



Καταχωρείται και περιλαμβάνεται στα MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, PsychINFO, Scopus, SCImago, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCOhost™ και στο Iatrotek

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

Εργασίες για δημοσίευση υποβάλλονται μέσω του παραπάνω ιστότοπου ή εναλλακτικά μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στην ηλεκτρονική διεύθυνση editor@psychiatriki-journal.gr

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

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

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης:
Γ. Κωνσταντακόπουλος

Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης:
Δ. Πλουμπιδής

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

Συνεργάτης:
Ι. Ζέρβας

Γραμματεία περιοδικού: Μ. Μπαχράμη

ΕΠΙΤΙΜΟΙ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γ.Ν. Χριστοδούλου, Β. Κονταξάκης

Indexed and included in MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, PsychINFO, Scopus, SCImago, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCOhost™ and in Iatrotek

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

Manuscripts should be submitted for publication through the above website or should be sent as an attachment by email to editor@psychiatriki-journal.gr

PSYCHIATRIKI

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

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

EDITORIAL BOARD

Editor -in- Chief:
G. Konstantakopoulos

Deputy Editor -in- Chief:
D. Ploumpidis

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

Collaborator:
J. Zervas

Journal's secretariat: M. Bachrami

EMERITUS EDITOR
G.N. Christodoulou, V. Kontaxakis

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

M. Abou-Saleh (UK)	†H. Ghodse (UK)	D. Lecic-Tosevski (Serbia)	G. Papakostas (USA)
†H. Akiskal (USA)	P. Gökalp (Turkey)	C. Lyketsos (USA)	G. Petrides (USA)
G. Alexopoulos (USA)	G. Ikkos (UK)	M. Maj (Italy)	R. Salokangas (Finland)
N. Andreasen (USA)	R.A. Kallivayalil (India)	A. Marneros (Germany)	†O. Steinfeld-Foss (Norway)
S. Bloch (Australia)	M. Kastrup (Denmark)	J. Mezzich (USA)	A. Tasman (USA)
M. Botbol (France)	K. Kirby (Australia)	H.J. Möller (Germany)	N. Tataru (Romania)
N. Bouras (UK)	V. Krasnov (Russia)	R. Montenegro (Argentina)	P. Tyrer (UK)
C. Höschl (Czech Rep.)		C. Pantelis (Australia)	

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

Ετήσιες συνδρομές του Περιοδικού:

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

Τα ταμειακά εντάζει μέλη της Εταιρείας
δεν υποχρεούνται σε καταβολή συνδρομής

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

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

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



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

A. Vassilakou, 3 Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. (+30)-210-67 14 340





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Β.Π. Μποζίκας
Αντιπρόεδρος: Κ. Φουντουλάκης
Γεν. Γραμματέας: Δ. Τσακλακίδου
Ταμίας: Η. Τζαβέλλας
Σύμβουλοι: Ν. Χριστοδούλου
Ε.Λ. Μαρκάκη
Ν. Γκούβας

ΠΕΙΘΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Μέλη: Αθ. Δουζένης
Ι. Νηματούδης
Π. Φωτιάδης

ΕΞΕΛΕΓΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μέλη: Η. Βλάχος
Φ. Μωρόγιαννης
Θ. Βορβολάκος

ΕΠΙΤΙΜΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ

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

ΕΠΙΤΙΜΑ ΜΕΛΗ

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

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: Μ. Παπαλιάγκα

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: Κ. Προβή
Α' Γραμματέας: Θ. Γκέσογλου
Β' Γραμματέας: Γ. Τσιναρίδης

ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΩΝ

Πρόεδρος: Ι. Χατζηδάκης
Γραμματέας: Αθ. Πουλουτίδου
Ταμίας: Δ. Μπαλτζή

HELLENIC PSYCHIATRIC ASSOCIATION

EXECUTIVE COUNCIL

Chairman: V.P. Bozikas
Vice-Chairman: K. Fountoulakis
Secretary General: D. Tsaklakidou
Treasurer: E. Tzavellas
Consultants: N. Christodoulou
E.L. Markaki
N. Gkouvas

DISCIPLINARY COUNCIL

Members: Ath. Douzenis
I. Nimatoudis
P. Fotiadis

FINANCIAL CONTROL COMMITTEE

Members: E. Vlachos
F. Morogiannis
T. Vorvolakos

HONORARY PRESIDENTS

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

HONORARY MEMBERS

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

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: M. Papaliagka

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: K. Provi
Secretary A': Th. Gkesoglou
Secretary B': G. Tsinaridis

UNION OF GREEK PSYCHIATRIC TRAINEES

Chairman: I. Chatzidakis
Secretary: Ath. Pouloutidou
Treasurer: D. Baltzi



ΚΛΑΔΟΙ

ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

Πρόεδρος: Ηλ. Τζαβέλλας
Γραμματείς: Δ. Καραϊσκος, Θ. Παπασιάνης

ΒΙΑΙΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

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

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Πρόεδρος: Φ. Γονιδάκης
Γραμματείς: Ι. Μιχόπουλος, Γ. Γεωργαντόπουλος

ΔΙΠΛΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πρόεδρος: Γ. Τζεφεράκος
Γραμματείς: Αθ. Αποστολόπουλος, Κ. Κοκκώλης

ΕΓΚΑΙΡΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ

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

ΙΔΙΩΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Χ. Τουλούμης
Γραμματείς: Χ. Τσώπελας, Ν. Χριστοδούλου

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΑΣΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΨΥΧΙΑΤΡΟΥ

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

ΝΕΥΡΟΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑ ΒΙΟΥ

Πρόεδρος: Α. Πechλιβανιδής
Γραμματείς: Ε. Καλαντζή, Κ. Κορομπίλη

ΟΥΣΙΟΞΕΑΡΤΗΣΕΩΝ

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

ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ & ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

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

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Η. Τζαβέλλας
Γραμματείς: Δ. Κόντης, Δ. Καραϊσκος

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΠΡΟΣΩΠΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ

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

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ - ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΗΣ

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

ΤΕΧΝΗΣ & ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΤΗΛΕΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΦΙΛΟΣΟΦΙΑΣ & ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΗΘΙΚΗΣ & ΔΕΟΝΤΟΛΟΠΙΑΣ

Πρόεδρος: Γ. Χριστοδούλου
Γραμματείς: Ι. Γκιουζέπας, Β. Αλεβιζός

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΘΡΗΣΚΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Στ. Κουλης
Γραμματείς: Κ. Εμμανουηλίδης, Αθ. Καρκανιάς

ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ & ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Πρόεδρος: Α. Λεονάρδου
Γραμματείς: Α. Σπυροπούλου, Κ. Αρβανίτη

ΨΥΧΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Α. Δουζενής
Γραμματείς: Δ. Τσακλακίδου, Ι. Γιαννοπούλου

ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Ρ. Γουρνέλλης
Γραμματείς: Φ. Γονιδάκης, Ι. Μαλογιάννης

ΨΥΧΟΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Α. Πολίτης
Γραμματείς: Α. Κώνστα, Θ. Βορβολάκος

ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΩΝ & ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Κ. Κόλλιας
Γραμματείς: Β. Π. Μποζίκας, Ζ. Νασίκα

ΨΥΧΟΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Αθ. Καρκανιάς
Γραμματείς: Μ. Συγγελάκης, Ζ. Σαντά

ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

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

ΨΥΧΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

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

SECTIONS

SELF-DESTRUCTIVE BEHAVIORS

Chairman: E. Tzavellas
Secretaries: D. Karaiskos, Th. Papaslanis

VIOLENT BEHAVIORS

Chairman: Ch. Tsopeles
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: F. Gonidakis
Secretaries: J. Michopoulos, G. Georgantopoulos

DUAL DIAGNOSIS

Chairman: G. Tzeferakos
Secretaries: Ath. Apostolopoulos, K. Kokkolis

EARLY INTERVENTION IN PSYCHOSIS

Chairman: N. Stefanis
Secretaries: V.P. Boziskas, 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: C. Touloumis
Secretaries: C. Tsopeles, N. Christodoulou

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: E. Kalantzi, K. Korompili

SUBSTANCE ABUSE

Chairman: T. Paparrigopoulos
Secretaries: J. Diakoyiannis, 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: E. Tzavellas
Secretaries: D. Kontis, D. Karaiskos

SEXUALITY AND INTERPERSONAL RELATIONSHIPS

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

MILITARY PSYCHIATRY

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

CONSULTATION-LIAISON PSYCHIATRY & PSYCHOSOMATICS

Chairman: T. Hyphantis
Secretaries: A. Karkaniias, 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, V. Alevizos

PSYCHIATRY & RELIGION

Chairman: S. Koulis
Secretaries: K. Emmanouilidis, A. Karkaniias

WOMEN'S MENTAL HEALTH & REPRODUCTIVE PSYCHIATRY

Chairman: A. Leonardou
Secretaries: A. Spyropoulou, K. Arvaniti

FORENSIC PSYCHIATRY

Chairman: A. Douzenis
Secretaries: D. Tsaklakidou, J. Giannopoulou

PSYCHOTHERAPY

Chairman: R. Gournellis
Secretaries: F. Gonidakis, J. Malogiannis

PSYCHOGERIATRICS

Chairman: A. Politis
Secretaries: A. Konsta, Th. Vorvolakos

PSYCHOMETRIC & NEUROPSYCHOLOGICAL MEASUREMENTS

Chairman: K. Kollias
Secretaries: V.P. Boziskas, Z. Nasika

PSYCHO-ONCOLOGY

Chairman: A. Karkaniias
Secretaries: M. Syngelakis, Z. Santa

PSYCHOPATHOLOGY

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

PSYCHOPHYSIOLOGY

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



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο σύνταξης

Τα τυφλά σημεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης στην Ελλάδα

Στ. Στυλιανίδης 99

Ερευνητική εργασία

Απόδοση ελέγχου ψυχικής υγείας σε πληθυσμό προσφύγων με διαπιστωμένη ψυχοπαθολογία

Α. Τσιώνης, Δ. Πάντογλου, Γ. Κασβίκης 103

Ο ρόλος των ψυχολογικών παραμέτρων και των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση

Α. Αμασλίδου, Ι. Ιεροδιακόνου-Μπένου, Χρ. Μπακιρτζής, Ι. Νικολαΐδης, Θ. Τάτση, Ν. Γρηγοριάδης, Ι. Νηματούδης 112

Αξιολόγηση της επίδρασης της επαναγγείωσης στη συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα της ζωής ασθενών με στένωση καρωτίδας

Χρ.Χ. Λιάπης, Δ. Περρέα, Μ. Τζινιέρη-Κοκκώση, Φ. Χριστίδη, Ι. Ζαλώνης, Χρ.Δ. Λιάπης 123

Το προφίλ των αναγνωστικών και νοητικών δεξιοτήτων παιδιών με ιστορικό ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου

Σ. Γιαννοπούλου, Ι. Γιαννοπούλου, Β. Ευσταθίου, Α. Μαϊδώνης, Δ. Τσούρτη, Ευ. Κούκουλα, Γερ. Κολαΐτης 133

Ανασκόπηση

Το κερκάδιο σύστημα στον άνθρωπο: Φυσιολογία παθοφυσιολογία και αλληλεπιδράσεις με τον ύπνο και την ανταποκρισιμότητα στο στρες

Α. Αγοραστός, Μ. Βασιλειάδης, Γ.Π. Χρούσος 142

Ειδικό άρθρο

Η σχέση της καρωτιδικής στένωσης με ψυχικές και νευρονοητικές διαταραχές

Χρ.Χ. Λιάπης 156

Επιστολή προς τη Σύνταξη

Depression and driving

Υ. Tsoutsis, Μ. Papadakaki, Δ. Dikeos 165



PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association

CONTENTS

Editorial

The blind spots of psychiatric reform in Greece

S. Stylianidis 101

Research article

Mental health locus of control in refugees with clinically established psychopathology

A. Tsionis, D. Pantoglou, Y. Kasvikis 103

The role of clinical, demographic and psychological characteristics of people with multiple sclerosis in their physical health related quality of life

A. Amaslidou, I. Ierodiakonou-Benou, Ch. Bakirtzis, I. Nikolaidis, Th. Tatsi, N. Grigoriadis, I. Nimatoudis 112

The effects of carotid revascularization on mood symptoms and quality of life in patients with high-grade carotid stenosis

Ch.Ch. Liapis, D. Perrea, M. Ginieri-Coccosis, F. Christidis, I. Zalonis, Ch.D. Liapis 123

The profile of reading and cognitive skills of children with a history of specific developmental language disorder

S. Giannopoulou, I. Giannopoulou, V. Efstathiou, A. Maidonis, D. Tsourti, E. Koukoula, G. Kolaitis 133

Review

The human circadian system: physiology, pathophysiology and interactions with sleep and stress reactivity

A. Agorastos, M. Vasiliadis, G.P. Chrousos 142

Special article

The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders

Ch.Ch. Liapis 156

Letter to the Editor

Depression and driving

V. Tsoutsis, M. Papadakaki, D. Dikeos 165

Άρθρο σύνταξης

Τα τυφλά σημεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης στην Ελλάδα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 19 Μαΐου 2024/Δημοσιεύτηκε Διαδικτυακά 29 Μαΐου 2024

Από τη διεθνή εμπειρία μαθαίνουμε ότι οι προϋποθέσεις για την επιτυχή έκβαση μιας ψυχιατρικής μεταρρύθμισης είναι οι εξής: (α) Ύπαρξη πολιτικής βούλησης (στήριξη εθνικού σχεδίου με διαδικασίες αξιολόγησης, παρακολούθησης και διορθωτικών παρεμβάσεων για τις δομικές δυσλειτουργίες, κ.ά.). (β) Ισχυρή ηγεσία στον χώρο της ψυχικής υγείας (τεχνογνωσία και δεξιότητες των στελεχών τα οποία προωθούν την ατζέντα της δημόσιας υγείας). (γ) Αμφισβήτηση στη θεραπευτική πρακτική της κυριαρχίας του βιοϊατρικού μοντέλου μέσα από την προαγωγή πρακτικών ολιστικής φροντίδας, τεκμηριωμένα καινοτόμων δράσεων, συνεργατικής φροντίδας και προαγωγή της κουλτούρας της ανάκαμψης (recovery), χρήση καινοτόμων ψηφιακών εργαλείων. (δ) Διασφάλιση αναγκαίων πόρων σε βάθος χρόνου, προκειμένου οι πόροι από τη μετάβαση του ασυλικού μοντέλου προς ένα μοντέλο τομεοποιημένων κοινοτικών υπηρεσιών ψυχικής υγείας να «ακολουθούν» τον ασθενή. (ε) Ενδυνάμωση της συμμετοχής των ληπτών των υπηρεσιών και των οικογενειών τους στις διαδικασίες διαμόρφωσης αποφάσεων και αξιολόγησης της ποιότητας φροντίδας. (στ) Πρακτικές βασισμένες σε ηθικές αρχές (value-based practice) και όχι μόνο στην –πάντα απαραίτητη– τεκμηρίωση (evidence-based practice).¹⁻⁴

Συγκλίνουσα τεκμηρίωση από την “ex post” αξιολόγηση της εφαρμογής του εθνικού σχεδίου Ψυχαργώς 2000–2009⁵ και από την πρόσφατη ταχεία εκτίμηση της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης από το Υπουργείο Υγείας και το γραφείο του ΠΟΥ Αθήνας (SWOT analysis)⁶ δείχνουν «σοβαρό κατακερματισμό υπηρεσιών, μη συντονισμένο σύστημα που συχνά καταλήγει στην ακατάλληλη παροχή υπηρεσιών, στην έλλειψη επιδημιολογικών μελετών και μελετών που αφορούν στις κατά τόπους ανάγκες συγκεκριμένων πληθυσμών, την άνιση ανάπτυξη υπηρεσιών μεταξύ διαφορετικών περιοχών της χώρας, μεγάλο αριθμό ειδικευμένων επαγγελματιών με τεράστια ελλείμματα τεχνογνωσίας κοινοτικής ψυχιατρικής, έλλειψη προσωπικού σε υποστηρικτικούς ρόλους, σημαντικά κοινά σε εξειδικευμένες υπηρεσίες (άτομα με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, νοητική υστέρηση, διατροφικές διαταραχές, παλαιές και νέες εξαρτήσεις, καθώς και σε υπηρεσίες κοινοτικής δικαστικής ψυχιατρικής).

Θα προσθέταμε ακόμα απουσία συντονισμού και συνεργασίας μεταξύ των διαφορετικών συστημάτων υπηρεσιών ψυχικής υγείας (ΕΣΥ, ΜΚΟ, ΕΟΠΥΥ, δημοτικές υπηρεσίες, υπηρεσίες ψυχικής υγείας ενόπλων δυνάμεων, ιδιωτικός κερδοσκοπικός τομέας), παντελής έλλειψη συστηματικής αξιολόγησης και παρακολούθησης (έλλειψη δεικτών ποιότητας φροντίδας, κλινικών εκβάσεων, επιδημιολογικού προφίλ κάθε υπηρεσίας), έλλειψη μηχανισμών διασφάλισης ποιότητας και συστημάτων κλινικής διαχείρισης, ανεπάρκεια κλινών κυρίως οξέων περιστατικών, ασαφή πρωτόκολλα για έκδοση εξιτηρίων και διασφάλισης του συνεχούς της φροντίδας, ελλιπής προϋπολογισμός για την ψυχική υγεία σε σχέση με τη συνολική υγειονομική δαπάνη (σήμερα 3,3%) και, τέλος, ένα από τα μεγαλύτερα στην Ευρώπη ποσοστά ακούσιων νοσηλείων σε σύνδεση με τα σοβαρά ζητήματα σχετικά με την προστασία των δικαιωμάτων των χρηστών των υπηρεσιών.

Μετά την πανδημία και την εμφάνιση της σιωπηλής αλλά αναμενόμενης πανδημίας ψυχικής υγείας, τέθηκε με έμφαση από τον ΠΟΥ, την ΕΕ και το Υπουργείο Υγείας η ανάγκη υιοθέτησης μιας δημόσιας ατζέντας ψυχικής υγείας με έμφαση στην κοινοτική ψυχιατρική προκειμένου να αντιμετωπιστούν τόσο οι παλιές δομικές δυσλειτουργίες και ανεπάρκειες της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης (κανονισμός 815/1984, σχέδιο Λέρος I-Λέρος II, Ψυχαργώς A & B, ελλιπής εφαρμογή των νόμων 2071/1992 & 2716/1999, ανολοκλήρωτος αποϊδρυματισμός των υπόλοιπων ψυχιατρικών νοσοκομείων).

Ωστόσο, είναι καιρός να αναστοχαστούμε πως δεν είναι δυνατόν να μιλάμε σήμερα για την ανάγκη επικαιροποίησης και εφαρμογής ενός νέου εθνικού σχεδίου για την αναβάθμιση της ψυχικής υγείας στη χώρα χωρίς να απαντηθούν βασικά ερωτήματα, τόσο παλαιά όσο και νέα, για το ευρύτερο πλαίσιο εφαρμογής του.

Ο μετασχηματισμός της ελλειμματικής ψυχιατρικής φροντίδας στη χώρα δεν μπορεί να ολοκληρωθεί χωρίς την επείγουσα ανασυγκρότηση του ΕΣΥ⁷ και τη μεταρρύθμιση του ίδιου του ελληνικού κοινωνικού κράτους, το οποίο χαρακτηρίζεται επίσης από ανορθολογισμό, ανισότητες, γραφειοκρατική αναποτελεσματικότητα και κατακερματισμό.⁸

Όπως οφείλαμε να έχουμε διδαχθεί από τη χρεοκοπία και την παρατεταμένη οικονομικο-κοινωνική και πολιτισμική κρίση στη χώρα μας, οι μεταρρυθμίσεις αποδίδουν κατά κανόνα μακροπρόθεσμα, ενώ ο χρονικός ορίζοντας των εφαρμοζόμενων πολιτικών είναι στενός και συνήθως αγγίζει την προοπτική των επόμενων εκλογών. Γεγονός είναι ότι σε κάθε μεταρρυθμιστική προσπάθεια,

συμπεριλαμβανομένης και της ψυχιατρικής, το πολιτικό σύστημα δεν επιδεικνύει την ικανότητα να προάγει τη διαφάνεια, την αξιολόγηση, τους σταθερούς κανόνες ρύθμισης, την αναφορά σε ένα αποδεκτό από όλους εφαρμοζόμενο νομικό και θεσμικό πλαίσιο, τον περιορισμό των πελατειακών σχέσεων και των συντεχνιακών αντιστάσεων.

