe 2008
2. Kosmidis MH, Vlachos GS, Anastasiou CA, Yannakoulia M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G et al. Dementia Prevalence in Greece: The Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018, 32:232–239, PMID:29528855
3. Mougias AA, Politis A, Mougias MA, Kotrotsou I, Skapinakis P, Damigos D, Mavreas VG. The burden of caring for patients with dementia and its predictors. *Psychiatriki* 2015, 26:28-37, PMID: 25880381
4. Kaitelidou D, Kalogeropoulou M, Mougias A, Galanis P, Kontodimopoulos N, Papadopoulou P et al. Socio-Economic impact of Alzheimer's disease in Greece: Pilot study. *Nurs Care Research* 2013, 35:72–82, doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1394
5. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004, 256:183–194, PMID:15324362
6. O'Rourke HM, Duggleby W, Fraser KD, Jerke L. Factors that Affect Quality of Life from the Perspective of People with Dementia: A Metasynthesis. *J Am Geriatr Soc* 2015, 63:24–38, PMID: 25597556
7. Von Kutzleben M, Schmid W, Halek M, Holle B, Bartholomeyczik S. Community-dwelling persons with dementia: what do they need? What do they demand? What do they do? A systematic review on the subjective experiences of persons with dementia. *Ag Ment Health* 2012, 16:378-390, PMID: 22250961
8. Hebert C, Scales K. Dementia friendly initiatives: A state of the science review. *Dementia* 2017, 1:1471301217731433, PMID: 28933191
9. Williamson T. *My Name is not Dementia*. Alzheimer's Society, London, 2010
10. Fortinsky RH, Downs M. Optimizing person-centered transitions in the dementia journey: A comparison of national dementia strategies. *Health Affairs* 2014, 33:566–573, PMID: 24711316
11. Kane RA, Cutler LJ. Re-imagining long-term services and supports: Towards livable environments, service capacity, and enhanced community integration, choice, and quality of life for seniors. *Gerontologist* 2015, 55:286–295, PMID: 26035605
12. Parke B, Boltz M, Hunter K F, Champers T, Wolf-Ostermann K, Adi MN et al. A scoping literature review of dementia-friendly hospital design. *The Gerontologist* 2017, 57:e62–e74, PMID: 27831481
13. Shih-Yin Lin. Dementia-friendly communities and being dementia friendly in healthcare settings *Curr Opin Psychiatry* 2017, 30: 145–150, PMID: 26035599
14. Alzheimer's Europe. *Dementia in Europe Yearbook 2013: with a focus on national policies relating to the care and support of people with dementia and their carers, as well as the prevalence of dementia including the Alzheimer Europe Annual Report 2012*, Alzheimer's Europe, Luxembourg [online] <http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>
15. Carers UK. *Building Carer Friendly Communities: Research report for Carers Week 2016*, Carers UK, London, (online) <https://www.carersuk.org/for-professionals/policy/policy-library/building-carer-friendly-communities-research-report-for-carers-week-2016>
16. Reid S, Waterton J, Wild A. *Attitudes to Dementia: Scottish Social Attitudes*. NatCen Social Research, London, 2015
17. Philipson L, Hall D, Cridland E. *Dementia-Friendly Kiama Pilot Project: Final Evaluation Report*. University of Wollongong, New South Wales, 2016
18. Henwood M. *Living a normal life: Supporting the development of Dementia Friendly Communities*. Skills for Care, Leeds, 2015
19. Seydak E. *Building a Dementia Friendly Community in Northern Ireland: Learning from the DEED Project in Derry*, Joseph Rowntree Foundation, York, 2015
20. Robertson J, Evans D. Evaluation of a workplace engagement project for people with younger onset dementia. *J Clin Nurs* 2015, 24:2331–2339, PMID: 25926419
21. Wegleitner K, Heimerl K, Kellehear A (eds) *Compassionate Communities: Case studies from Britain and Europe*. Routledge, London and New York, 2016
22. Phinney A, Kelson E, Baumbusch J, O'Connor D, Purves B. Walking in the neighbourhood: Performing social citizenship in dementia. *Dementia* 2016,15:381–394, PMID: 27170588

23. Crampton J, Dean J, Eley R. *Creating a Dementia Friendly York* (Internet). York: Joseph Rowntree Foundation; 2012. Available from: <https://www.jrf.org.uk/report/creating-dementia-friendly-york>
24. Phillips R, Evans B, Muirhead S. Curiosity, place and wellbeing: encouraging place-specific curiosity as a "way to wellbeing". *Environm Plann* 2015, 47:2339–2354, PMID: 29445248
25. Mitchell L, Burton E, Raman S, Blackman T, Jenks M, Williams K. Making the outside world dementia-friendly: design issues and considerations. *Environment and Planning B: Plann Design* 2003, 30:605–632, doi:10.1068/b29100
26. Regan J, Frison E, Collin F, Dawes P, Hann M, Himmelsbach I et al. Individualised sensory intervention to improve quality of life in people with dementia and their companions (SENSECOG)trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019, 25:80, PMID: 30683150
27. Smith K, Gee S, Sharrock T, Croucher M. Developing a dementia-friendly Christchurch: perspectives of people with dementia. *Austr J Ag* 2016, 35:188–192, PMID: 27061350
28. Economou M, Richardson C, Gramandani C, Stalikas A, Stefanis C. Knowledge about schizophrenia and attitudes towards people with schizophrenia in Greece. *Intern J Soc Psychiatry* 2009, 55:361–371, PMID: 19553365

Αλληλογραφία: Α.Μ. Πολίτης, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα, Τηλ: 210-72 89 408–410, e-mail: apolitis@med.uoa.gr