Μέσα από αυτήν την οπτική, είναι αναγκαίο να νοηματοδοτήσουμε στο πεδίο της ελληνικής ψυχιατρικής μεταρρύθμισης την επαγγελματική εξουθένωση (burn out) των εργαζόμενων στο ΕΣΥ, το έλλειμμα κινήτρου και οράματος, την παρείσφρηση στον χώρο των ΜΚΟ νέων φορέων χωρίς καμία σύνδεση με την κουλτούρα της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης, τις συντεχνιακές αντιστάσεις όλων των συναφών ειδικοτήτων, την επιλεκτική χρήση ψυχοθεραπευτικών τεχνικών, ως τάσεις απαξίωσης της ανακούφισης της κοινωνικής και ψυχολογικής οδύνης στο πεδίο της δημόσιας ψυχικής υγείας.

Υπάρχει επείγουσα ανάγκη να κατανοήσουμε τις νέες παθολογίες (ναρκισσιστικές διαταραχές, νέες μορφές εξαρτήσεων, διατροφικές διαταραχές, «παθολογία του κενού», εφηβική παραβατικότητα και αυτοκτονικότητα, ψυχοσωματικές εκδηλώσεις που οφείλονται στο υψηλό στρες, παθολογία των ρευστών κοινωνικών δεσμών, την ελλειμματική κοινωνικοποίηση των νέων «εκτός των αλγορίθμων τους») μέσα από μια στερεά και συνεκτική ανάλυση της τοξικής κουλτούρας της μετανεωτερικότητας. Εκτός από τους κοινωνικούς προσδιοριστές της ψυχικής υγείας,⁹ είναι αναγκαίο στην κλινική εργασία να εκτιμηθούν και οι ψυχολογικοί παράγοντες όπως η αβεβαιότητα, η σύγκρουση, η απώλεια ελέγχου και η ελλιπής πληροφόρηση, που επιβαρύνουν την ανθρώπινη υγεία.¹⁰

Προκειμένου να μειωθεί το χάσμα μεταξύ διακηρύξεων και πραγματικής ζωής, είναι επείγον να υπερβούμε τα τυφλά σημεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης στη χώρα μέσα από θέσπιση διαδικασιών εσωτερικής και εξωτερικής αξιολόγησης, εκπαίδευση των νέων επαγγελματιών στην ολιστική φροντίδα και τις δεξιότητες κοινοτικής δικτύωσης και επικοινωνίας, επανεκπαίδευση των ηγετικών στελεχών για την οργανωσιακή αλλαγή και την ενδυνάμωση της συμμετοχής των ωφελουμένων στο πλαίσιο της εμβάθυνσης της δημοκρατίας στην ψυχική υγεία.

Ως επαγγελματίες ψυχικής υγείας το αντικείμενο της δουλειάς μας στην κοινότητα θα πρέπει να είναι η ανακατασκευή του νοήματος και του εύθραυστου ή ανύπαρκτου κοινωνικού δεσμού σε υποκείμενα που έχουν αποκοπεί από την κάθε δυνατή παραγωγή νοήματος και συμμετοχής στην ιστορία τους.

Γιατί οι θεραπευτικές απαντήσεις μας να είναι στερεότυπα επαναλαμβανόμενες απέναντι σε αυτές τις πολύπλοκες ριζικές αλλαγές του μετα-πλαισίου και των νέων αιτημάτων των ασθενών μας;

Εξάλλου όπως διατυπώνει και ο φιλόσοφος Ερνστ Μπλοχ, η ουτοπία είναι «εκείνο που δεν υπάρχει ακόμα».

Στέλιος Στυλιανίδης

Ομότιμος Καθηγητής Κοινωνικής Ψυχιατρικής,
Πάντειο Πανεπιστήμιο, Ιδρυτής & Επίτιμος Πρόεδρος
της Εταιρείας Περιφερειακής Ανάπτυξης και Ψυχικής Υγείας (ΕΠΑΨΥ)

Βιβλιογραφία

1. Barbui C, Papola D, Saraceno B. The Italian mental health-care reform: public health lessons. *Bull World Health Organ* 2018, 96:731–731A, doi: 10.2471/BLT.18.216002.
2. Funk M, Bold ND. WHO's QualityRights Initiative: Transforming Services and Promoting Rights in Mental Health. *Health Hum Rights* 2020, 22: 69–75, PMID: 32669790
3. Bhugra D, Tasman A, Pathare S, Priebe S, Smith S, Torous J et al. The WPA-lancet Psychiatry Commission on the Future of Psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:775–818, doi: 10.1016/s2215-0366(17)30333-4
4. Stylianidis S. *Social and community psychiatry: Towards a Critical, Patient-Oriented Approach*. Springer, 2016
5. Loukidou E, Mastroyiannakis A, Power T, Craig T, Thornicroft G, Bouras N. Greek mental health reform: views and perceptions of professionals and service users. *Psychiatriki* 2013, 24:37–44, PMID: 23603267
6. *National Action Plan for Mental Health 2021–2030*. Hellenic Republic, Ministry of Health 2023. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/c312-psyxikh-ygeia/c685-draseis/11499-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-psyxikh-ygeia>
7. Nikolaidis E. A reform for the governance of the National Health System. *Dianeosis* 2023. Available from: <https://www.dianeosis.org/2023/11/mia-metarrythmisi-gia-ti-diakyvernisi-toy-esy/>
8. Matsaganis M. The welfare state as accelerator of sustainable development. *Dianeosis* 2022. Available from: <https://www.dianeosis.org/2021/06/to-koinoniko-kratos-epitaxyntis-tis-viosimis-anaptyksis/>
9. Champion J, Javed A, Lund C, Sartorius N, Saxena S, Marmot M et al. Public mental health: required actions to address implementation failure in the context of COVID-19. *Lancet Psychiatry* 2022, 9:169–182, doi: 10.1016/s2215-0366(21)00199-1
10. Maté G, Maté D. *The myth of normal: Trauma, Illness & Healing in a Toxic Culture*. Vermilion, London, 2022

The blind spots of psychiatric reform in Greece

ARTICLE HISTORY: Received 19 May 2024/Published Online 29 May 2024

According to international experience, the conditions for the successful outcome of a psychiatric reform are the following: (a) Existence of political will (supporting a national plan with assessment, monitoring, and corrective intervention procedures for structural dysfunctions, etc.). (b) Strong mental health leadership (executive expertise and skills that advance the public health agenda). (c) Challenging the dominance of the biomedical model in therapeutic practice through the promotion of holistic care practices, evidence-based innovative actions, collaborative care, the promotion of recovery culture, and the use of innovative digital tools. (d) Ensuring necessary resources over time, so that resources from the transition of the asylum model to a model of sectorial community mental health services “follow” the patient. (e) Strengthening the participation of service recipients and their families in decision-making processes and evaluation of care quality. (f) Practices based on ethical principles (value-based practice) and not only on the always necessary documentation (evidence-based practice).^{1–4}

Convergent evidence from the “ex post” evaluation of the implementation of the national plan Psychargos 2000–2009⁵ and from the recent rapid assessment of the psychiatric reform by the Ministry of Health and the WHO Athens office (SWOT analysis)⁶ indicates “serious fragmentation of services, an uncoordinated system that often results in inappropriate service provision, a lack of epidemiological studies and studies concerning the local needs of specific populations, uneven development of services between different regions of the country, a large number of specialized professionals with significant deficits in community psychiatry expertise, a lack of personnel in supportive roles, significant gaps in specialized services (for individuals with autism spectrum disorders, intellectual disabilities, eating disorders, old and new addictions, and community forensic psychiatry services)”.

We would also like to highlight lack of coordination and collaboration among different mental health service systems (public primary and secondary service providers, NGOs, municipal services, mental health services of the armed forces, private sector), complete absence of systematic evaluation and monitoring (lack of quality of care indicators, clinical outcomes, epidemiological profile of each service), lack of quality assurance mechanisms and clinical management systems, insufficient number of beds mainly for acute cases, unclear protocols for discharge issuance and ensuring continuity of care, deficient budget for Mental Health in relation to the overall healthcare expenditure (currently 3.3%), and finally, one of the highest rates of involuntary hospitalizations in Europe, which is linked to serious issues concerning the protection of the rights of service users.

After the pandemic and the emergence of the silent but expected mental health pandemic, WHO, EU, and the Greek Ministry of Health emphasized the need to adopt a public mental health agenda with an emphasis on community psychiatry in order to address both the old structural dysfunctions and inadequacies of psychiatric reform (regulation 815/1984, Leros I-Leros II plan, Psychargos A & B, incomplete implementation of laws 2071/1992 & 2716/1999, incomplete deinstitutionalization of the remaining psychiatric hospitals).

However, it is time to reflect that it is not possible to talk today about the need to update and implement a new national plan to upgrade mental health in the country without answering basic questions, both old and new, about the wider context of its implementation.

The transformation of the deficient psychiatric care in the country cannot be completed without the urgent restructuring of the National Health System⁷ and the reform of the Greek welfare state itself, which is also characterized by irrationality, inequalities, bureaucratic inefficiency, and fragmentation.⁸

As we should have learned from the bankruptcy and the prolonged economic, social, and cultural crisis in our country, reforms usually pay off in the long term, while the time horizon of the applied policies is narrow and usually reaching the next election. The fact is that in any reform effort, including psychiatry, the political system does not demonstrate the ability to promote transparency, evaluation, stable rules of regulation, reference to a universally applicable legal and institutional framework, the limitation of clientelism and guild resistances.

From this point of view, it is necessary to give meaning in the context of Greek psychiatric reform to the professional burnout of the National Health System workers, the lack of motivation and vision, the intrusion into the NGO space by new entities without

any connection to the culture of psychiatry reform, the guild resistances of all relevant specialties, the selective use of psychotherapeutic techniques, as trends of discrediting the relief of social and psychological suffering in the field of public mental health.

There is an urgent need to understand new pathologies (narcissistic disorders, new forms of addiction, eating disorders, “pathology of emptiness”, adolescent delinquency and suicide, psychosomatic manifestations due to high stress, pathology of fluid social ties, deficient socialization of young people “outside of their algorithms”) through a solid and coherent analysis of the toxic postmodernity culture. In addition to the social determinants of mental health,⁹ it is necessary in clinical work to also assess the psychological factors, such as uncertainty, conflict, loss of control, and incomplete information, that burden human health.¹⁰

In order to reduce the gap between declarations and real life, there is an urgent need to overcome the blind spots of psychiatric reform in the country by establishing internal and external evaluation processes, training young professionals in holistic care and community networking and communication skills, retraining leaders for organizational change, and strengthening the participation of service users in the context of deepening democracy in mental health.

As mental health professionals, the object of our work in the community should be the reconstruction of meaning and the fragile or non-existent social bond in subjects who have been cut off from any possible production of meaning and participation in their history.

Why should our therapeutic responses be stereotypically repetitive in the face of these complex, radical changes in the meta-context and the new demands of our patients?

After all, as the philosopher Ernst Bloch puts it, utopia is “that which does not exist yet”.

Stelios Stylianidis

*Emeritus Professor of Social Psychiatry, Panteion University, Athens,
Founder and Honorary President of the Association for Regional Development
and Mental Health (EPAPSY), Athens, Greece*

References

1. Barbui C, Papola D, Saraceno B. The Italian mental health-care reform: public health lessons. *Bull World Health Organ* 2018, 96:731–731A, doi: 10.2471/BLT.18.216002.
2. Funk M, Bold ND. WHO’s QualityRights Initiative: Transforming Services and Promoting Rights in Mental Health. *Health Hum Rights* 2020, 22: 69–75, PMID: 32669790
3. Bhugra D, Tasman A, Pathare S, Priebe S, Smith S, Torous J et al. The WPA-lancet Psychiatry Commission on the Future of Psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:775–818, doi: 10.1016/s2215-0366(17)30333-4
4. Stylianidis S. *Social and community psychiatry: Towards a Critical, Patient-Oriented Approach*. Springer, 2016
5. Loukidou E, Mastroiannakis A, Power T, Craig T, Thornicroft G, Bouras N. Greek mental health reform: views and perceptions of professionals and service users. *Psychiatriki* 2013, 24:37–44, PMID: 23603267
6. *National Action Plan for Mental Health 2021–2030*. Hellenic Republic, Ministry of Health 2023. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/c312-psyikh-ygeia/c685-draseis/11499-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-psyikh-ygeia>
7. Nikolaidis E. A reform for the governance of the National Health System. *Dianeosis* 2023. Available from: <https://www.dianeosis.org/2023/11/mia-metarrythmisi-gia-ti-diakyvernisi-toy-esy/>
8. Matsaganis M. The welfare state as accelerator of sustainable development. *Dianeosis* 2022. Available from: <https://www.dianeosis.org/2021/06/to-koinoniko-kratos-epitaxyntis-tis-viosimis-anaptyksis/>
9. Campion J, Javed A, Lund C, Sartorius N, Saxena S, Marmot M et al. Public mental health: required actions to address implementation failure in the context of COVID-19. *Lancet Psychiatry* 2022, 9:169–182, doi: 10.1016/s2215-0366(21)00199-1
10. Maté G, Maté D. *The myth of normal: Trauma, Illness & Healing in a Toxic Culture*. Vermilion, London, 2022

Ερευνητική εργασία

Απόδοση ελέγχου ψυχικής υγείας σε πληθυσμό προσφύγων με διαπιστωμένη ψυχοπαθολογία

Αντώνης Τσιώνης,¹ Δημήτρης Πάντογλου,² Γιάννης Κασβίκης³

¹Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας, Νευροεπιστημών και Ιατρικής Ακρίβειας Κώστας Στεφανής, Αθήνα,

²Τμήμα Μαθηματικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

³Μονάδα Θεραπείας Συμπεριφοράς, Ελληνικό Κέντρο Ψυχικής Υγιεινής και Ερευνών, Αθήνα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 21 Μαρτίου 2022/Αναθεωρήθηκε 4 Ιουλίου 2022/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 11 Νοεμβρίου 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προκείμενη μελέτη επιχειρεί να αποτυπώσει την απόδοση ελέγχου της ψυχικής υγείας (ΑΕΥ) προσφύγων με κλινικά διαπιστωμένη ψυχοπαθολογία καθώς και να εξετάσει την πιθανή συσχέτιση της ΑΕΥ με την εμφάνιση της ψυχοπαθολογίας. Η ΑΕΥ αναφέρεται στον βαθμό κατά τον οποίο ένας άνθρωπος αποδίδει τα όσα συμβαίνουν στη ζωή του στον εαυτό του ή σε εξωτερικούς παράγοντες. Αντλεί το θεωρητικό της υπόβαθρο από τη θεωρία της κοινωνικής μάθησης του Rotter. Η εξωτερική ΑΕΥ έχει συνδεθεί με την ψυχοπαθολογία στις διαταραχές άγχους (ΔΑ), την κατάθλιψη και τη μετατραυματική διαταραχή στρες (ΜΔΣ) από την οποία κυρίως κινδυνεύουν οι πρόσφυγες σε σύγκριση με τον γηγενή πληθυσμό. Πρόκειται για μια περιγραφική συγχρονική μελέτη. Στην έρευνα συμμετείχαν 40 πρόσφυγες που παραπέμφθηκαν στο ψυχιατρικό ιατρείο από ψυχολόγους δομής λόγω κλινικά διαπιστωμένης ψυχοπαθολογίας. Στην πρώτη συνεδρία έγινε η χορήγηση του Ερωτηματολογίου για την Υγεία των Ασθενών (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) και του Ερωτηματολογίου Τραύματος του Harvard (Harvard Trauma Questionnaire-5, HTQ5). Για την εκτίμηση της απόδοσης ελέγχου της ψυχικής υγείας χορηγήθηκε το Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Απόδοσης Ελέγχου Υγείας (Multidimensional Health Locus of Control, MHLC) που μετρά την ΑΕΥ στον εαυτό, τους σημαντικούς άλλους και την τύχη. Τα ερωτηματολόγια χορηγήθηκαν στα Αγγλικά, Φαρσί και Λινγκάλα. Η μετάφραση του MHLC στα Λινγκάλα έγινε για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας και ο έλεγχος της ορθότητας της μετάφρασης έγινε με αντίστροφη μετάφραση από τα Αγγλικά στα Λινγκάλα και από τα Λινγκάλα στα Αγγλικά, από διαφορετικούς μεταφραστές, προκειμένου να ελεγχθεί η ταύτιση των αγγλικών κειμένων. Οι πρόσφυγες του δείγματος εμφάνισαν μειωμένη ΑΕΥ στον εαυτό και αυξημένη ΑΕΥ στους σημαντικούς άλλους και την τύχη. Αναζητήθηκε η ύπαρξη συσχετίσεων μεταξύ της ΑΕΥ και της εμφάνισης της ψυχοπαθολογίας. Αναδείχθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της κατάθλιψης με την ΑΕΥ στον εαυτό, εύρημα που έχει δείχθει και σε άλλες μελέτες. Θετικά συσχετίστηκε η ένταση της κατάθλιψης με την ΑΕΥ στην τύχη. Επίσης αναδείχθηκε θετική συσχέτιση της συμπτωματολογίας της ΜΔΣ με την ΑΕΥ στην τύχη. Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει το MHLC ως ένα αξιόλογο και χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση των προσφύγων με ψυχοπαθολογία στην Ελλάδα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Απόδοση ελέγχου ψυχικής υγείας, πρόσφυγες, κατάθλιψη, μετατραυματική διαταραχή στρες.

Εισαγωγή

Η Απόδοση Ελέγχου της Υγείας (ΑΕΥ) αναφέρεται στον βαθμό κατά τον οποίο ένας άνθρωπος αποδίδει τα όσα συμβαίνουν στη ζωή του στον εαυτό του ή σε εξωτερικούς παράγοντες. Αντλεί το θεωρητικό της υπόβαθρο

από τη θεωρία της κοινωνικής μάθησης του Rotter.¹ Σύμφωνα με αυτήν η διαδικασία της μάθησης των ατόμων σχετίζεται με τον βαθμό στον οποίο αποδίδουν τα γεγονότα της ζωής τους στις δικές τους ενέργειες. Το αν θα ενισχυθεί μια συμπεριφορά εξαρτάται εν μέρει από

το κατά πόσο το άτομο αντιλαμβάνεται την ανταμοιβή ως εξαρτώμενη από τη δική του συμπεριφορά ή ανεξάρτητη από αυτήν.¹

Η ΑΕΥ έχει εκτιμηθεί ως διαμεσολαβητικός παράγοντας στην εμφάνιση και διατήρηση ψυχικών παθήσεων προς τις οποίες οι πρόσφυγες και οι μετανάστες εμφανίζουν ευαλωτότητα.²⁻⁴ Οι άνθρωποι με ισχυρή εσωτερική ΑΕΥ πιστεύουν ότι τα αποτελέσματα των πράξεών τους είναι αποτελέσματα των δικών τους ικανοτήτων και παρουσιάζουν: υψηλό κίνητρο να επιτύχουν και χαμηλότερη καθοδήγηση από εξωτερικούς παράγοντες (ετεροπροσδιορισμός).⁵ Από την άλλη, οι άνθρωποι με ισχυρή εξωτερική ΑΕΥ πιστεύουν πως η ζωή τους είναι εκτός του ελέγχου τους και ότι οι δικές τους ενέργειες είναι αποτέλεσμα εξωτερικών παραγόντων.⁵ Είναι επίσης ευάλωτοι στην κατάθλιψη² και στην ανάπτυξη και διατήρηση των διαταραχών άγχους (ΔΑ).³

Η εξωτερική ΑΕΥ σχετίζεται με την παρουσία συμπτωμάτων αποφυγής και την ανάπτυξη αγοραφοβίας, εύρημα που επαληθεύτηκε και σε ελληνική μελέτη,^{6,7} και οδηγεί σε μια καταστροφολογική ερμηνεία των σωματικών αισθήσεων ενώ παράλληλα φαίνεται να μοιράζεται πολλά φαινομενολογικά στοιχεία με τη μαθημένη αβοηθησία.⁸ Ενώ η ΑΕΥ θεωρήθηκε αρχικά σταθερό χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, έχει πλέον αποδειχθεί ότι είναι τροποποιήσιμο, μέσω των εμπειριών ζωής, της εκπαίδευσης και της θεραπείας.^{7,9,10,11} Σε ασθενείς με μετατραυματική διαταραχή στρες (ΜΔΣ) έπειτα από σεξουαλική κακοποίηση, το υποκειμενικό αίσθημα ελέγχου κατά την πορεία της θεραπείας σχετίζεται θετικά με ηπιότερη συμπτωματολογία.¹² Επίσης σε μελέτη σε βετεράνους πολέμου με ΜΔΣ η εξωτερική ΑΕΥ σχετίστηκε θετικά με τα συνολικά συμπτώματα της ΜΔΣ και τα συμπτώματα αποφυγής ειδικότερα.¹³

Η ΑΕΥ αξιολογείται με το Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Απόδοσης Ελέγχου Υγείας (Multidimensional Health Locus of Control, MHLC), που εμφανίζει διαφορές μεταξύ των χωρών και των ανθρώπων διαφορετικών πολιτισμικών υποβάθρων στους οποίους έχει χορηγηθεί.^{14,15} Σε κοινωνίες που υπερτερεί ένας πιο κοινοτικός τρόπος οργάνωσης με έμφαση στην ισότητα και τις ανθρώπινες σχέσεις εντός της κοινότητας (κολεκτιβισμός) και μειωμένος ατομικισμός εμφανίζεται ισχυρότερη εξωτερική ΑΕΥ.¹⁶ Σε σύγκριση με τους Ασιάτες, οι Ευρωπαίοι έχουν υψηλότερη εσωτερική ΑΕΥ.^{17,18} Οι νεαροί ενήλικοι στην Ανατολική Ευρώπη έχουν ισχυρότερη ΑΕΥ στην τύχη και τους ισχυρούς άλλους σε σύγκριση με τους δυτικοευρωπαίους ομολόγους τους.^{19,20} Έρευνα γηγενών και μεταναστών διαφόρων εθνικοτήτων στην Ολλανδία καταλήγει πως τα άτομα με ισχυρότερη εσωτερική ΑΕΥ ήταν λιγότερο πιθανό να υποφέρουν από κατάθλιψη.²¹ Οι συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας του MHLC με

την παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων ήταν πιο έντονες σε όλες τις μη δυτικές ομάδες. Επιπλέον, η απόδοση στην τύχη σχετιζόταν με συμπτώματα κατάθλιψης μόνο στις μη δυτικές ομάδες και, σε μικρότερο βαθμό, μεταξύ των γηγενών Ολλανδών.²¹ Η συσχέτιση της ΑΕΥ με την κατάθλιψη σε ομάδες εθνικών μειονοτήτων, μπορεί να εξηγήσει τις μεγάλες διαφορές που ανιχνεύονται στον επιπολασμό της κατάθλιψης στους εν λόγω πληθυσμούς μεταξύ των ερευνών, με την πολιτιστικά επηρεασμένη ΑΕΥ να αποτελεί παράγοντα ανθεκτικότητας ή ευαλωτότητας. Τέτοιες συγκρίσεις ωστόσο συχνά υπολείπονται μεθοδολογικά, καθώς τα δείγματα είναι σπανίως αντιπροσωπευτικά του συνόλου του πληθυσμού της αντίστοιχης χώρας.

Ο Calnan περιέγραψε το προφίλ της πλειοψηφίας αυτών που αποδίδουν ψηλά στην τύχη ως: γυναίκες, ηλικιωμένους, άτομα με χαμηλή επίσημη εκπαίδευση και εργαζόμενους σε χειρωνακτικές δουλειές.²² Ορισμένες δημογραφικές μεταβλητές όπως η ηλικία, η κοινωνική τάξη και το φύλο έχει αποδειχθεί ότι επίσης σχετίζονται με τις πεποιθήσεις για την υγεία.²² Η εθνική ταυτότητα και η θρησκευτικότητα έχει βρεθεί να επηρεάζουν τις βαθμολογίες του MHLC.^{16-18,22}

Ο πληθυσμός προσφύγων στην Ελλάδα

Από το 1989, η Ελλάδα δέχτηκε χιλιάδες οικονομικούς μετανάστες και πιο πρόσφατα, από το 2010, μετατράπηκε σε χώρα υποδοχής για πρόσφυγες κυρίως από χώρες σε πόλεμο.²³ Σε ελληνική μελέτη έχει παρατηρηθεί αυξημένος επιπολασμός των ψυχικών παθήσεων στους πρόσφυγες, έως και τέσσερις φορές μεγαλύτερος από αυτόν των γηγενών.²⁴ Παρά την ομοιότητα της έκθεσης στις αντιξοότητες που υπάρχει στον εν λόγω πληθυσμό υπάρχει ποικιλομορφία στην ποιότητα και την ένταση της εμφανιζόμενης ψυχοπαθολογίας.^{24,25} Η διαδικασία της μετανάστευσης συνεπάγεται αποχωρισμό από οικογένεια, έκθεση σε τραυματικά γεγονότα, απώλεια κοινωνικής ταυτότητας και κοινωνική διάκριση.²⁶ Η απώλεια του ελέγχου στην υγεία έχει αρνητικές ψυχολογικές επιπτώσεις²⁷ ενώ η υπερβολική εξωτερική ΑΕΥ έχει σχετιστεί με την ψυχοπαθολογία στις ΔΑ,³ την κατάθλιψη² και τη ΜΔΣ^{13,14} από την οποία κυρίως κινδυνεύουν οι πρόσφυγες, σε σύγκριση με τον γηγενή πληθυσμό.^{4,24,25}

Οι πρόσφυγες συχνά βιώνουν μια σειρά από σοβαρά τραύματα, όπως ο θάνατος μέλους της οικογένειας ή στενών φίλων, σωματική, συναισθηματική ή σεξουαλική κακοποίηση, συμμετοχή σε συρράξεις και ταυτόχρονα πρέπει να αντιμετωπίσουν τη φτώχεια, την εχθρικότητα και τον ρατσισμό τόσο κατά τη διάρκεια, όσο και μετά την εγκατάστασή τους στη χώρα υποδοχής τους.⁴

Ο επιπολασμός των ψυχικών διαταραχών στους πρόσφυγες εμφανίζει πολύ μεγάλη διακύμανση στις διαφορετικές μελέτες.⁴ Μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση εντόπισε τον επιπολασμό της κατάθλιψης να κυμαίνεται από 5% έως 44% σε ομάδες προσφύγων και μεταναστών στις διαφορετικές μελέτες, σε σύγκριση με το 8–12% στον γενικό πληθυσμό.²⁵ Όσον αφορά στις ΔΑ, ο επιπολασμός κυμαινόταν από 4% έως 40% σε σύγκριση με το αναφερόμενο 5% στον γενικό πληθυσμό.²⁵ Λιγότερες μελέτες αξιολόγησαν τον επιπολασμό των ψυχωτικών διαταραχών,²⁸ αλλά όπου αυτές οι τιμές ήταν διαθέσιμες ήταν υψηλότερες σε πρόσφυγες και μετανάστες από ό,τι στους πληθυσμούς υποδοχής.^{29,30}

Οι πρόσφυγες που ζουν σε μια χώρα υποδοχής για περισσότερα από πέντε χρόνια τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό κατάθλιψης και ΔΑ από τον πληθυσμό υποδοχής, συνήθως 20% ή μεγαλύτερο σε μακροχρόνιους πρόσφυγες. Ωστόσο, η διακύμανση είναι πολύ υψηλή (καταθλιπτικές διαταραχές: 2,3–80%, ΔΑ: 20,3–88%, ΜΔΣ: 4,4–86%).³⁰ Ο υψηλότερος επιπολασμός ψυχικών διαταραχών σε μακροχρόνιους πρόσφυγες έχει συσχετιστεί και με την έλλειψη κοινωνικής ένταξης και συγκεκριμένα με την ανεργία.^{30,31}

Η ΜΔΣ είναι η μόνη ψυχική διαταραχή για την οποία έχουν παρατηρηθεί ουσιαστικές και συνεπείς διαφορές σε συγκριτικό επιπολασμό (9–36% στους πρόσφυγες έναντι 1–2% στους πληθυσμούς υποδοχής).^{24,32,33} Η έκθεση σε αγχωτικά γεγονότα πριν από την αναχώρηση ή κατά τη διάρκεια του ταξιδιού και οι δυσκολίες εγκατάστασης και ένταξης στις χώρες υποδοχής σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά ψυχικών διαταραχών⁵ όπως διαπιστώθηκε και σε μελέτη μακροχρόνιων προσφύγων από την πρώην Γιουγκοσλαβία σε τρεις διαφορετικές χώρες (Γερμανία, Ιταλία και Ηνωμένο Βασίλειο).³⁴ Ωστόσο, ακόμη και αν όλοι αυτοί οι παράγοντες ληφθούν υπόψη και προσαρμοστούν στατιστικά, εξακολουθούν να υπάρχουν μεγάλες διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ των τριών χωρών.

Μία ακόμα ερμηνεία που έχει δοθεί για τα αυξημένα ποσοστά που παρατηρούνται διαχρονικά για τις ψυχικές διαταραχές των προσφύγων είναι μια διαδικασία επιλογής, με τους πρόσφυγες χωρίς ψυχικές διαταραχές να έχουν περισσότερες πιθανότητες να εγκαταλείψουν τη χώρα υποδοχής μετά από μια χρονική περίοδο, ενώ εκείνοι που εμφανίζουν ψυχικές διαταραχές να παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.^{30,35} Ωστόσο, έχει αναδειχθεί μια τάση σε πρόσφυγες που έφτασαν χωρίς ψυχικές διαταραχές να τις αναπτύσσουν με την πάροδο του χρόνου στη χώρα υποδοχής με τα διαθέσιμα στοιχεία να υποδηλώνουν μια συσχέτιση μεταξύ της κακής κοινωνικής ένταξης και της υψηλότερης πιθανότητας

εμφάνισης ψυχικής διαταραχής, αλλά οι σχέσεις αιτίας - αποτελέσματος παραμένουν ασαφείς.^{30,35}

Για τους παραπάνω λόγους, συνεξετάσαμε τα συμπτώματα και την απόδοση ελέγχου της ψυχικής υγείας σε μια περιγραφική συγχρονική μελέτη των προσφύγων που παρακολουθούνται σε εξωτερική βάση με υποθέσεις πως (1) η απόδοση ελέγχου της ψυχικής υγείας στον πληθυσμό που θα ελεγχθεί θα έχει στατιστικά σημαντικές διαφορές από την απόδοση ελέγχου της ψυχικής υγείας του ελληνικού πληθυσμού και πως (2) η απόδοση ελέγχου θα εμφανίζει συσχετίσεις με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας, όπως αυτή αποτυπώνεται από τα ψυχομετρικά εργαλεία.

Υλικό και Μέθοδος

Συμμετέχοντες και διαδικασία

Στην έρευνα συμμετείχαν 40 πρόσφυγες. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη.

Οι συμμετέχοντες παραπέμφθηκαν στο ψυχιατρικό ιατρείο λόγω κλινικά διαπιστωμένης ψυχοπαθολογίας από ψυχολόγους δομής. Για την αποφυγή της πιθανότητας μεροληψίας επιλογής εισήχθησαν στη μελέτη με τη χρονική σειρά κατά την οποία γινόταν η παραπομπή από τους ψυχολόγους. Στην πρώτη συνεδρία, έπειτα από τη λήψη ιστορικού χορηγήθηκε το MHLC, το Ερωτηματολόγιο Τραύματος του Harvard-5 (Harvard Trauma Questionnaire-5, HTQ5) και το Ερωτηματολόγιο για την Υγεία των Ασθενών (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9), στη γλώσσα εξέτασης του εκάστοτε συμμετέχοντα. Το HTQ5 και το PHQ-9 έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε πληθυσμούς που μιλάνε Αγγλικά, Φαρσί και Λινγκάλα.^{36–39} Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία του MHLC έχει ελεγχθεί τόσο στα Αγγλικά όσο και στα Φαρσί.^{40–42} Αυτές οι εκδοχές των εργαλείων χρησιμοποιήθηκαν και στην παρούσα μελέτη. Μόνο η μετάφραση του MHLC στα Λινγκάλα έγινε για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας και ο έλεγχος της ορθότητας της μετάφρασης έγινε με αντίστροφη μετάφραση,⁴³ από τα Αγγλικά στα Λινγκάλα και από τα Λινγκάλα πίσω στα Αγγλικά από διαφορετικούς μεταφραστές προκειμένου να ελεγχθεί η ταύτιση των αγγλικών κειμένων.

Ανάλογα με τις βαθμολογίες των εργαλείων οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε τρεις κατηγορίες διαγνώσεων: κατάθλιψη, ΜΔΣ, και συννοσηρότητα από τις δύο Διαταραχές.

Κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων ήταν: να βρίσκονται σε χρόνια ψυχοθεραπευτική παρέμβαση και να πάσχουν από διπολική διαταραχή ή ψύχωση. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

	N	%
Φύλο		
Γυναίκες	23	57,5
Άνδρες	17	42,5
Διάγνωση*		
Κατάθλιψη	12	30
Μετατραυματική διαταραχή στρες	4	10
Κατάθλιψη και Μετατραυματική διαταραχή στρες	24	60
Χώρα Καταγωγής		
Ακτή Ελεφαντοστού	1	2,5
Αφγανιστάν	9	22,5
Καμερούν	4	10
Κένυα	1	2,5
Κονγκό	17	42,5
Ιράν	3	7,5
Νιγηρία	1	2,5
Ουγκάντα	1	2,5
Σιέρα Λεόνε	2	5
Σομαλία	1	2,5
Γλώσσα		
Αγγλικά	11	27,5
Φαρσί	12	30
Λινγκάλα	17	42,5

*Η κατάθλιψη διαπιστώθηκε με το PHQ-9 και η μετατραυματική διαταραχή στρες με το HTQ-5

Ψυχομετρικά εργαλεία

1. Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Απόδοσης Ελέγχου Υγείας (MHLC)

Η απόδοση ελέγχου της ψυχικής υγείας αξιολογήθηκε με το Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Απόδοσης Ελέγχου Υγείας (MHLC) που προήλθε από το ερωτηματολόγιο των δύο πόλων (εσωτερικού και εξωτερικού) του Rotter. Η διάσταση της εξωτερικής απόδοσης διαχωρίστηκε στην τύχη και τους σημαντικούς άλλους ακολουθώντας τις υποδείξεις της Levenson ότι η εξωτερική απόδοση δεν είναι μονοδιάστατη έννοια.⁴⁰

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 18 λήμματα χωρισμένα σε τρεις υποκλίμακες: έξι για την αξιολόγηση της ΑΕΥ στον εαυτό, MHLC-self, που αντικατοπτρίζουν την πεποίθηση του ατόμου ότι η ψυχική του υγεία καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τις επιλογές και τη συμπεριφορά του, έξι για την αξιολόγηση της ΑΕΥ στους σημαντικούς άλλους, MHLC-s.other., που αναφέρονται

στην πεποίθηση ότι η ψυχική του υγεία καθορίζεται κυρίως από σημαντικούς άλλους ανθρώπους όπως είναι οι επαγγελματίες υγείας, η οικογένεια, οι φίλοι και έξι για την αξιολόγηση της ΑΕΥ στην τύχη, MHLC-luck, που αντιπροσωπεύουν την πεποίθηση ότι η ψυχική του υγεία καθορίζεται από τη μοίρα, τις συγκυρίες, τις ανώτερες δυνάμεις. Ο βαθμός συμφωνίας (ή διαφωνίας) με το κάθε λήμμα αξιολογείται με μια κλίμακα τύπου Likert (από 1=διαφωνώ απόλυτα έως 6=συμφωνώ απόλυτα).

2. Ερωτηματολόγιο Τραύματος του Harvard-5 (HTQ5)

Το HTQ5 ελέγχει σε 26 λήμματα στοιχεία της ΜΔΣ όπως αυτά προσδιορίζονται στο DSM-5 σε μια κλίμακα Likert¹⁻⁴ και έχει αποδεδειγμένη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση και τον προσδιορισμό της έντασης της ΜΔΣ.⁴³ Η οριακή τιμή για τη διάγνωση της πάθησης είναι το 2,5 και όσο υψηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο βαρύτερη θεωρείται η πάθηση.

3. Ερωτηματολόγιο για την Υγεία των Ασθενών (PHQ-9)

Το Ερωτηματολόγιο για την Υγεία των Ασθενών (PHQ-9) είναι ένα ερωτηματολόγιο 9 λημμάτων που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο (screening) της κατάθλιψης στην πρωτοβάθμια υγεία και σε άλλα ιατρικά περιβάλλοντα, που έχει αποδειχθεί επίσης χρήσιμο στην αναγνώριση της σοβαρότητας της κατάθλιψης.^{44,45} Βαθμολογεί καθένα από τα 9 κριτήρια κατά DSM-IV της κατάθλιψης από «0» (καθόλου) έως «3» (σχεδόν κάθε μέρα) και αξιολογείται ως φυσιολογικό (0-4), ήπια (5-9), μέτρια (10-14), μετρίως σοβαρή (15-19) και σοβαρή κατάθλιψη (20-27). Εμφανίζει βαθμό ευαισθησίας 88% για όλες τις μορφές κατάθλιψης (ήπια, μέτρια, σοβαρή) και βαθμό ειδικότητας 88% για τη σοβαρή κατάθλιψη.^{44,45}

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα κωδικοποιήθηκαν και η ανάλυση έγινε στην Python με τη βοήθεια των βιβλιοθηκών Pandas, Scipy και Pingouin. Όλες οι μεταβλητές αξιολογήθηκαν για να διασφαλιστεί ότι πληρούσαν τις προδιαγραφές για στατιστική αξιολόγηση.

Πραγματοποιήθηκαν Shapiro-Wilk Test και Anderson-Darling Test σε όλες τις ποσοτικές μεταβλητές ώστε να δειχθεί αν οι τιμές προέρχονται από κανονική κατανομή. Λόγω μη κανονικών κατανομών σε ορισμένες μεταβλητές και του μικρού δείγματος, επιλέχθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες όπως το Mann-Whitney U test.

Για τον υπολογισμό της ύπαρξης διαφορών στην απόδοση ελέγχου της υγείας υπολογίστηκε ο μέσος όρος της τιμής κάθε υποκλίμακας της απόδοσης ελέγχου στο δείγμα και συγκρίθηκε με τις τιμές του ελλαδικού χώρου με t-test. Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με βάση την τιμή $\alpha=0,05$. Η βαθμολογία του HTQ-5 αναλύθηκε

ως συνεχής μεταβλητή, σύμφωνα με την αριθμητική τιμή της βαθμολογίας του και οι συσχετίσεις με τις υπόλοιπες μεταβλητές αναλύθηκαν κατά Pearson. Η βαθμολογία του PHQ-9 ερμηνεύεται σε 5 διαγνωστικές ομάδες, από φυσιολογικό ως σοβαρή κατάθλιψη, οι οποίες όρισαν 5 διακριτές μεταβλητές που συγκρίθηκαν με τις υπόλοιπες κατά Spearman.

Για την ανάλυση των συσχετίσεων ως προς τη γλώσσα εξέτασης ελέγχθηκαν οι διασπορές των 3 κατηγοριών με Bartlett και Levene Test και πραγματοποιήθηκε ανάλυση Welch ANOVA και Games-Howell.⁴⁶

Αποτελέσματα

Το MHLC-self στο δείγμα εμφάνισε Cronbach's alpha (α)=0,78 είχε μέση τιμή 22,63 με τυπική απόκλιση 4,4, μικρότερη από αυτή του ελληνικού πληθυσμού που είναι 25 με τιμή p 0,0018. Το MHLC-s.oth., με α =0,86, είχε μέση τιμή 23,08 με τυπική απόκλιση 4,83, μεγαλύτερη στο δείγμα μας από ό,τι στον ελληνικό πληθυσμό που είναι 20 με τιμή p 0,003. Το MHLC-luck, με α =0,82 εμφάνισε μέση τιμή 22,28 με τυπική απόκλιση 5,46, μεγαλύτερη από τον ελληνικό πληθυσμό που είναι 15 με τιμή p 0,000. Το PHQ-9 στο δείγμα με α =0,77 εμφάνισε μέση τιμή 18,18 με τυπική απόκλιση 4,83. Το HTQ-5 στο δείγμα με α =0,89 εμφάνισε μέση τιμή 2,61 με τυπική απόκλιση 0,46.

Η ανάλυση κατά Spearman ανέδειξε αρνητική συσχέτιση της βαθμολογίας στο PHQ-9 με τη βαθμολογία στο MHLC-self. Επίσης ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στο PHQ-9 με τη βαθμολογία στο MHLC-luck (πίνακας 2).

Η ανάλυση κατά Pearson ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στο HTQ-5 με τη βαθμολογία στο MHLC-luck (πίνακας 2).

Δεν υπάρχουν διαφορές στις βαθμολογίες των PHQ-9, HTQ5 και MHLC μεταξύ των δύο φύλων, ανάλογα με την ήπειρο καταγωγής ή ανάλογα με τη γλώσσα εξέτασης. Δεν υπάρχουν διαφορές στις βαθμολογίες του MHLC μεταξύ δύο ομάδων διαγνώσεων, αυτών με ΜΔΣ και αυτών χωρίς, αλλά το μέγεθος του δείγματος εκτιμάται μικρό για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων (πίνακας 3,4).

Συζήτηση

Οι αρχικές μας υποθέσεις, πως η ΑΕΥ στον πληθυσμό που ελέγχθηκε θα έχει στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ΑΕΥ του ελληνικού πληθυσμού, και πως η ΑΕΥ θα εμφανίσει συσχετίσεις με την εμφάνιση της ψυχοπαθολογίας, όπως αυτή αποτυπώνεται από τα ψυχομετρικά εργαλεία, επιβεβαιώνονται. Η αρνητική συσχέτιση της έντασης της κατάθλιψης με την ΑΕΥ στον εαυτό έχει τεκμηριωθεί από άλλες μελέτες^{1,47} και επιβεβαιώθηκε και με την παρούσα. Θετικά συσχετίστηκε και η ένταση της κατάθλιψης με την ΑΕΥ στην τύχη. Σημαντική η θετική συσχέτιση της έντασης της συμπτωματολογίας της ΜΔΣ με την απόδοση ελέγχου της ψυχικής υγείας στην τύχη, στο δείγμα μας.

Η ΑΕΥ στην τύχη από το σύνολο του δείγματος εμφανίζει έντονη διαφορά από τον ελληνικό πληθυσμό. Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι ο πληθυσμός που ελέγχθηκε είχε διαπιστωμένη ψυχοπαθολογία καθώς και ένα ιστορικό μάθησης σε προσφυγικές συνθήκες, συνθήκες που αλλάζουν με τέτοια συχνότητα και ένταση που μπορεί να δημιουργήσουν την εικόνα πως τα γεγονότα της ζωής χαρακτηρίζονται από τυχαιότητα.²⁶ Δεν εξετάστηκε η θρησκευτικότητα κατά την παρούσα έρευνα. Οι ισχυροί πιστοί μπορεί να εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση να αποδίδουν τον έλεγχο σε ισχυρούς άλλους και στην τύχη από ό,τι οι λιγότερο θρησκευτικές ομάδες.^{18,21,22,47} Ο αναλφαβητισμός στα θέματα υγείας είναι άλλος ένας πιθανός παράγοντας που θα μπορούσε να έχει επιδράσει στην απόδοση ελέγχου της υγείας εξωτερικά.²²

Οι πρόσφυγες στην Ελλάδα διαφέρουν ως προς τα κοινωνικά τους χαρακτηριστικά, το υπόβαθρο, την εκπαίδευση, τα επαγγελματικά προσόντα και τις δεξιότητές τους, το κίνητρο να εγκαταλείψουν τη χώρα καταγωγής τους και την προθυμία τους να εγκατασταθούν στη χώρα υποδοχής βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα.⁴⁸ Επίσης, το πλαίσιο προσαρμογής στη χώρα υποδοχής και οι δυνατότητες ένταξης στη νέα κοινωνία ποικίλλουν.⁴⁸ Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τις ψυχικές διαταραχές και, ως εκ τούτου, να εξηγήσουν τις διαφορές που παρατηρούνται στον επιπολασμό των παθήσεων, αλλά δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία σε αυτόν τον τομέα.

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταξύ των ψυχολογικών μεταβλητών.

	MHLC self		MHLC s.oth.		MHLC luck	
	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p
PHQ-9*	-0,52	<0,001	0,06	0,695	0,39	0,014
HTQ-5**	-0,19	0,24	-0,16	0,317	0,38	0,017

*Στις συγκρίσεις της γραμμής χρησιμοποιήθηκε Spearman's rho, **Στις συγκρίσεις της γραμμής χρησιμοποιήθηκε Pearson's r

Πίνακας 3. Σύγκριση μεταξύ των δύο φύλων και των ηπειρών καταγωγής (Mann-Whitney U test).

	Γυναίκες (N=23)	Άνδρες (N=17)	U	p	Αφρική (N=28)	Ασία (N=12)	U	p
PHQ-9	18,6 (4,5)	17,53 (5)	176.00	0.60	17.43 (5.17)	19.91 (3.53)	211.50	0.20
HTQ-5	2,66 (0,5)	2,54 (0,5)	175.00	0.58	2.52 (0.47)	2.6 (0.46)	151.50	0.64
MHLC self	22,61 (4,7)	22,65 (4,4)	198.00	0.96	23.04 (4.19)	21.67 (5.18)	131.00	0.28
MHLC s.oth.	22,15 (4)	24,29 (5,7)	238.50	0.24	23.14 (4.66)	22.92 (5.43)	169.50	0.98
MHLC luck	21,64 (5)	23,00 (6,1)	226.50	0.40	21.29 (4.97)	24,58 (6,05)	218.00	0.14

Πίνακας 4. Ανάλυση διαφορών ως προς τη γλώσσα εξέτασης κατά Games-Howell.

			Μέση Διαφορά	Τυπικό Σφάλμα	Τιμές t	Προσαρμοσμένοι βαθμοί ελευθερίας	Games-Howell p
PHQ-9	Αγγλικά	Φαρσί	-4,64	2,20	-2.12	15.20	0.12
	Αγγλικά	Λιγκάλα	-3.55	2.14	-1.66	14.33	0.26
	Φαρσί	Λιγκάλα	1.09	1.36	0.80	24.60	0.69
HTQ5	Αγγλικά	Φαρσί	-0.24	0.21	-1.15	19.44	0.50
	Αγγλικά	Λιγκάλα	-0.43	0.18	-2.34	14.46	0.08
	Φαρσί	Λιγκάλα	-0.17	0.15	-1.23	18.62	0.45
MHLC-self	Αγγλικά	Φαρσί	1.97	2.03	0.97	20.98	0.70
	Αγγλικά	Λιγκάλα	0.99	1.69	0.59	19.46	0.22
	Φαρσί	Λιγκάλα	-0.98	1.78	-0.55	19.86	0.84
MHLC-s.oth.	Αγγλικά	Φαρσί	0.63	2.78	0.25	19.80	0.9
	Αγγλικά	Λιγκάλα	0.66	2.08	0.32	13.60	0.9
	Φαρσί	Λιγκάλα	0.03	1.76	0.02	16.90	0.9
MHLC-luck	Αγγλικά	Φαρσί	-2.77	2.57	-1.08	20.68	0.54
	Αγγλικά	Λιγκάλα	0.88	2.13	0.41	15.61	0.15
	Φαρσί	Λιγκάλα	3.64	20.01	1.81	18.03	0.19

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για την έλλειψη στοιχείων, ένας από τους οποίους είναι ότι αυτοί οι παράγοντες συχνά δεν έχουν αξιολογηθεί καλά στις μελέτες. Η ανεργία έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία τόσο με την κατάθλιψη στη χώρα υποδοχής σε πρόσφυγες και μετανάστες όσο και με εξωτερική απόδοση ελέγχου γενικότερα.^{20,29,30}

Η τρέχουσα γνώση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου δεν επιτρέπει ακριβή πρόβλεψη για τις ομάδες ατόμων και ακόμη λιγότερο για τα ίδια τα άτομα.³³ Περαιτέρω μελέτες και η χρήση μεγάλων συνόλων δεδομένων σε διάφορες χώρες και ομάδες μεταναστών μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό γενικών και ειδικών παραγόντων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη ψυχικών διαταραχών.³³

Το μέγεθος του δείγματος επιτρέπει περιορισμένες γενικεύσεις των ερευνητικών αποτελεσμάτων, αλλά μπορεί να αναδείξει συσχετίσεις ικανές να στηρίξουν περαιτέρω έρευνα. Επιπλέον, η χρήση αποκλειστικά ποσοτικών ερ-

γαλίων μέτρησης που έχουν αναπτυχθεί στη Δύση σε άτομα μη δυτικού πολιτισμού, όπως γίνεται στην παρούσα, σαν ερευνητικός περιορισμός έχει απασχολήσει τη βιβλιογραφία. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν τη δημιουργία μελετών σχεδιασμένων λαμβάνοντας υπόψη τις πολιτισμικές ιδιαιτερότητες του εκάστοτε πληθυσμού που ελέγχεται με την ταυτόχρονη χρήση ποιοτικών και ποσοτικών εργαλείων.^{49,50}

Η ψυχιατρική διάγνωση θεωρείται παράγοντας ευαλωτότητας ικανός να συνηγορήσει σε ευνοϊκότερη απάντηση στη διαδικασία αίτησης ασύλου, κάτι που μπορεί να οδηγεί τους εξεταζόμενους στα εξωτερικά ιατρεία να υπερτονίζουν στοιχεία της πάθησής τους. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για την παρούσα έχουν αξιολογηθεί ήδη από δύο ειδικούς ψυχικής υγείας, στην πρώτη συνεδρία μετά την είσοδό τους χορηγήθηκαν τα ψυχομετρικά εργαλεία και η διάγνωση εισόδου στη μελέτη έγινε με βάση αυτά. Συνέχισαν υπό παρακολούθηση κατά τη

διάρκεια της συγγραφής της, χωρίς απρόβλεπτες αλλαγές στην πορεία τους υπό τις διαγνώσεις τους.

Καταλήγοντας, η παρούσα έρευνα αναδεικνύει το MHLC ως ένα αξιολόγο και χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση των προσφύγων στην Ελλάδα που εμφανίζουν ψυχοπαθολογία, καθώς και των ασθενών με ΜΔΣ, ιδίως τώρα που μεταφράστηκε και στα Λινγκάλα. Το MHLC προτείνεται να χορηγείται στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης. Θα μπορούσε να αποτελεί ένα ακόμα εργαλείο στην αρχική αξιολόγηση, καθώς δείξαμε πως αυξημένη βαθμολογία στην MHLC-luck ή χαμηλή στην MHLC-self συνηγορεί υπέρ βαρύτερης ψυχολογικής επιβάρυνσης. Επίσης μπορεί να αξιοποιηθεί στον σχεδιασμό και την αξιολόγηση της θεραπευτικής παρέμβασης

καθώς έπειτα μιας επιτυχούς παρέμβασης μαζί με την ύφεση της συμπτωματολογίας αναμένεται αύξηση στη βαθμολογία της MHLC-self.^{7,9-13}

Η έρευνα στο μέλλον θα μπορούσε να ωφεληθεί με τη συν-αξιολόγηση της ΑΕΥ με τις πολιτιστικές μεταβλητές που μπορούν να την επηρεάζουν. Στους πρόσφυγες θα μπορούσαν να συνεκτιμηθούν τα χρόνια διαμονής στη χώρα και η κοινωνικο-οικονομική προσαρμογή τους και να αναζητηθούν συσχετίσεις αυτών τόσο με την ψυχοπαθολογία όσο και με την ΑΕΥ. Επίσης θα μπορούσαν να αποτυπωθούν οι αναμενόμενες μεταβολές^{7,9,10,11,12,13} που θα αναδειχθούν στον εν λόγω πληθυσμό κατόπιν της θεραπείας και της αντιμετώπισης των ψυχικών τους προβλημάτων.

Βιβλιογραφία

- Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr* 1966, 80:1-28, doi:10.1037/h0092976
- Benassi VA, Sweeney PD, Dufour CL. Is there a relation between locus of control orientation and depression? *J Abnorm Psychol* 1988, 97:357-367, doi: 10.1037/0021-843X.97.3.357
- Gallagher MW, Naragon-Gainey K, Brown TA. Perceived Control is a Transdiagnostic Predictor of Cognitive-Behavior Therapy Outcome for Anxiety Disorders. *Cognit Ther Res* 2014, 38:10-22, doi: 10.1007/s10608-013-9587-3
- Mental health promotion and mental health care in refugees and migrants. Technical guidance on refugee and migrant health*, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2018
- April KA, Dharani, B, Peters K. Impact of Locus of Control Expectancy on Level of Well-Being. *Rev Eur Stud* 2012, 4:124-137, doi: 10.5539/RES.V4N2P124
- Jacobs-Lawson JM, Waddell E, Webb AK. Predictors of Health Locus of Control in Older Adults. *Curr Psychol* 2011, 30:173-183, doi: 10.1007/s12144-011-9108-z
- Kasvikis Y, Mitsopoulou T, Alexiou E. Cognitive changes in health locus of control attributions after behavioral analysis in patients with panic disorder and/or agoraphobia. *Psychiatriki* 2022, doi: 10.22365/jpsych.2022.075
- Maier SF, Seligman MEP. Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychol Rev* 2016, 123:349-367, doi: 10.1037/rev0000033
- Emmelcamp PMG. *Phobic and obsessive-compulsive disorders: theory, research, and practice*. Plenum Press, New York, 1982
- Levenson, H. Multidimensional locus of control in psychiatric patients. *J Consult Clin Psychol* 1973, 41:397-404, doi: 10.1037/h0035357
- De las Cuevas C, Peñate W, Betancort M, Cabrera C. What Do Psychiatric Patients Believe Regarding Where Control Over Their Illness Lies? *J Nerv Ment Dis* 2015, 203:81-86, doi: 10.1097/NMD.0000000000000244
- Larsen SE, Fitzgerald LF. PTSD symptoms and sexual harassment: the role of attributions and perceived control. *J Interpers Violence* 2011, 26.13:2555-2567, doi: 10.1177/0886260510388284
- Smith NB, Sippel LM, Presseau C, Rozek D, Mota N, Gordon C et al. Locus of control in US combat veterans: Unique associations with posttraumatic stress disorder 5-factor model symptom clusters. *Psychiatry Res* 2018, 268:152-156, doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.015
- Luszczynska A, Schwarzer R. Multidimensional health locus of control: comments on the construct and its measurement. *J Health Psychol* 2005, 10.5:633-642, doi: 10.1177/1359105305055307
- Cheng C, Cheung SF, Chio JH, Chan MP. Cultural meaning of perceived control: a meta-analysis of locus of control and psychological symptoms across 18 cultural regions. *Psychol Bull* 2013, 139:152-188, doi: 10.1037/a0028596
- Hui, CC. Locus of control: A review of cross-cultural research. *Int J Intercult Relat* 1982, 6.3:301-323, doi: 10.1016/0147-1767(82)90036-0
- Wrightson KJ, Wardle J. Cultural variation in health locus of control. *Ethn Health* 1997, 2:13-20, doi: 10.1080/13557858.1997.9961811
- Naz MSG, Darooneh T, Salmani F, Badr FK, Ozgoli G. Relationship of Health Locus of Control with Breast Cancer Screening Belief of Iranian Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019, 20:699, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.699
- Steptoe A, Wardle J. Health behaviour, risk awareness and emotional well-being in students from Eastern Europe and Western Europe. *Soc Sci Med* 2001, 53:1621-1630, doi: 10.1016/S0277-9536(00)00446-9
- Bonetti D, Johnston M, Rodriguez-Marin J, Pastor M, Martin-Aragon M, Doherty E et al. Dimensions of perceived control: A factor analysis of three measures and an examination of their relation to activity level and mood in a student and cross-cultural patient sample. *Psychol Health* 2001, 16:655-674, doi: 10.1080/08870440108405865
- van Dijk TK, Dijkshoorn H, van Dijk A, Cremer S, Agyemang C. Multidimensional health locus of control and depressive symptoms in the multi-ethnic population of the Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013, 48:1931-1939, doi: 10.1007/s00127-013-0678-y
- Calnan M. The health locus of control: an empirical test. *Health Promot* 1988, 2:323-330, doi: 10.1093/heapro/2.4.323
- UNHCR Refugee Data Finder for years until 2021, UNHCR planning figures (COMPASS). Available from <https://reporting.unhcr.org/greece#toc-populations>
- Triantafyllou K, Othiti I, Xylouris G, Moulla V, Ntre V, Kovani P et al. Mental health and psychosocial factors in young refugees, immigrants, and Greeks: a retrospective study. *Psychiatriki* 2018, 29:231-239, doi: 10.22365/jpsych.2018.293.231
- Close C, Kouvonen A, Bosqui T, Patel K, O'Reilly D, Donnelly M. The mental health and wellbeing of first-generation migrants: a system-

- atic-narrative review of reviews. *Global Health* 2016, 12:1–13, doi: 10.1186/s12992-016-0187-3
26. Potochnick SR, Perreira KM. Depression and anxiety among first-generation immigrant Latino youth: key correlates and implications for future research. *J Nerv Ment Dis* 2010, 198:470–477, doi: 10.1097/NMD.0b013e3181e4ce24
 27. Virupaksha HG, Kumar A, Nirmala BP. Migration and mental health: An interface. *J Nat Sci Biol Med* 2014, 5:233–239, doi: 10.4103/0976-9668.136141
 28. Dapunt J, Kluge U, Heinz A. Risk of psychosis in refugees: a literature review. *Transl psychiatry* 2017, 7:e1149, doi: 10.1038/tp.2017.119
 29. Hollander AC, Dal H, Lewis G, Magnusson C, Kirkbride JB, Dalman C. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* 2016, 352:i1030, doi: 10.1136/bmj.i1030
 30. Bogic M, Njoku A, Priebe S. Long-term mental health of war-refugees: a systematic literature review. *BMC Int Health Hum Rights* 2015, 15:1–41, doi: 10.1186/s12914-015-0064-9
 31. Berg AO, Melle I, Rossberg JI, Room KL, Larsson S, Lagerberg TV et al. Perceived discrimination is associated with severity of positive and depression/anxiety symptoms in immigrants with psychosis: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011, 11:1–9, doi: 10.1186/1471-244X-11-77
 32. Fazel M, Wheeler J, Danesh J. Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: a systematic review. *Lancet* 2005, 365:1309–1314, doi: 10.1016/S0140-6736(05)61027-6
 33. Priebe S, Giacco D, El-Nagib R. *Public health aspects of mental health among migrants and refugees: a review of the evidence on mental health care for refugees, asylum seekers and irregular migrants in the WHO European Region*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2018
 34. Bogic M, Ajdukovic D, Bremner S, Franciskovic T, Galeazzi GM, Kucukalic A et al. Factors associated with mental disorders in long-settled war refugees: refugees from the former Yugoslavia in Germany, Italy and the UK. *Br J Psychiatry* 2012, 200:216–223, doi: 10.1192/bjp.bp.110.084764
 35. Kühne P, Rübler H. *Die Lebensverhältnisse der Flüchtlinge in Deutschland [The living conditions of refugees in Germany]*. Campus, Frankfurt, 2000
 36. Yotebieng KA, Fokong K, Yotebieng M. Depression, retention in care, and uptake of PMTCT service in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo: a prospective cohort. *AIDS Care* 2017, 29:285–289, doi: 10.1080/09540121.2016.1255708
 37. Dadfar M, Kalibatseva Z, Lester D. Reliability and validity of the Farsi version of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) with Iranian psychiatric outpatients. *Trends Psychiatry Psychother* 2018, 40:144–151, doi: 10.1590/2237-6089-2017-0116
 38. Berthold SM, Mollica RF, Silove D, Tay AK, Lavelle J, Lindert J. The HTQ-5: revision of the Harvard Trauma Questionnaire for measuring torture, trauma and DSM-5 PTSD symptoms in refugee populations. *Eur J Public Health* 2019, 29:468–474, doi: 10.1093/eurpub/cky256.
 39. Kleijn WC, Hovens JE, Rodenburg JJ. Posttraumatic stress symptoms in refugees: assessments with the Harvard Trauma Questionnaire and the Hopkins Symptom Checklist–25 in different languages. *Psychol Rep* 2001, 88:527–532, doi: 10.2466/pr0.2001.88.2.527
 40. Wallston KA, Strudler Wallston B, DeVellis R. Development of the multidimensional health locus of control (MHLC) scales. *Health Educ Monogr* 1978, 6:160–170, doi: 10.1177/109019817800600107
 41. Σταλίκας Α, Τριλίβα Σ, Ρούσση Π. *Τα ψυχομετρικά εργαλεία στην Ελλάδα. Μια συλλογή και παρουσίαση των ερωτηματολογίων, δοκιμασιών και καταλόγων καταγραφής χαρακτηριστικών στον ελληνικό χώρο*. Εκδόσεις Πεδίο, Αθήνα, 2012
 42. Moshki M, Ghofranipour F, Hajizadeh E, Azadfallah P. Validity and reliability of the multidimensional health locus of control scale for college students. *BMC Public Health* 2007, 7:295, doi: 10.1186/1471-2458-7-295
 43. Brislin RW. Back-Translation for Cross-Cultural Research. *J Cross Cult Psychol* 1970, 1:185–216, doi:10.1177/135910457000100301
 44. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001, 16:606–613, doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
 45. Levis B, Benedetti A, Thombs BD, DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ* 2019, 365:l1476, doi: 10.1136/bmj.l1476
 46. Delacre M, Lakens D, Leys C. Why Psychologists Should by Default Use Welch's t-test Instead of Student's t-test. *Int Rev Soc Psychol* 2017, 30:92–101, doi: 10.5334/irsp.82
 47. Hovenkamp-Hermelink JHM, Jeronimus BF, van der Veen DC, Spinhoven P, Penninx BWJH, Schoevers RA et al. Differential associations of locus of control with anxiety, depression and life-events: A five-wave, nine-year study to test stability and change. *J Affect Disord* 2019, 253:26–34, doi: 10.1016/j.jad.2019.04.005.
 48. Tsitselikis, K. Refugees in Greece: facing a Multifaceted labyrinth. *Int Migr* 2019, 57:158–175, doi: 10.1111/imig.12473
 49. Prince, M. Measurement validity in cross-cultural comparative research. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2008, 17:211–220, doi: 10.1017/S1121189X00001305
 50. Bartholomew, TT, Brown, JR. Mixed methods, culture, and psychology: A review of mixed methods in culture-specific psychological research. *Int Perspect Psychol: Res Pract Consult* 2012, 1:177, doi: 10.1037/A0029219

Research article

Mental health locus of control in refugees with clinically established psychopathology

Antonis Tsionis,¹ Dimitris Pantoglou,² Yiannis Kasvikis³

¹University Mental Health Research Institute Kostas Stefanis, Athens,

²Department of Mathematics, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki,

³Behavior Treatment Unit, Hellenic Center for Mental Health and Research, Athens, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 21 March 2022/Revised 4 July 2022/Published Online 11 November 2022

ABSTRACT

The present study attempts to examine the mental health locus of control (LOC) of refugees with clinically diagnosed psychopathology and to examine the possible association of LOC with the presentation of the psychopathology. LOC refers to the degree to which a person attributes what happens in their life to themselves or to external factors. It draws its theoretical background from Rotter's theory of social learning. External LOC has been linked to psychopathology in anxiety disorders (AD), depression and post-traumatic stress disorder (PTSD), of which migrants are primarily at risk in comparison to the indigenous population. This is a descriptive cross-sectional study. The study involved 40 refugees who were referred to the psychiatric office, by the psychologists of a non-governmental organization, due to clinically established psychopathology. In the first session, the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and the Harvard Trauma Questionnaire-5 (HTQ5) were administered, according to the score of which the psychologists' referral diagnoses were confirmed. To assess the LOC the Multidimensional Health Locus of Control Questionnaire (MHLC) was administered, which measures LOC in self, significant others, and luck. The questionnaires were administered in English, Farsi, and Lingala. We translated the MHLC questionnaire to Lingala for the needs of the present study and the validity of the translation was ensured using back-translation, from English to Lingala and from Lingala back to English by different translators to control the identification of the English texts. Refugees scored lower on self and higher on significant others and chance. Correlations between LOC and the presentation of psychopathology were sought. A negative correlation was found between the severity of depression and the score on self on the MHLC, a finding that has also been demonstrated in other studies. The intensity of depression was positively correlated with the score of MHLC on luck. There was also a positive correlation between the intensity of the symptoms of PTSD and the score of MHLC to luck, in our sample. The present study highlights the Multidimensional Health Locus of Control Questionnaire as a remarkable and useful tool in the assessment of refugees with psychopathology in Greece.

KEYWORDS: Mental health locus of control, refugees, depression, post-traumatic stress disorder

Ερευνητική εργασία

Ο ρόλος των ψυχολογικών παραμέτρων και των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών την ποιότητα ζωής των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση

Ανθή Αμασλίδου,¹ Ιωάννα Ιεροδιακόνου-Μπένου,² Χρήστος Μπακιρτζής,³
Ιωάννης Νικολαΐδης,³ Θεανώ Τάτση,³ Νικόλαος Γρηγοριάδης,³ Ιωάννης Νηματούδης²

¹Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο»,

²Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

³Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 23 Ιουνίου 2022/Αναθεωρήθηκε 21 Σεπτεμβρίου 2022/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 10 Φεβρουαρίου 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί μια χρόνια απομυελινωτική και εκφυλιστική νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με ποικίλη συμπτωματολογία και αβέβαιη πορεία. Η νόσος επηρεάζει πολλές πτυχές της καθημερινότητας και εφόσον αφήνει κάποιου βαθμού αναπηρία, μπορεί να επιβαρύνει και την ποιότητα ζωής των ασθενών τόσο σε ψυχικό όσο και σε σωματικό επίπεδο. Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να αναδείξει τους δημογραφικούς, κλινικούς και κυρίως ψυχολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη σχετιζόμενη με τη σωματική υγεία ποιότητα ζωής (ΣΣΥΠΖ). Το δείγμα μας αποτέλεσαν 90 άτομα βεβαίως διάγνωσης ΠΣ και χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια: MSQoL-54 για τη ΣΣΥΠΖ, DSQ-88 και LSI για την αξιολόγηση αμυντικών στυλ και μηχανισμών, BDI-II για την εκτίμηση της κατάθλιψης, STAI για την εκτίμηση του άγχους, SOC-29 για την αξιολόγηση της αίσθησης συνεκτικότητας και FES για την εκτίμηση του οικογενειακού περιβάλλοντος. Από τις συσχετίσεις της ΣΣΥΠΖ, σημαντικοί ψυχολογικοί παράγοντες που την επηρεάζουν αναδείχθηκαν το δυσπροσαρμοστικό αμυντικό στυλ, το στυλ της αυτοθυσίας, η αίσθηση της συνεκτικότητας, από τους μηχανισμούς άμυνας η μετάθεση και ο αντιδραστικός μηχανισμός, και τέλος, από το οικογενειακό περιβάλλον η εκφραστικότητα και η σύγκρουση. Παρόλα αυτά, κανένας από αυτούς τους παράγοντες δεν φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντικός κατά την πολλαπλή παλινδρόμηση. Από την πρώτη ανάλυση των αποτελεσμάτων αναδεικνύεται ο κυρίαρχος ρόλος της κατάθλιψης στην ΣΣΥΠΖ. Ακόμη, το γεγονός πως λαμβάνει κανείς επίδομα αναπηρίας, ο αριθμός των τέκνων, ο βαθμός αναπηρίας και η υποτροπή κατά το τρέχον έτος αποτελούν σημαντικούς επιβαρυντικούς παράγοντες στην ΣΣΥΠΖ. Τέλος, διενεργήθηκε ιεραρχική παλινδρόμηση (μετά από αφαίρεση της κατάθλιψης και της εργασιακής κατάστασης από την ανάλυση) όπου οι πιο σημαντικοί παράγοντες που βγήκαν στην επιφάνεια ήταν το επίπεδο της αναπηρίας, η αίσθηση της συνεκτικότητας και η υποτροπή κατά το τελευταίο έτος. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την υπόθεση πως οι ψυχολογικές παράμετροι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ΣΣΥΠΖ. Συνεπώς, θα ήταν χρήσιμη η αξιολόγηση όλων των ατόμων με ΠΣ από ειδικούς ψυχικής υγείας, όχι μόνο για την ανεύρεση πιθανής ψυχοπαθολογίας αλλά και για τη διερεύνηση των ψυχολογικών εκείνων παραμέτρων που διαμορφώνουν την ικανότητα προσαρμογής του ατόμου στη νόσο και τελικά τη ΣΣΥΠΖ. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να οργανωθούν εξατομικευμένες αλλά και ομαδικές παρεμβάσεις, ή και παρεμβάσεις στο επίπεδο της οικογένειας με στόχο τη βελτίωση της ΣΣΥΠΖ.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Πολλαπλή σκλήρυνση, ποιότητα ζωής, μηχανισμοί άμυνας, οικογενειακό περιβάλλον, κατάθλιψη.

Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με ποικίλη συμπτωματολογία και αβέβαιη πορεία.¹ Αποτελεί την πιο συχνή αιτία μη τραυματικής-φλεγμονώδους νόσου του ΚΝΣ κυρίως σε νεαρούς και μέσης ηλικίας ενήλικους και αφορά σε 2.800.000 πάσχοντες παγκοσμίως,² ενώ στην Ελλάδα υπολογίζονται αντίστοιχα 21.000 ασθενείς.³

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ποιότητα ζωής (ΠΖ) ορίζεται ως «η αντίληψη του ατόμου για τη θέση του στη ζωή, μέσα στα πλαίσια του πολιτισμικού-αξιακού συστήματος όπου ζει και σε συνάρτηση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του».⁴ Ο όρος Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (ΣΥΠΖ), περιγράφει την ΠΖ σε συνάρτηση με τα προβλήματα υγείας ενός ατόμου και διακρίνεται σε σχετιζόμενη με τη σωματική υγεία ποιότητα ζωής (ΣΣΥΠΖ) και σχετιζόμενη με την ψυχική υγεία ποιότητα ζωής (ΣΨΥΠΖ).⁵

Η ΠΣ επιδρά αρνητικά σε πολλές πτυχές της σωματικής και ψυχικής υγείας του ατόμου, με συνέπεια τη μείωση της ΣΥΠΖ του.⁶⁻⁸ Η ΣΥΠΖ φαίνεται πως μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες όπως είναι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά,^{6,8} τα στοιχεία της νόσου,⁹⁻¹² διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες (για παράδειγμα η κατάθλιψη και το άγχος),^{9,11,12} αλλά και η κοινωνική υποστήριξη.¹³

Καθώς η ΠΖ αντικατοπτρίζει σε έναν βαθμό και το επίπεδο προσαρμογής του ατόμου στις συνθήκες που βιώνει, θα πρέπει να αναζητήσουμε ανάμεσα στους παράγοντες που την επηρεάζουν και τους πιθανούς ψυχολογικούς προσαρμοστικούς μηχανισμούς. Ο ρόλος διαφόρων διαστάσεων της προσωπικότητας στη ΣΥΠΖ έχει ερευνηθεί αρκετά σε σχέση με την ΠΣ,¹⁴⁻¹⁷ όχι όμως και των αμυντικών μηχανισμών του Εγώ, παρότι έχει αναδειχθεί η σημαντικότητά τους σε διάφορες άλλες χρόνιες ασθένειες.¹⁸⁻²² Πρώτος ο Sigmund Freud εισήγαγε τον όρο «άμυνα»²³ στα τέλη του 1800. Σύμφωνα με τον Miller οι άμυνες αποτελούν «σχετικά σταθερές, ασυνείδητες τάσεις για επίλυση συγκρούσεων ανάμεσα σε εσωτερικευμένες αξίες και αντίθετες εξωτερικές απαιτήσεις που βιώνει το άτομο».²⁴

Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με τη Συστημική Θεωρία, κάθε πάθηση που εμφανίζεται μέσα στην οικογένεια θα πρέπει να ιδωθεί υπό το πρίσμα μιας δυσκολίας ανάμεσα στις σχέσεις των μελών της.²⁵ Καθώς η ζωή μέσα στην οικογένεια επιδρά στον τρόπο που το άτομο μαθαίνει να σχετίζεται με τις δυσκολίες, το οικογενειακό περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την πορεία των διάφορων παθήσεων.^{26,27}

Μια ακόμα σημαντική ψυχολογική παράμετρος, όσον αφορά στην προσαρμογή του ατόμου στις δυσκολίες, είναι η αίσθηση της συνεκτικότητας, όρος που εισήγαγε ο Antonovsky στα πλαίσια της θεωρίας της "salutogenesis" – προαγωγή υγείας.²⁸ Η θεωρία της salutogenesis, σε αντίθεση με το επικρατούν μοντέλο της παθογένεσης, αναζητά τα θετικά εκείνα στοιχεία στην προσωπικότητα και συμπεριφορά του ατόμου που συμβάλλουν στην καλή υγεία και την προσαρμογή στις δυσκολίες. Η αίσθηση της συνεκτικότητας αντανάκλα την ικανότητα του ατόμου να αντιμετωπίσει στρεσογόνες καταστάσεις.

Το ενδιαφέρον μας στην παρούσα εργασία εστιάζεται στη ΣΣΥΠΖ, σε μια προσπάθεια να μελετηθούν οι δημογραφικοί, κλινικοί και ψυχολογικοί παράγοντες που την επηρεάζουν. Η πιθανή σύνδεση της ΣΣΥΠΖ με τους μηχανισμούς άμυνας ή/και με τις οικογενειακές σχέσεις δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, κάτι που θα χρησίμευε στην ανίχνευση συγκεκριμένων αναγκών των ατόμων με ΠΣ και επομένως σε μια εστιασμένη προσπάθεια κάλυψής τους. Αυτό το κενό στη βιβλιογραφία επιδιώκει να καλύψει η μελέτη μας.

Υλικό και Μέθοδος

Συμμετέχοντες-Διαδικασία

Πραγματοποιήθηκε συγχρονική μελέτη παρατήρησης (observational, cross-sectional study) σε δείγμα 90 ασθενών πασχόντων από ΠΣ. Το δείγμα συλλέχθηκε από το κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, στη Β΄ Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, στο χρονικό διάστημα 2018–2021. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Διακήρυξης τους Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Οι συμμετέχοντες ήταν άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που προσήλθαν είτε για προγραμματισμένη εξέταση, στα πλαίσια της παρακολούθησης της νόσου, είτε για έγχυση θεραπευτικού παράγοντα. Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε αναλυτική περιγραφή του σκοπού της μελέτης και ακολούθως υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους σε αυτήν την έρευνα.

Για την ένταξη ασθενών στη μελέτη θα έπρεπε να υπάρχει διάγνωση ΠΣ, σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια (2017) McDonald,²⁹ ανεξαρτήτως βαρύτητας νόσου. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: ηλικία κάτω των 18 ετών, παρουσία έκδηλης γνωστικής έκπτωσης, πτωχή κατανόηση της ελληνικής γλώσσας, ασθενείς με μεγάλη κινητική ή άλλη αναπηρία που επηρέαζε την ικανότητά τους να συμμετάσχουν, ασθενείς υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικά, ασθενείς σε υποτροπή και τέλος ασθενείς που έπασχαν και από έτερη χρόνια νόσο.

Ερευνητικά εργαλεία

1. Ερωτηματολόγιο δημογραφικών χαρακτηριστικών και κλινικών παραγόντων της νόσου (φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, αριθμός τέκνων, εργασιακή κατάσταση, η διάρκεια της νόσου, η μορφή της νόσου και το γεγονός της ύπαρξης υποτροπής κατά το τελευταίο έτος).
2. Κλίμακα αναπηρίας EDSS (Expanded Disability Status Scale),³⁰ η οποία αξιολογήθηκε από τον θεράποντα νευρολόγο μετά από νευρολογική εξέταση. Έχει διαβάθμιση από 0 έως 10, όπου το 0 αντιστοιχεί σε απουσία κλινικών ευρημάτων και το 10 σε θάνατο λόγω ΠΣ.
3. Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ΠΖ για την ΠΣ, MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54).³¹ Είναι αυτοσυμπληρούμενο και αποτελείται από 54 ερωτήσεις, με διαβάθμιση Likert, οι οποίες αξιολογούν τη ΣΣΥΠΖ, και τη ΣΨΥΠΖ, αλλά και τη ΣΥΠΖ συνολικά. Η βαθμολόγηση γίνεται από 0 έως 100. Το ερωτηματολόγιο επέδειξε καλή αξιοπιστία και εσωτερική συνοχή με Cronbach's α 0,794 στη ΣΣΥΠΖ.
4. Ερωτηματολόγιο που ανιχνεύει αμυντικά στυλ DSQ-88 (Defense Style Questionnaire-88), ελληνική έκδοση.³² Είναι αυτοσυμπληρούμενο και αποτελείται από 88 ερωτήσεις, οι οποίες αφορούν σε 25 μηχανισμούς άμυνας³³ που τους κατατάσσει σε 4 αμυντικά προφίλ.³⁴ Η εσωτερική συνοχή για το προσαρμοστικό στυλ επέδειξε πολύ χαμηλή τιμή (Cronbach's α 0,457), ενώ για τα άλλα τρία στυλ κυμαίνεται από 0,705–0,844.
5. Ερωτηματολόγιο LSI (Life Style Index), ελληνική έκδοση.³⁵ Αποτελεί αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο, με 97 ερωτήσεις που απαντώνται με «ναι-όχι» και το οποίο καταλήγει σε 8 μηχανισμούς άμυνας (απώθηση, άρνηση, προβολή, διανοητικοποίηση, μετάθεση, παλινδρόμηση, υπεραναπλήρωση, αντιδραστικός σχηματισμός).³⁶ Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου είναι καλή, και η εσωτερική συνοχή εκτός από την άμυνα της διανοητικοποίησης που ήταν πολύ χαμηλή (Cronbach's α 0,44), στις υπόλοιπες κλίμακες ήταν από 0,6 έως 0,78.
6. Κλίμακα της αίσθησης της συνεκτικότητας SOC-29 (Sense of Coherence Scale), ελληνική έκδοση.³⁷ Είναι αυτοσυμπληρούμενο και αποτελείται από 29 ερωτήσεις τις οποίες το άτομο βαθμολογεί σε κλίμακα Likert από το 1 έως το 7. Όσο μεγαλύτερο είναι το σκορ τόσο μεγαλύτερη είναι και η αίσθηση συνεκτικότητας. Η κλίμακα έχει πολύ καλή αξιοπιστία και εσωτερική συνοχή Cronbach's α 0,910.
7. Κλίμακα Οικογενειακού Περιβάλλοντος FES-R form (Family Environment Scale), ελληνική έκδοση.³⁸ Αποτελεί αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο το οποίο περιλαμβάνει 90 ερωτήσεις οι οποίες απαντώ-

νται με «σωστό- λάθος», πάνω σε 10 πτυχές της οικογενειακής ζωής.²⁷ Η εσωτερική συνοχή Cronbach's α στις υποκατηγορίες κυμαίνεται από 0,67 έως 0,78.

8. Ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της κατάθλιψης BDI-II (Beck Depression Inventory-II), ελληνική έκδοση.³⁹ Αποτελεί αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο με 21 ερωτήσεις που αξιολογούνται από 0–3 σε κλίμακα Likert δίνοντας 4 απαντήσεις ως επιλογή. Τιμές πάνω από 19 αποτελούν ένδειξη κατάθλιψης. Διερευνά τόσο σωματικά όσο και συναισθηματικά και γνωστικά συμπτώματα. Έχει άριστη εσωτερική συνοχή, Cronbach's α 0,920.
9. Ερωτηματολόγιο για το άγχος STAI (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory), ελληνική έκδοση.⁴⁰ Το ερωτηματολόγιο είναι αυτοσυμπληρούμενο και αποτελείται από 40 ερωτήσεις, οι 20 από τις οποίες αφορούν στο καταστασιακό (State) και 20 το γενικευμένο (Trait) άγχος, σε μια κλίμακα αξιολόγησης Likert από 1–4. Όσο μεγαλύτερο είναι το σκορ τόσο πιο έντονη είναι και η παρουσία άγχους. Η εσωτερική συνοχή και στις δύο υποκατηγορίες είναι άριστη, Cronbach's α 0,92.

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας των αριθμό των συμμετεχόντων (N), τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήσαμε τις συχνότητες (v) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test. Η μονοδιάστατη ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson ή Spearman, t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή το Mann-Whitney test, ανάλυση διακύμανσης κατά έναν παράγοντα ή το Kruskal-Wallis test για να αναλύσουμε τη σχέση ανάμεσα στην εξαρτημένη μεταβλητή (την υποκατηγορία ΣΣΥΠΖ του ερωτηματολογίου MSQOL-54) και τους ποσοτικούς και ποιοτικούς δημογραφικούς κλινικούς και ψυχολογικούς δείκτες αντίστοιχα.

Όλοι οι δείκτες που παρουσιάζουν στη μονοδιάστατη ανάλυση p-value <0,05 συμπεριλήφθηκαν σε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο enter για να προσδιορίσουμε τους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για τη ΣΣΥΠΖ.

Όλες οι προϋποθέσεις για την πραγματοποίηση της γραμμικής παλινδρόμησης (ομοιογένεια, γραμμικότητα, κανονική κατανομή και ανεξαρτησία των υπολοίπων residuals του μοντέλου όπως επίσης και η συγγραμμικότητα των ανεξαρτητών μεταβλητών) ελέγχθηκαν.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS vr 21.00.⁴¹ Όλα τα τεστ είναι

διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή $p < 0,05$ καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς αλλά καταγράφηκαν και οι οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0,05 < p < 0,1$).

Αποτελέσματα

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείματός μας. Το δείγμα αποτελείτο σε ποσοστό 67,8% από γυναίκες, ποσοστό αντίστοιχο με αυτό της εμφάνισης της νόσου στα δύο φύλα.³ Όσον αφορά στο επίπεδο εκπαίδευσης και την εργασιακή κατάσταση το 46,7% του δείγματος ήταν απόφοιτοι Ανωτάτης Εκπαίδευσης, το 48,9% δήλωσαν άνεργοι και το 13,3% ότι λαμβάνουν επίδομα αναπηρίας. Ακόμη, το 58,9% του δείγματος ήταν έγγαμοι, ενώ διάμεσος του αριθμού παιδιών ήταν 1 παιδί.

Από τα χαρακτηριστικά της νόσου που αναζητήθηκαν, φάνηκε πως η μέση τιμή της διάρκειας νόσου ήταν περίπου τα 12 έτη, το 76,7% των συμμετεχόντων δεν είχε κάποια υποτροπή κατά το τελευταίο έτος, ενώ η μέση τιμή της κλίμακας EDSS ήταν 2,5 μονάδες.

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και ΣΣΥΠΖ

Στη ΣΣΥΠΖ, η μέση τιμή βρέθηκε 62,23 με τυπική απόκλιση $\pm 20,86$.

Οι συσχετίσεις του ερωτηματολογίου MSQoL-54, στον τομέα της ΣΣΥΠΖ, με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της ΣΣΥΠΖ βρέθηκαν με την ηλικία (αρνητική συσχέτιση, $p < 0,05$), την εργασιακή κατάσταση και πιο συγκεκριμένα με το να λαμβάνει κανείς επίδομα ασθενείας σε σχέση με το να εργάζεται ή το να είναι άνεργος ($p < 0,001$), και με τον αριθμό τέκνων (αρνητική συσχέτιση, $p < 0,001$).

Από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της ΣΣΥΠΖ βρέθηκαν με το γεγονός της υποτροπής κατά το τελευταίο έτος ($p < 0,05$) αλλά και την κλίμακα αναπηρίας EDSS (αρνητική συσχέτιση, $p < 0,001$).

Ψυχολογικές παράμετροι και ΣΣΥΠΖ

Οι συσχετίσεις της ΣΣΥΠΖ με τα ψυχομετρικά εργαλεία παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε θετική συσχέτιση ($p < 0,001$) της ΣΣΥΠΖ με την κλίμακα SOC ενώ αρνητικές ήταν οι συσχετίσεις με τις κλίμακες BDI-II ($p < 0,001$), STAI-State ($p = 0,001$) και STAI-Trait ($p < 0,001$).

Πίνακας 1. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	No (%)	MO \pm TA
Φύλο		
Γυναίκα	61 (67,8)	
Άνδρας	29 (32,2)	
Ηλικία		37,90 \pm 12,60
Αριθμός Τέκνων		1,0
Εκπαίδευση		
Δημοτικό	3 (3,3)	
Μέση Εκπαίδευση	28 (3,1)	
Ανώτερη Εκπαίδευση	10 (11,1)	
ΤΕΙ-ΑΕΙ	42 (46,7)	
Msc- Phd	7 (7,8)	
Οικογενειακή Κατάσταση		
Έγγαμος/η	53 (58,9)	
Άγαμος/η	31 (34,4)	
Διαζευγμένος/η	4 (4,4)	
Χήρος/α	2 (2,2)	
Εργασιακή κατάσταση		
Άνεργος/η	44 (48,9)	
Εργαζόμενος/η	34 (37,8)	
Δικαιούχος Επιδόματος	12 (13,3)	
Μορφή της Νόσου		
Διαλείπουσα	82 (91,1)	
Πρωτοπαθώς Προϊούσα	7 (7,8)	
Δευτεροπαθώς Προϊούσα	1 (1,1)	
Υποτροπή		
Ναι	21 (23,3)	
Όχι	69 (76,7)	
EDSS	2,5	
Χρόνια Νόσου		11,50 \pm 7,60

MO: Μέσος όρος, TA: Τυπική Απόκλιση, EDSS: Expanded Disability Status Scale

Από την κλίμακα DSQ, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση της ΣΣΥΠΖ με το δυσπροσαρμοστικό στυλ ($p < 0,005$) και το στυλ αυτοθυσίας ($p = 0,05$).

Από τους αμυντικούς μηχανισμούς, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση της ΣΣΥΠΖ με τον αντιδραστικό σχηματισμό ($p < 0,05$) και τη μετάθεση ($p < 0,05$).

Τέλος, από το FES βρέθηκε θετική συσχέτιση της ΣΣΥΠΖ με την εκφραστικότητα ($p = 0,01$) και αρνητική συσχέτιση με τη σύγκρουση ($p = 0,01$).

Πολυπαραγοντικές αναλύσεις

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε

Πίνακας 2. Συσχέτιση της ΣΣΥΠΖ με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

	ΜΟ	ΤΑ	SCC	p
Φύλο				
Γυναίκα	62,30	±20,94		NS
Άνδρας	62,08	±21,04		
Ηλικία			-0,247	0,019
Αριθμός Τέκνων			-0,393	<0,0005
Εκπαίδευση				
6-14 έτη	60,20	±22,21		NS
ΤΕΙ-ΑΕΙ	65,13	±17,86		
Msc- PhD	56,73	±29,32		
Οικογενειακή Κατάσταση				
Έγγαμος/η	60,11	±21,38		
Άγαμος/η, Διαζευγμένος/η Χήρος/α	65,26	±19,98		NS
Εργασιακή κατάσταση				
Άνεργος/η	63,78a	±20,14		
Εργαζόμενος/η	67,31a	±19,00		0,001
Δικαιούχος επιδόματος				
Υποτροπή				
Ναι	51,16	±23,98		0,002
Όχι	65,60	±18,73		
EDSS			-0,518	<0,0005
Χρόνια Νόσου			-0,194	NS

ΣΣΥΠΖ: σχετιζόμενη με την σωματική υγεία ποιότητα ζωής, SCC: Spearman's correlation-coefficient, NS: nonsignificant, μη στατιστικά σημαντικό, ΜΟ: Μέσος όρος, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση

τους ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στη ΣΣΥΠΖ. Αποκλείστηκε από την ανάλυση ο δείκτης STAI-Trait λόγω συγγραμμικότητας ανάμεσα στις μεταβλητές και λόγω της μικρής του συνεισφοράς στο μοντέλο ($R^2 < 0,5\%$).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης (πίνακας 4) καταδεικνύουν ότι οι παράγοντες που αναλύθηκαν στο μοντέλο ερμηνεύουν το 62% της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής (ΣΣΥΠΖ). Από αυτούς στατιστικά σημαντική επίδραση στη ΣΣΥΠΖ φάνηκε πως έχουν οι παράγοντες της κατάθλιψης ($p < 0,0005$, $R^2 = 28,1\%$), η εργασιακή κατάσταση ($p < 0,0005$, $R^2 = 15,1\%$), ο αριθμός των παιδιών ($p < 0,0005$, $R^2 = 8\%$), η βαρύτητα της αναπηρίας ($p = 0,006$, $R^2 = 4,2\%$), η παρουσία υποτροπής κατά το τελευταίο έτος ($p = 0,012$, $R^2 = 3,3\%$) και το παροδικό άγχος ($p = 0,042$, $R^2 = 2,0\%$).

Τέλος, διενεργήθηκε ιεραρχική παλινδρόμηση (stepwise model) χρησιμοποιώντας τους παράγοντες που βρέθηκαν να επηρεάζουν τη ΣΣΥΠΖ κατά την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Από την ανάλυση αφαιρέθηκε η κατάθλιψη (καθώς αφορά μόνο στο 1/3 των ασθενών) καθώς και η εργασιακή κατάσταση (καθώς επίδομα ε-

λάμβανε μόνο το 13,3%). Οι δείκτες που έχουν ουσιαστική συνεισφορά στη ΣΣΥΠΖ είναι το EDSS ($p < 0,0005$, $R^2 = 23,3\%$), η κλίμακα SOC ($p = 0,002$, $R^2 = 9,6\%$), η υποτροπή ($p = 0,025$, $R^2 = 4,2\%$) και λιγότερο το στυλ της αυτοθυσίας ($p = 0,064$, $R^2 = 2,5\%$) (πίνακας 5).

Συζήτηση

Η ΠΣ αποτελεί μια νόσο χρόνια που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη ζωή των ασθενών, οι οποίοι κατά την έναρξή της συχνά βρίσκονται στα πιο παραγωγικά τους χρόνια.¹ Η ΣΣΥΠΖ αποτελεί έναν δείκτη που μπορεί να αποτυπώσει τη δυσκολία που βιώνουν τα άτομα με ΠΣ στην καθημερινότητά τους, η οποία προέρχεται από τα σωματικά συμπτώματα της νόσου.

Ανάμεσα στους ερευνητές έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη σχέση της αίσθησης συνεκτικότητας και την ΠΖ των ατόμων με ΠΣ, όπου φαίνεται πως υπάρχει θετική συσχέτιση,^{17,42} όπως και στην παρούσα μελέτη. Η αίσθηση της συνεκτικότητας αποτελεί ένα μοντέλο που υποστηρίζει την προαγωγή υγείας μέσω της θέασης των δυσκολιών ως γεγονότα με νόημα, κατανοητά και αντιμετωπίσιμα.

Πίνακας 3. Ψυχολογικές παράμετροι, άγχος, κατάθλιψη και συσχέτιση με τη ΣΣΥΠΖ.

	ΣΣΥΠΖ			
	ΜΟ	ΤΑ	SCC	ρ
MSQOL-54				
ΣΣΥΠΖ	62,23	±20,86		
SOC	135	±26,84	0,387	<0,0005
BDI-II	11,46	±8,89	-0,520	<0,0005
STAI-State	42,41	±12,87	-0,345	0,001
STAI-Trait	42,36	±12,27	-0,368	<0,0005
DSQ-88				
Δυσπροσαρμοστικό στυλ	3,78	0,99	-0,305	0,003
Στυλ Διαστρέβλωσης εικόνας	3,69	1,12	-0,138	NS
Στυλ Αυτοθυσίας	4,9	9,2	-0,205	0,053
Προσαρμοστικό στυλ	5,55	1,25	0,006	NS
LSI				
Απώθηση	0,34	±0,19	-0,138	NS
Άρνηση	0,54	±0,19	0,114	NS
Προβολή	0,70	±0,22	0,032	NS
Παλινδρόμηση	0,32	±0,21	-0,191	NS
Αντιδραστικός σχηματισμός	0,38	±0,27	-0,213	0,044
Υπερναπλήρωση	0,39	±0,23	0,030	NS
Διανοητικοποίηση	0,53	±0,19	-0,068	NS
Μετάθεση	0,23	±0,17	-0,222	0,036
FES				
Συνοχή	6,54	±1,88	0,026	NS
Εκφραστικότητα	5,48	±1,97	0,261	0,013
Σύγκρουση	2,37	±1,98	-0,252	0,017
Ανεξαρτησία	6,32	±1,42	0,076	NS
Προσανατολισμός σε επιτεύγματα	5,57	±1,58	-0,007	NS
Πνευματικός προσανατολισμός	5,11	±1,96	-0,043	NS
Προσανατολισμός σε ψυχαγωγία	4,79	±2,31	-0,023	NS
Έμφαση στη θρησκεία-ηθική	4,21	±2,01	-0,179	NS
Οργάνωση	5,67	±1,83	0,131	NS
Έλεγχος	4,41	±1,82	0,004	NS

ΜΟ: Μέσος όρος, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση, SCC: Spearman's correlation-coefficient, NS: nonsignificant, μη στατιστικά σημαντικό, MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54, ΣΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με τη σωματική υγεία ποιότητα ζωής, SOC: Sense of Coherence, BDI-II: Beck Depression Inventory-II, STAI: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, DSQ-88: Defense Style Questionnaire, LSI: Life Style Index, FES: Family Environment Scale

Συνεπώς, όσο υψηλότερη τιμή έχει τόσο καλύτερη θα είναι και η ΠΖ.²⁸

Από τους μηχανισμούς άμυνας φαίνεται πως η μετάθεση και ο αντιδραστικός σχηματισμός έχουν αρνητική συσχέτιση με τη ΣΣΥΠΖ. Η μετάθεση σχετίζεται με την έκφραση του θυμού ως επιθετικότητα προς το περιβάλ-

λον ή τον εαυτό. Μια πιθανή εξήγηση για την αρνητική συσχέτιση με τη ΣΣΥΠΖ θα ήταν πως όσο περισσότερο δυσφορεί το άτομο με τη σωματική του ανικανότητα, τόσο χρησιμοποιεί το σώμα του φαντάζοντάς το υγιές ώστε να επιτεθεί. Ο αντιδραστικός σχηματισμός, σύμφωνα με το LSI, αφορά στην προβολή της εσωτερικής αίσθησης πως κανείς είναι κακός (άρα βρώμικος-μιαρός) έξω από

Πίνακας 4. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη ΣΣΥΠΖ.

	R ²	Κατηγορία αναφοράς	B	SE	Stan/zed B	p
Ηλικία	<0,5%	–	0,10	0,16	0,061	NS
Επάγγελμα (Δ. Επιδόματος)	15,1%	Εργαζόμενος	–16,88	4,92	–0,277	0,001
Υποτροπή (Ναι)	3,3%	Όχι	–9,57	4,11	–0,195	0,023
Αριθμός Παιδιών	8,0%	–	–6,13	1,91	–0,290	0,002
EDSS	4,2%	–	–3,15	1,16	–0,240	0,008
SOC	<0,5%	–	–0,04	0,09	–0,051	NS
BDI	28,1%	–	–0,77	0,25	–0,328	0,003
STAI-State	2,0%	–	–0,33	0,17	–0,205	0,054
DSQ-Δυσπροσαρμοστικό	<0,5%	–	0,05	0,07	0,072	NS
DSQ-Αυτοθυσία	<0,5%	–	–0,12	0,19	–0,054	NS
LSI-Αντιδραστικός Σχη/σμός	<0,5%	–	–4,13	6,21	–0,053	NS
LSI-Μετάθεση	<0,5%	–	0,19	11,51	0,002	NS
FES-Εκφραστικότητα	<0,5%	–	0,05	1,01	0,005	NS
FES-Σύγκρουση	<0,5%	–	–0,50	0,95	–0,047	NS

SE: τυπικό σφάλμα, NS: nonsignificant, μη στατιστικά σημαντικό, ΣΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με την σωματική υγεία ποιότητα ζωής, EDSS: Expanded Disability Status Scale, SOC: Sense of Coherence, BDI-II: Beck Depression Inventory-II, STAI: Spielberger State- Trait Anxiety Inventory, DSQ-88: Defense Style Questionnaire, LSI: Life Style Index, FES: Family Environment Scale

αυτόν, κάτι που εκφράζεται ως απέχθεια για καθετί βρώμικο. Έτσι, εάν η σωματική αναπηρία γίνεται αντιληπτή ως ότι το σώμα μου είναι κάτι μιανό, θα μπορούσε η πτωχή ΣΣΥΠΖ να σχετίζεται με αυτόν τον μηχανισμό άμυνας. Από αντίστοιχες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών προκύπτει πως σε κάθε ασθένεια αναδεικνύεται η συμμετοχή διαφορετικών μηχανισμών άμυνας.^{20,43–45}

Από τις οικογενειακές σχέσεις, η εκφραστικότητα επηρεάζει θετικά τη ΣΣΥΠΖ, ενώ η σύγκρουση αρνητικά. Δεν υπάρχει κάποια άλλη αντίστοιχη μελέτη στη βιβλιογραφία ώστε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα. Πιθανώς, η υγιής έκφραση συναισθημάτων και σκέψεων, σε αντίθεση με ένα συγκρουσιακό και εχθρικό οικογενειακό περιβάλλον, δημιουργεί μια καλύτερη αίσθηση εαυτού και εικόνας σώματος, με μικρότερη έκφραση ψυχοσωματικών ενοχλημάτων. Συνεπώς και η αντίληψη της ΠΖ μεταβάλλεται σε πιο θετική.

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε πως ουσιαστικά η κατάθλιψη είναι αυτή που παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στη ΣΣΥΠΖ, συνεπώς κατά την παρουσία της επισκιάζει την επιρροή των υπολοίπων ψυχολογικών παραγόντων.

Το ποσοστό της κατάθλιψης στην ΠΣ φτάνει στο 35% των ασθενών.⁴⁶ Γνωρίζουμε από τη βιβλιογραφία ότι η κατάθλιψη έχει κεντρικό ρόλο στη μείωση της ΠΖ,^{9,11,12,46–52} κάτι που επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη όσο αναφορά τη ΣΣΥΠΖ. Στην πραγματικότητα, η κατάθλιψη μοιράζεται αρκετά κοινά στοιχεία με την ΠΣ (κόπωση,

μειωμένη ενέργεια, σεξουαλικές διαταραχές) και συχνά είναι δύσκολη η διάκριση της αιτιολογίας τους. Επιπλέον, στα πλαίσια μιας καταθλιπτικής διάθεσης, όπου οι αρνητικές σκέψεις κυριαρχούν, είναι λογικό να γίνεται μια πιο αρνητική αξιολόγηση του ασθενούς για την υγεία του. Τέλος, υπάρχει και η άποψη πως η κατάθλιψη αποτελεί σύμπτωμα της ασθένειας, καθώς μπορεί να προκαλείται λόγω της αυτοάνοσης φλεγμονής εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος.⁴⁶

Επόμενος σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας είναι η λήψη επιδόματος αναπηρίας ως εισόδημα. Το επίδομα αναπηρίας χορηγείται στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που παρουσιάζουν ιδιαιτέρως αυξημένη σωματική αναπηρία, ενώ παράλληλα πρέπει να πληρούνται και κάποια κοινωνικοοικονομικά κριτήρια. Παρότι η επαγγελματική δραστηριότητα έχει τονιστεί ως θετικός παράγοντας στην ΠΖ,⁴ στη δική μας μελέτη δεν υπήρξε αντίστοιχο αποτέλεσμα. Ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τη ΣΣΥΠΖ (με αρνητικό τρόπο) είναι η λήψη επιδόματος αναπηρίας. Πιθανώς μια εξήγηση να είναι πως τα άτομα που κάνουν χρήση της συγκεκριμένης κρατικής παροχής, προέρχονται από χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα και με χειρότερη πρόσβαση στην περίθαλψη. Αυτό επηρεάζει αρνητικά τις αντιλήψεις για την υγεία και την εικόνα εαυτού, και πιθανώς οι ασθενείς να αξιολογούν ως χειρότερη την κατάσταση τους σε σύγκριση με τους θεράποντες ιατρούς τους που αξιολογούν την κλίμακα EDSS, ενώ ορισμένοι όντως έχουν υψηλό δείκτη αναπηρίας.

Πίνακας 5. Ιεραρχική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη ΣΣΥΠΖ.

		R ²	R ² change	B	SE	Standardized B	p
1ο βήμα	constant	23,3%		80,36	4,01		<0,0005
	EDSS		23,3%	-6,32	1,22	-0,48	<0,0005
2ο βήμα	constant	32,9%		44,75	10,79		<0,0005
	EDSS			-5,47	1,18	-0,42	<0,0005
	SOC		9,6%	0,25	0,07	0,32	0,001
3ο βήμα	constant	37,1%		50,78	10,80		<0,0005
	EDSS			-5,35	1,15	-0,41	<0,0005
	SOC			0,22	0,07	0,28	0,002
	Υποτροπή		4,2%	-10,25	4,28	-0,21	0,019
4ο βήμα	constant	39,6%		63,62	12,65		<0,0005
	EDSS			-5,25	1,13	-0,40	<0,0005
	SOC			0,22	0,07	0,29	0,002
	Υποτροπή			-9,67	4,23	-0,20	0,025
	DSQ-		2,5%	-0,36	0,19	-0,16	0,064

SE: τυπικό σφάλμα, ΣΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με την σωματική υγεία ποιότητα ζωής, EDSS: Expanded Disability Status Scale, SOC: Sense of Coherence, DSQ-88: Defense Style Questionnaire

Η αναπηρία, όπως αξιολογείται από την κλίμακα EDSS, επηρεάζει τη ΣΣΥΠΖ, αλλά όχι σε πολύ σημαντικό βαθμό όταν συνυπάρχει κατάθλιψη. Υπάρχουν αντίστοιχα ευρήματα σε άλλες μελέτες όπου η κατάθλιψη φαίνεται να έχει πιο σημαντικό αντίκτυπο στην ΠΖ από ότι η σωματική ανικανότητα.^{48,51}

Ο αριθμός των τέκνων επηρεάζει επίσης ανεξάρτητα και αρνητικά τη ΣΣΥΠΖ. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στη μεγαλύτερη σωματική κόπωση που συνοδεύει τη φροντίδα των παιδιών και κατ' επέκταση του νοικοκυριού. Δεν υπάρχει άλλη αντίστοιχη αναφορά στη βιβλιογραφία.

Το γεγονός της παρουσίας υποτροπής κατά το τελευταίο έτος, φαίνεται πως επηρεάζει αρνητικά τη ΣΣΥΠΖ, κάτι που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία.^{10,52} Παρότι μετά από μια ώση μπορεί κανείς να επιστρέψει στην προηγούμενη σωματική του κατάσταση, αυτό μπορεί να πάρει αρκετό καιρό, οπότε η σωματική δυσκολία ίσως επιμένει και επιβαρύνει τη λειτουργικότητα, με αποτέλεσμα τη μείωση της ΣΣΥΠΖ.

Τέλος, αρνητική συσχέτιση φάνηκε μεταξύ της ΣΣΥΠΖ και της κλίμακας STAI- State. Το άγχος επηρεάζει αρνητικά την ΠΖ των ατόμων με ΠΣ^{12,48} αλλά η συσχέτιση με το παροδικό άγχος ίσως εξηγείται με το ότι οι συμμετέχοντες που αισθάνονταν περισσότερο άγχος κατά τη στιγμή της συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων, αξιολόγησαν τη ΣΣΥΠΖ πιο χαμηλά λόγω επηρεασμένης κρίσης.

Μετά την αφαίρεση της κατάθλιψης και της εργασιακής κατάστασης από το στατιστικό μοντέλο (καθώς αφορούν σε μικρό ποσοστό του δείγματός μας, αλλά και συνολικά των ασθενών με ΠΣ), αναδεικνύεται ως πιο σημαντικός ο ρόλος της αναπηρίας, έπεται η αίσθηση συνεκτικότητας και ακολουθεί η παρουσία υποτροπής κατά το τρέχον έτος.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάσαμε, κρίνεται αναγκαία η ένταξη της ψυχολογικής εκτίμησης των ατόμων με ΠΣ στην καθημερινή πρακτική, όχι μόνο για την αξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας, αλλά και για την αναζήτηση του «ψυχολογικού προφίλ» κάθε ατόμου. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να γίνουν περισσότερο κατανοητοί οι παράγοντες που επηρεάζουν τη ΣΣΥΠΖ και να διαμορφωθούν ανάλογες, εξατομικευμένες ή ομαδικές παρεμβάσεις, αλλά και σε επίπεδο οικογένειας, με στόχο τη βελτίωσή της. Εξάλλου διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει τον θετικό ρόλο της ψυχοθεραπείας στην ΠΖ των ατόμων με ΠΣ.⁵³

Ένας σημαντικός περιορισμός στην παρούσα μελέτη είναι το γεγονός πως διενεργήθηκε κατά το διάστημα 2018–2021 όπου προέκυψε η πανδημία του Covid-19, μια συνθήκη ιδιαίτερα καινούρια, απρόβλεπτη και στρεσογόνα. Ως αποτέλεσμα της δυσχέρειας πρόσβασης στην υγεία κατά αυτήν την περίοδο, είναι πολύ πιθανό η πανδημία να επέδρασε αρνητικά στη σωματική και ψυχική υγεία των ατόμων, και τελικά στη ΣΣΥΠΖ τους. Ακόμη, η ψυχολογική επιβάρυνση που προέκυψε από την ιδιαί-

τερη αυτή περίοδο πιθανώς να επηρέασε και τις υπό μελέτη ψυχολογικές παραμέτρους.

Ένας επιπλέον περιορισμός είναι το μικρό δείγμα. Κρίνεται αναγκαία η διενέργεια της έρευνας σε μεγαλύτερη κλίμακα ώστε να μπορούν να γενικευθούν τα αποτελέσματα. Επίσης, δεν διενεργήθηκε ανάλυση σχετικά με τις διαφορές των δύο φύλων στη ΣΣΥΠΖ. Τέλος, η διενέργεια της έρευνας μέσω χρήσης αυτοσυμπληρούμενων ερωτη-

ματολογίων θέτει ζητήματα αξιοπιστίας. Καθώς η ψυχιατρική- ψυχολογική εκτίμηση από ειδικό ψυχικής υγείας είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος να λάβει κανείς πιο αξιόπιστα δεδομένα, πιθανώς η χρήση των ερωτηματολογίων να αλλοίωσε ως έναν βαθμό τα αποτελέσματα. Τέλος, εφόσον οι μηχανισμοί άμυνας αποτελούν ασυνείδητους μηχανισμούς, μπορεί να μην επιτεύχθηκε η ανάδυσή τους κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

Βιβλιογραφία

- Weissert R. The Immune Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013, 8:857–866, doi: 10.1007/s11481-013-9467-3
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA et al. Rising Prevalence of Multiple Sclerosis Worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020, 11:13, doi: 10.1177/1352458520970841
- Bakirtzis C, Grigoriadou H, Boziki KM, Kesidou E, Sifias S, Moysiadis T et al. The Administrative Prevalence of Multiple Sclerosis in Greece on the Basis of a Nationwide Prescription Database. *Front Neurol* 2020, 11:1012, doi: 10.3389/fneur.2020.01012
- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the Health Organization. *Soc Sci Med* 1995, 41:1403–1409, doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-k
- World Health Organization. Health Promotion Glossary. (Electronic Version). Geneva, Switzerland, 1998
- Pashazadeh KF, Hoseinipalangi Z, Ahmadi N, Hosseinifard H, Dehnad A, Sadat HB et al. Global, Regional and National Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: a Global Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020, 22:604, doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002604
- Amtmann D, Bamer AM, Kim J, Chung H, Salem R. People with Multiple Sclerosis Report Significantly Worse Symptoms and Health Related Quality of life than the US General Population as Measured by PROMIS and NeuroQoL Outcome Measures. *Disabil Health J* 2018, 11:99–107, doi: 10.1016/j.dhjo.2017.04.008
- Brola W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D et al. Self-reported Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: Preliminary Results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adher* 2016, 26:1647–1656, doi: 10.2147/PPA.S109520
- Tepavcevic DK, Pekmezovic T, Stojisavljevic N, Kostic J, Basuroski ID, Mesaros S et al. Change in Quality of Life and Predictors of Change Among Patients with Multiple Sclerosis: a Prospective Cohort Study. *Qual Life Res* 2014, 23:1027–1037, doi: 10.1007/s11136-013-0535-1
- Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a Multiple Sclerosis Relapse: the Patient's Perspective. *Patient* 2012, 5:57–69, doi: 10.2165/11592160-000000000-00000
- Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S et al. CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Health-related Quality of Life in Multiple Sclerosis: Direct and Indirect Effects of Comorbidity. *Neurology* 2016, 12:1417–1424, doi: 10.1212/WNL.0000000000002564
- Hanna M, Strober LB. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, Consequences, and Differential Impact on Well-being and Quality of Life. *Mult Scler Relat Disord* 2020, 44:102261, doi: 10.1016/j.msard.2020.102261
- Kotan VO, Kotan Z, Aydin B, Taşkapılıoğlu Ö, Alkan B, Özkaya G et al. The Relationship between Psychopathology, Psychosocial Adjustment, Social Support and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Eur Res J* 2019, 5:20–28, doi: 10.18621/eurj.382894
- Krstic D, Krstic Z D, Stojanovic Z, Kolundzija K, Stojkovic M, Dincic E. The Influence of Personality Traits and Coping Strategies on the Quality of Life of Patients with Relapsing-remitting Type of Multiple Sclerosis. *Vojnosanit Pregl* 2021, 78:805–810, doi: 10.2298/VSP190502132K
- Kolahkaj B, Zargar F, Majdinasab N. The Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) Therapy on Quality of Life in Women with Multiple Sclerosis, Ahvaz, Iran. *J Caring Sc* 2018, 1:213–217, doi: 10.15171/jcs.2019.030
- Brajković L, Bras M, Milunović V, Busic I, Boban M, Loncar Z et al. The Connection between Coping Mechanisms, Depression, Anxiety and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Coll Antropol* 2009, 33:135–140, PMID: 20120530
- Broersma F, Oeseburg B, Dijkstra J, Wynia K. The Impact of Self-perceived Limitations, Stigma and Sense of Coherence on Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: Results of a Cross-sectional Study. *Clin Rehab* 2018, 32:536–545, doi: 10.1177/0269215517730670
- Albuquerque SC, Carvalho ER, Lopes RS, Marques HS, Macêdo DS, Pereira ED et al. Ego Defense Mechanisms in COPD: Impact on Health-related Quality of Life and Dyspnoea Severity. *Qual Life Res* 2011, 20:1401–1410, doi: 10.1007/s11136-011-9884-9
- Hyphantis TN, Tsifetaki N, Siafaka V, Voulgari PV, Pappa C, Bai M et al. The Impact of Psychological Functioning upon Systemic Sclerosis Patients' Quality of Life. *Semin Arthritis Rheum* 2007, 37:81–92, doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.008
- Papadimitriou I. *Psychiatric manifestations and personality traits related to the quality of life and the outcome in cancer of unknown primary site*. [dissertation]. University of Ioannina, Ioannina, 2017 (in Greek), doi: 10.12681/eadd/44352
- Hyphantis T, Almyroudi A, Paika V, Degner LF, Carvalho AF, Pavlidis N. Anxiety, Depression and Defense Mechanisms Associated with Treatment Decisional Preferences and Quality of Life in Non-metastatic Breast Cancer: a 1-year Prospective Study. *Psychooncology* 2013, 22:2470–77, doi: 10.1002/pon.3308
- Goulia P, Voulgari PV, Tsifetaki N, Drosos AA, Hyphantis T. Comparison of Health-related Quality of Life and Associated Psychological Factors between Younger and Older Patients with Established Rheumatic Disorders. *Aging Ment Health* 2010, 14:819–827, doi: 10.1080/13607861003781809
- Freud S. The Neuro-psychoses of Defence. In: Early Psycho-Analytic Publications (ed) *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. Volume III (1893–1899). Hogarth Press, London, 1986
- Miller DR, Swanson GE. *Inner Conflict and Defense*. Holt, New York, 1960

25. Jackson DD. The Question of Family Homeostasis. *Psychiat Quart* 1957, 31:79–90, PMID: 13485227
26. Marks SF, Millard RW. Nursing Assessment of Positive Adjustment for Individuals with Multiple Sclerosis. *Rehabil Nurs* 1990, 15:147–151, doi: 10.1002/j.2048-7940.1990.tb01458.x
27. Moos RH, Moos BS. *Family Environment Scale manual*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1994
28. Antonovsky A. The Life Cycle, Mental Health and the Sense of Coherence. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1985, 22:273–280, PMID: 3836223
29. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol* 2018, 17:162–173, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
30. Kurtzke JF. Historical and Clinical Perspectives of the Expanded Disability Status Scale. *Neuroepidemiology* 2008, 31:1–9, doi: 10.1159/000136645
31. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A Health-related Quality of Life Measure for Multiple Sclerosis. *Qual Life Res* 1995, 43:187–206, doi: 10.1007/BF02260859
32. Hyphantis T. The Greek Version of the Defense Style Questionnaire: Psychometric Properties in Three Different Samples. *Compr Psychiatry* 2010, 51:618–629, doi: 10.1016/j.comppsy.2010.03.005
33. Hyphantis T, Goulia P, Floros GD, Iconomou G, Pappas AI, Karaivazoglou K et al. Assessing Ego Defense Mechanisms by Questionnaire: Psychometric Properties and Psychopathological Correlates of the Greek Version of the Plutchik's Life Style Index. *J Pers Assess* 2011, 93:605–617, doi: 10.1080/00223891.2011.608759
34. Vaillant GE. Theoretical Hierarchy of Adaptive Ego Mechanisms: a 30-Year Follow-up of 30 Men Selected for Psychological Health. *Arch Gen Psychiatry* 1971, 24:107–118, doi: 10.1001/archpsyc.1971.01750080011003
35. Bond M, Gardner ST, Christian J, Sigal JJ. Empirical Study of Self-rated Defense Styles. *Arch Gen Psychiatry* 1983, 40:333–338, doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790030103013
36. Plutchik R, Conte HR. Measuring Emotions and their Derivatives: Personality Traits, Ego Defenses and Coping Styles. In: Wetzler A, Katz B (eds) *Contemporary approaches to psychological assessment*. Brunner-Mazel, New York, 1989
37. Karalis I, Langius A, Tsirogianni M, Faresjö T, Nettelbladt P, Lionis C. The Translation-Validation of the Sense of Coherence Scale into Greek and its Use in Primary Health Care. *Arch Hellen Med* 2004, 21:195–203
38. Bozana-Matsa A. *The Drug Addict's Family of Origin Internal Dynamics: Features Relationships*. (dissertation). University of Ioannina, Ioannina, 1998 (in Greek)
39. Giannakou M, Roussi P, Kosmides ME, Kiosseoglou G, Adamopoulou A, Garyfallos G. Adaptation of the Beck Depression Inventory-II to Greek Population. *Hellen J Psychol* 2013, 10:120–146
40. Fountoulakis KN, Papadopoulou M, Kleanthous S, Papadopoulou A, Bizeli V, Nimatoudis I et al. Reliability and Psychometric Properties of the Greek Translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: Preliminary Data. *Ann Gen Psychiatry* 2006, 31:2, doi: 10.1186/1744-859X-5-2
41. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 21.0. IBM Corp, Armonk, 2012
42. Ebrahimi Meymand HA, Askarizadeh G, Bagheri M, Arabnejad M. The Role of Spiritual Intelligence, Sense of Coherence, and Cognitive Flexibility as Internal Resources in Predicting Perceived Stress in Patients with Multiple Sclerosis. *Horizon Med Sci* 2020, 27:114–129, doi: 10.32598/hms.27.1.2986.2
43. Siarava E. *Psychiatric Manifestations in Epilepsy*. (dissertation) University of Ioannina, Ioannina, 2020 doi: 10.12681/eadd/48141 (in Greek)
44. Hyphantis T, Almyroudi A, Paika V, Degner LF, Carvalho AF, Pavlidis N. Anxiety, Depression and Defense Mechanisms Associated with Treatment Decisional Preferences and Quality of Life in Non-Metastatic Breast Cancer: a 1-year Prospective Study. *Psychooncology* 2013, 22:2470–2477, doi: 10.1002/pon.3308
45. Paika V, Almyroudi A, Tomenson B, Creed F, Kamplatsas EO, Siafaka V et al. Personality Variables are Associated with Colorectal Cancer Patients' Quality of Life Independent of Psychological Distress and Disease Severity. *Psychooncology* 2010, 19:273–282, doi: 10.1002/pon.1563
46. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J et al. Prevalence of Depression and Anxiety in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurol Sci* 2017, 371:331–341, doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067
47. Fernández-Jiménez E, Arnett PA. Impact of Neurological Impairment, Depression, Cognitive Function and Coping on Quality of Life of People with Multiple Sclerosis: A Relative Importance Analysis. *Mult Scler* 2015, 21:1468–1472, doi: 10.1177/1352458514562439
48. Fruehwald S, Loeffler-Statka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. Depression and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001, 104:257–261, doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.00022.x
49. Yamout B, Issa Z, Herlopian A, El Bejjani M, Khalifa A, Ghadieh AS et al. Predictors of Quality of Life Among Multiple Sclerosis Patients: a Comprehensive Analysis. *Eur J Neurol* 2013, 20:756–764, doi: 10.1111/ene.12046
50. Krokavcova M, Nagyovac I, Rosenberger J, Gave-lova M, Middel B, Gdovinova Z et al. Employment Status and Perceived Health Status in Younger and Older people with Multiple Sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2012, 35:40–47, doi: 10.1097/MRR.0b013e32834e6520
51. Papuc E, Stelmasiak Z. Factors Predicting Quality of Life in a Group of Polish Subjects with Multiple Sclerosis: Accounting for Functional State, Socio-Demographic and Clinical Factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2012, 114:341–346, doi: 10.1016/j.clineuro.2011.11.012
52. Healy BC, Degano IR, Schreck A, Rintell D, Weiner H, Chitnis T et al. The Impact of a Recent Relapse on Patient-Reported Outcomes in Subjects with Multiple Sclerosis. *Qual Life Res* 2012, 21:1677–1684, doi: 10.1007/s11136-011-0108-0
53. Sesel AL, Sharpe L, Naismith SL. Efficacy of Psychosocial Interventions for People with Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Specific Treatment Effects. *Psychother Psychosom* 2018, 87:105–111, doi: 10.1159/000486806

Research article

The role of clinical, demographic and psychological characteristics of people with multiple sclerosis in their physical health related quality of life

Anthi Amaslidou,¹ Ioanna Ierodiakonou-Benou,² Christos Bakirtzis,³ Ioannis Nikolaidis,³ Theano Tatsi,³ Nikolaos Grigoriadis,³ Ioannis Nimatoudis²

¹Theagenio Oncological Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki,

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

³Multiple Sclerosis Center, 2nd Department of Neurology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 23 June 2022/Revised 21 September 2022/Published Online 10 February 2023

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system, with a variety of symptoms and uncertain course. It affects multiple facets of everyday life and since it results to some degree of disability, MS may cause deterioration of quality of life, both in mental and physical health. In this study, we investigated the role of demographic, clinical and, mostly, personal and psychological factors related to physical health quality of life (PHQOL). Our sample consisted of 90 patients with definite MS and the instruments used were: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 for PHQOL, Defense Style Questionnaire-88 and Life Style Index for the assessment of defense styles and mechanisms, Beck Depression Inventory-II for depression, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory for anxiety, Sense of Coherence Scale-29 as a measure of sense of coherence and Family Environment Scale for family relations. Important personality factors affecting PHQOL were the maladaptive and the self-sacrificing defense styles, the defense mechanisms of displacement and reaction formation, sense of coherence, while from the family environment, conflict affected PHQOL negatively and expressiveness positively. However, in the regression analysis none of these factors were found to be important. Multiple regression analysis showed the major impact of depression in PHQOL (negative correlation). Moreover, the fact that a person receives disability allowance, the number of the children, disability status and the event of a relapse in the current year, were also important negative factors for PHQOL. After a step-wise analysis, in which BDI and employment status were excluded, the most important variables were disability status, sense of coherence, and relapse during the past year. This study confirms the hypothesis that psychological parameters play an important role in PHQOL and highlights the importance of the assessment of every patient with MS by mental health professionals, as a routine. Not only psychiatric symptoms but also psychological parameters should be searched out in order to determine in which way each individual adjusts to the illness, thus impacting his PHQOL. As a result, targeted interventions, in personal or group level, or even in the family may enhance their quality of life.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, quality of life, defense mechanisms, family environment, depression.

Ερευνητική εργασία

Αξιολόγηση της επίδρασης της επαναγγείωσης στη συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα της ζωής ασθενών με στένωση καρωτίδας

Χρίστος Χ. Λιάπης,¹⁻³ Δέσποινα Περρέα,⁴ Μαρία Τζινιέρη-Κοκκώση,⁵ Φωτεινή Χριστίδη,⁶ Ιωάννης Ζαλώνης,⁶ Χρήστος Δ. Λιάπης⁷

¹Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Αθήνα,

²Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

³Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας, Αθήνα,

⁴Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα,

⁵Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

⁶Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Αιγινήτειου Νοσοκομείου, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

⁷Κλινική Αγγειακής & Ενδαγγειακής Χειρουργικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 20 Απριλίου 2022/Αναθεωρήθηκε 17 Οκτωβρίου 2022/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 10 Φεβρουαρίου 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων σχετίζεται με τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), καθώς και με την υποαιμάτωση του εγκεφάλου, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών, κυρίως εξαιτίας νοητικής έκπτωσης και καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Οι μέθοδοι καρωτιδικής επαναγγείωσης [ενδαρτηρεκτομή (CEA) και χρήση ενδοαυλικών προθέσεων (CAS)] ενδέχεται να βελτιώσουν μετεγχειρητικά την ποιότητα ζωής και τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών, αν και άλλες μελέτες υποστηρίζουν το αντίθετο. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης των CEA/CAS στην ψυχολογική κατάσταση και την ποιότητα ζωής, μέσα από προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό (επαν)έλεγχο. Παρουσιάζουμε στοιχεία 35 ασθενών ηλικίας 60 έως 80 ετών (ΜΟ=70,26–ΤΑ=9,05) πασχόντων από σοβαρή (>75%) στένωση αριστερής ή δεξιάς καρωτίδας, με συμπτωματική ή ασυμπτωματική νόσο, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επεμβατική αντιμετώπιση με CEA ή CAS. Διενεργήθηκε προεγχειρητικός και μετεγχειρητικός (6 μήνες μετά την επέμβαση) έλεγχος για την αξιολόγηση τόσο καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όσο και της συνολικής ποιότητας ζωής, με τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων Beck Depression Inventory και WHOQOL-BREF Inventory, αντιστοίχως. Δεν μπορεί να τεκμηριωθεί στατιστικώς σημαντική ($p < 0,05$) επίδραση της διαδικασίας επαναγγείωσης στη διάθεση ή στην ποιότητα ζωής των ασθενών μας, ανεξαρτήτως του είδους της εφαρμοσθείσας τεχνικής (CAS ή CEA). Η ερευνητική μας εργασία υποστηρίζει την τρέχουσα γνώση για τον ενεργό ρόλο των αγγειακών παραγόντων κινδύνου στη διαδικασία της φλεγμονής που ενέχεται τόσο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, όσο και στους παθογενετικούς μηχανισμούς της αθηρωμάτωσης. Θα πρέπει να διασαφηνιστούν νέες συσχετίσεις μεταξύ των δύο αυτών νοσολογικών οντοτήτων, στα σημεία τομής της ψυχιατρικής, της νευρολογίας και της αγγειολογίας, διά μέσου των οδών των φλεγμονωδών αντιδράσεων και των ενδοθηλιακών δυσλειτουργιών. Παρότι τα αποτελέσματα της καρωτιδικής επανεναύλωσης στη συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ασθενών χαρακτηρίζονται, συχνά, από αντικρουόμενα ευρήματα, οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες της «αγγειακής κατάθλιψης» και της «κατάθλιψης μετά από ΑΕΕ» εξακολουθούν να αποτελούν ένα πολυεπίπεδο πεδίο μελέτης πολλών ιατρικών ειδικοτήτων. Τα αποτελέσματά μας, σχετικά

με την αποσαφήνιση της αμφίδρομης σχέσης της κατάθλιψης με την καρωτιδική νόσο, συνηγορούν, περισσότερο υπέρ της αιτιώδους συσχέτισης της αθηρωματικής διαδικασίας με την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, παρά υπέρ μιας άμεσης σχέσης της κατάθλιψης με αυτήν καθ' εαυτήν την καρωτιδική στένωση και τη, συνεπαγόμενα, μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Στένωση καρωτίδος, ενδαρτηρεκτομή, αποκατάσταση με ενδοαυλική πρόθεση, καρωτιδική επαναγγείωση, κατάθλιψη, ποιότητα ζωής.

Εισαγωγή

Η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων (carotid artery disease – CAD) συνδέεται με τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και με την υποαιμάτωση του εγκεφάλου,^{1,2} επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής (quality of life – QoL) των ασθενών,^{2,3} κυρίως εξαιτίας νοητικής έκπτωσης⁴⁻¹⁰ – η οποία, ακόμη και για την ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας (carotid stenosis – CS), προσδιορίζεται ανεξάρτητα από τους συνυπάρχοντες αγγειακούς παράγοντες κινδύνου⁵ – αλλά και λόγω των συχνά συνεκδηλούμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων.³ Οι τεχνικές καρωτιδικής επαναγγείωσης¹¹ [ενδαρτηρεκτομή (CEA) και αποκατάσταση με ενδοαυλική πρόθεση (CAS)] ενδέχεται να βελτιώσουν μετεγχειρητικά την QoL¹² των ασθενών και τη συναισθηματική τους κατάσταση, αν και υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν απλώς τη διατήρηση του προεγχειρητικού επιπέδου QoL,^{2,13} χωρίς μεταβολή στην εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων,² αλλά και ευρήματα που συνηγορούν περί του αντιθέτου.^{3,4}

Οι Trystuła et al¹² προσδιόρισαν πως η καρωτιδική επαναγγείωση έχει σημαντικό θετικό αντίκτυπο στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Health Related Quality of Life – HRQoL) ασθενών που επέζησαν μετά από ΑΕΕ, με τη βελτίωση αυτή να είναι αρχικώς μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CAS, αλλά με τη διαφορά να γίνεται μικρή και στατιστικώς μη σημαντική 12 μήνες μετεγχειρητικά, εύρημα που εν μέρει συμφωνεί αλλά και –κατά το σκέλος της αρχικής μεταβολής της QoL– διαφωνεί με τα αποτελέσματα της μελέτης των Shan et al¹³ που ανέδειξαν πως, παρά την αρχική επιδείνωση στην QoL, η οποία προσδιορίστηκε με χρήση του ερωτηματολογίου SF-36, όλοι οι δείκτες του επανήλθαν στα προεγχειρητικά επίπεδα, έναν χρόνο μετά. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει την επιτυχία της καρωτιδικής επαναγγείωσης στην πρόληψη των καταστροφικών συνεπειών των ΑΕΕ στην QoL και τη λειτουργικότητα των ασθενών, την ίδια στιγμή που δεν υποστηρίζει επιδείνωση της QoL μετά από CAS, ιδιαίτερα στους δείκτες που αφορούν στη σωματική υγεία, ενώ παρουσιάζει παρόμοια αξιολόγηση QoL τόσο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CEA όσο και σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε CAS, έναν χρόνο μετά την επαναγγείωση, η οποία, ανεξάρτητα με το αν

επιτελείται μέσω CEA ή μέσω CAS, διατηρεί τα προεγχειρητικά επίπεδα QoL στους ασθενείς.¹³ Με χρήση, επίσης του SF-36, άλλη μελέτη² που συνέκρινε ομάδες ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε CEA ή CAS, με ομάδα ασθενών που δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, αλλά έλαβαν την «Καλύτερη Ιατρική Θεραπεία» (“Best Medical Treatment” – BMT) δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές σε καμία από τις 10 υποκλίμακες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε CEA και σε 9 από τις 10 υποκλίμακες όσων υποβλήθηκαν σε CAS ($p=0,028$, $\eta^2=0.343$). Τρεις όμως από αυτές τις υποκλίμακες χειροτέρεψαν στην BMT ομάδα, στον ετήσιο επανέλεγχο. Ασθενείς με σοβαρή CS οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επαναγγείωση βελτίωσαν τη νοητική τους απόδοση, χωρίς να εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στην εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, την ίδια στιγμή που η προεγχειρητική HRQoL μπορεί να διατηρηθεί για τουλάχιστον έναν χρόνο σε όσους υπεβλήθησαν σε CEA, ενώ μείωση των αντικαταθλιπτικών συμπτωμάτων δεν ανιχνεύθηκε σε κάποια από τις, υπό μελέτη, ομάδες.²

Η αντιφατικότητα των παραπάνω αποτελεσμάτων αναδεικνύει την ανάγκη για την παρούσα μελέτη σκόπός της οποίας είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της επαναγγείωσης στους αποτυπωμένους δείκτες καταθλιπτικής σημειολογίας και στους προσδιοριστές της QoL ασθενών με στένωση καρωτίδας, καθώς και η διερεύνηση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών αυτών, ως προς τη συνεισφορά τους στην ερμηνεία ενδεχόμενης μετεγχειρητικής μεταβολής της ποιότητας της ζωής τους ή αντίστοιχης αλλαγής στους εξεταζόμενους καταθλιπτικούς δείκτες. Ταυτόχρονα επιχειρείται η συγκριτική αποτίμηση των δύο τεχνικών (CEA/CAS), ως προς την εντόπιση και τον βαθμό μετεγχειρητικής μεταβολής στη συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα ζωής του πληθυσμού της μελέτης μας.

Υλικό και Μέθοδος

Δείγμα και διαδικασίες

Το δείγμα της μελέτης μας αποτελούταν από ασθενείς της Β' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, στο Λαϊκό Νοσοκομείο και, με την ίδρυσή της, από ασθε-

νείς της Πανεπιστημιακής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Αττικόν».

Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη μας αποτέλεσαν τα ακόλουθα: σοβαρή στένωση (>75%) στην αριστερή ή τη δεξιά έσω καρωτίδα, μητρική γλώσσα τα ελληνικά, απουσία ιστορικού εγκεφαλικού επεισοδίου που να έχει προκαλέσει αναπηρία, απουσία μειζόνων κινητικών προβλημάτων, φυσιολογική ικανότητα πρόσληψης – επεξεργασίας πληροφοριών.

Από το ιστορικό και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών αναζητήθηκαν οι ακόλουθοι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι συνυφαινονται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, την καρωτιδική νόσο και τις νοητικές επιδόσεις:⁷⁻¹¹ ηλικία, φύλο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσος, συμπτωματική ή ασυμπτωματική καρωτιδική νόσος.

Είχε ληφθεί, συναίνεση από όλους τους συμμετέχοντες και τηρήθηκαν όλες οι ηθικές και δεοντολογικές αρχές που προβλέπονται βάσει της Directive 2001/20/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Το ερευνητικό πρωτόκολλο που προτάθηκε και εφαρμόστηκε φέρει τους σχετικούς αριθμούς έγκρισης και ως προς το σκέλος Ηθικής και Δεοντολογίας (Αρ. Πρωτ: 6874-18/03/05, σχετ: 5368-07/02/05, αποφ: 03/02/05).

Εργαλεία

Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory, BDI)

Η αξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης των ασθενών μας έγινε με τη χορήγηση του BDI (μετάφραση στα ελληνικά και στάθμιση-Γιάννης Τζέμος), λίγο προ της επεμβάσεως της επαναγγείωσης και 6 μήνες μετά. Κατατάξαμε τις λαμβανόμενες βαθμολογίες ως εξής: 0 έως 9 : εντός του εύρους των φυσιολογικών τιμών, 10 έως 15: ήπια κατάθλιψη, 16 έως 19: ήπια προς μέτρια κατάθλιψη, 20 έως 29: μέτρια προς σοβαρή κατάθλιψη, ≥ 30 : σοβαρή κατάθλιψη.¹⁴

Η συγκεκριμένη δοκιμασία επιχειρεί να ποσοτικοποιήσει την ένταση και τη βαρύτητα συγκεκριμένων καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως η θλίψη, η απαισιοδοξία για το μέλλον, η αυτουποτίμηση, η δυσθυμία, η ανηδονία, η αυτομομφικότητα, ο αυτοκτονικός ιδεασμός, η ευσυγκινησία, η ευερεθιστότητα, η απώλεια ενδιαφέροντος, η αδυναμία λήψεως αποφάσεων, οι διαταραχές ύπνου, η ευκοπωσία, οι διαταραχές όρεξης, η απώλεια βάρους, η ενασχόληση με τη σωματική υγεία και η σεξουαλική δυσλειτουργία.¹⁴

Η καταλληλότητα της χρησιμοποίησης του BDI για την αξιολόγηση αγγειοπαθών ασθενών τεκμηριώνεται από την προτεινόμενη χρησιμοποίησή του για τη μέτρηση

της βαρύτητας της κατάθλιψης και μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο [Post Stroke Depression – PSD].¹⁵

Ερωτηματολόγιο WHOQOL-BREF

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών μας έγινε με τη χορήγηση του ερωτηματολογίου WHOQOL-BREF του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), λίγο προ της επεμβάσεως της επαναγγείωσης και 6 μήνες μετά. Το WHOQOL-BREF αποτελείται από 24 λήμματα που αντιστοιχούν σε θεματικές πλευρές της QoL και 2 λήμματα που συμπυκνώνουν μια γενικότερη θεματική της συνολικής QoL και της γενικής υγείας.

Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών εξετάστηκαν αρχικώς μέσω περιγραφικής στατιστικής και στη συνέχεια με την εφαρμογή επαγωγικής στατιστικής μέσω του παραμετρικού κριτηρίου t (ηλικία, έτη εκπαίδευσης) και του ελέγχου χ^2 (φύλο). Οι διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά εξετάστηκαν μέσω του κριτηρίου t (βαθμός στένωσης χειρουργηθείσας καρωτίδας) και του ελέγχου χ^2 (πλευρά στένωσης και αποκατάστασης, συμπτωματική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή πίεση, υπερλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσος, θυρεοειδοπάθεια, κάπνισμα), με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στο $\alpha=5\%$.

Για την αξιολόγηση της επίδρασης του είδους της επαναγγείωσης στη συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, στη διάρκεια του χρόνου, χρησιμοποιήθηκε το γραμμικό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA) με διόρθωση μέσω του ελέγχου Greenhouse-Geisser. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε μοντέλο 2 (CAS vs. CEA) x 2 (προεγχειρητική vs μετεγχειρητική εξέταση). Η επίδραση του είδους της επέμβασης επαναγγείωσης εξετάστηκε μεταξύ των ομάδων ενώ η επίδραση της επαναγγείωσης αυτής καθ' εαυτής εξετάστηκε εντός των ομάδων. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $\alpha=5\%$.

Αποτελέσματα

Από το σύνολο των 35 ασθενών για τους οποίους εξασφαλίστηκε μετεγχειρητικός επανέλεγχος, 23 υπεβλήθησαν σε CAS ενώ 12 σε CEA. Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στο τελικό δείγμα της μελέτης (N=35), καθώς και τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων και οι μεταξύ τους συγκρίσεις (t-test, χ^2) για $p<0,05$. Οι δύο ομάδες διέφεραν μεταξύ τους μόνο ως προς τον βαθμό (προεγχειρητικής) στένωσης της χειρουργηθείσας καρωτίδας, με την ομά-

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 35 ασθενών της μελέτης.

Μεταβλητές	Συνολικό δείγμα (n=35)		CEA (n=12)	CAS (n=23)		Συγκρίσεις CAS - CEA t(df)/x(df)	p-τιμή
	Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)		Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)		
Ηλικία (έτη)	70,26	(9,05)	67,33	(8,92)	71,78	(8,92)	t(33)=1,399 0,171
Φύλο (Α/Γ)	25/10	(71,43/28,57%)	18/5	(78,26/21,74%)	7/5	(58,33/41,67%)	x(1)=1,534 0,398
Εκπαίδευση (έτη)	10,86	(4,48)	10,78	(4,88)	10,78	(4,88)	t(33)=-0,134 0,894
Πλευρά στένωσης (ΑΡ/ΔΕ)	19/16	(54,29/45,71%)	11/12	(47,83/52,17%)	8/4	(66,67/33,33%)	x(1)=0,497 0,481
Βαθμός στένωσης x καρωτίδας (%)	83,94	(10,01)	81,74	(10,88)	81,74	(10,88)	t(33)=-2,174 0,037
Βαθμός στένωσης μη x καρωτίδας (%)	57,20	(24,72)	60,96	(24,52)	60,96	(24,50)	t(33)=1,255 0,218
Συμπτωματική νόσος	14	(40%)	7	(30,43%)	7	(30,43%)	x(1)=1,527 0,217
ΠΙΕ [ΠΙΑ]	5	(14,29%)	4	(17,39%)	4	(17,39%)	x(1)=0,048 0,827
Αρτηριακή υπέρταση	29	(82,86%)	19	(82,61%)	19	(83,33%)	x(1)=0,003 0,957
Σακχαρώδης διαβήτης	15	(42,86%)	8	(34,78%)	8	(34,78%)	x(1)=0,954 0,329
Υπερλιπιδαιμία	27	(77,14%)	16	(69,57%)	16	(69,57%)	x(1)=1,111 0,292
Στεφανιαία νόσος	11	(31,43%)	9	(39,13%)	9	(39,13%)	x(1)=0,951 0,329
Κάπνισμα	24	(68,57%)	14	(60,87%)	14	(60,87%)	x(1)=0,951 0,329

Οι μεταβλητές ηλικία, εκπαίδευση και βαθμός στένωσης (%) παρουσιάζονται ως μέσος όρος (τυπική απόκλιση, εύρος τιμών. Οι υπόλοιπες μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες (ποσοστό%). Α/Γ=άνδρες/γυναίκες, CAS/CEA=ενδοαυλική επαναγγειώση/ενδοαρτηρεκτομή, ΑΡ/ΔΕ=αριστερή/δεξιά επείμβαση, ΠΙΕ [ΠΙΑ]=παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο [Transient Ischemic Attack]

δα που υπεβλήθη σε CEA να παρουσιάζει μεγαλύτερο ποσοστό στένωσης συγκριτικά με την ομάδα που υπεβλήθη σε CAS (p=0,037). Στα υπόλοιπα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους (p>0,05). Από τους ασθενείς με στένωση της (δεξιάς) έσω καρωτίδας το 62,5% ήταν συμπτωματικοί και το 32,5% ασυμπτωματικοί, ενώ για τους ασθενείς με στένωση της (αρ) έσω καρωτίδας τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 57,89% και 42,11%.

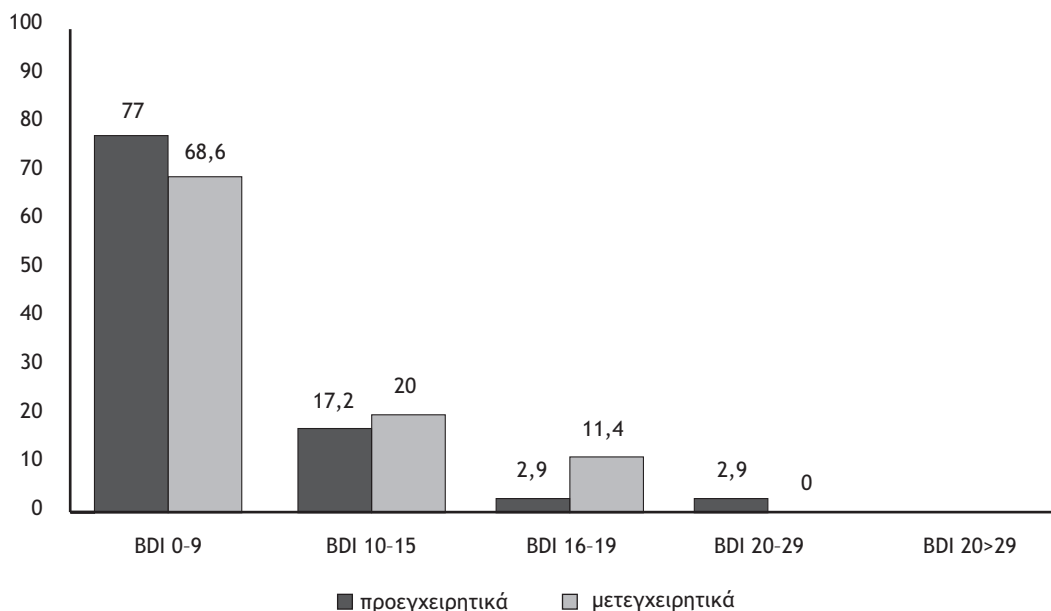
Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι τιμές [ΜΟ(ΤΑ)/Μέσοι Όροι - Τυπικές Αποκλίσεις] για τα ερωτηματολόγια συναισθηματικής κατάστασης και ποιότητας ζωής.

Λαμβάνοντας υπόψη την ταξινόμηση των βαθμολογιών στο BDI, υπολογίσαμε τα ποσοστά των ασθενών που εμπίπτουν σε κάθε κατηγορία, κατά την προεγχειρητική και μετεγχειρητική εξέταση, τα οποία αποτυπώνονται στην εικόνα 1.

Ως προς τη συναισθηματική κατάσταση και τις επιμέρους θεματικές ενότητες για την ποιότητα ζωής, δεν προέκυψαν ευρήματα συμβατά με στατιστικώς σημαντική (p<0,05) κύρια επίδραση της επαναγγείωσης (σύγκριση προεγχειρητικής-μετεγχειρητικής βαθμολογίας σε BDI και WHOQOL-BREF αντίστοιχα) ούτε του είδους αυτής (σύγκριση όσων υποβλήθηκαν σε CAS, με όσους υποβλήθηκαν σε CEA) ή μεταξύ τους αλληλεπίδραση, μετά από έλεγχο για τον βαθμό στένωσης της χειρουργηθείσας καρωτίδας (πίνακας 2).

Συζήτηση

Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με αντίστοιχη μελέτη η οποία δεν προσδιόρισε μεταβολή στην έκφραση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας προ και μετά από επεμβάσεις τόσο CEA, όσο και CAS, χρησιμοποιώντας, μάλιστα, το ίδιο με εμάς ερωτηματολόγιο εκτίμησης [BDI].¹⁶ Τα συμπεράσματά μας, όμως, αυτά προσκρούουν στα αποτελέσματα άλλης μελέτης που εμφανίζει ασθενείς με υψηλού βαθμού στένωση καρωτίδας να παρουσιάζουν μετεπεμβατική ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, μετά από CAS, χρησιμοποιώντας επίσης ως εργαλείο αξιολόγησης το BDI. Η ίδια, μάλιστα, μελέτη αναφέρεται και σε προεπεμβατική θετική συσχέτιση της καρωτιδικής στένωσης με την ανάδυση καταθλιπτικού μορφής συμπτωματολογίας, καθώς ποσοστό 33,6% των ασθενών φέρεται να ξεπερνά το καταθλιπτικό κατώφλι του BDI, έναντι ποσοστού 16,7% σταθμισμένης ομάδας μαρτύρων, πασχόντων από περιφερική αγγειοπάθεια,¹⁷ σύγκριση η οποία εξασφαλίζει τη στάθμιση για συνυπάρχοντες αγγειακού παράγοντες κινδύνου. Το αντίστοιχο προεγχειρητικό ποσοστό για τους ασθενείς της μελέτης μας ανέρχεται στο 23%, χωρίς άμεση σύγκριση με ομάδα μαρτύρων, αλλά λαμβάνοντας υπόψιν



Εικόνα 1. Ποσοστά ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάθλιψης βάσει του ερωτηματολογίου BDI, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

το σταθμισμένο στον γενικό πληθυσμό κατώφλι ανάδειξης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, στην τελική βαθμολόγηση του BDI (>10).

Μελέτη των Rao et al¹⁸ υποστηρίζει τη συσχέτιση της CAD με την ανάπτυξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, προτείνοντας, μάλιστα και πιθανό παθογενετικό ρόλο της καρωτιδικής νόσου στην ανάπτυξη αυτής της συναισθηματικής διαταραχής.

Άλλες δημοσιεύσεις¹⁹⁻²⁰ εμφανίζουν την CAD να σχετίζεται με συναισθηματική παθολογία η οποία καλύπτει ακραίες περιοχές του φάσματος των διαταραχών του θυμικού, εκτεινόμενη από την οδηγούσα σε αυτοκτονία, βαριά κατάθλιψη, μέχρι την «αγγειακή» υπομανία (“vascular hypomania”) όψιμης έναρξης. Συγκεκριμένα, οι Lovett et al¹⁹ αναφέρονται σε περίπτωση 53χρονου ασθενούς με πλήρη απόφραξη της αριστερής και με 50% στένωση της δεξιάς καρωτίδας, ο οποίος χωρίς προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό και όντας άνευ ένδειξης για επέμβαση επαναγγείωσης εμφάνισε βαριά καταθλιπτικά συμπτώματα, συνδεδεμένα με την αγγειακή του παθολογία και τελικώς αυτοκτόνησε, ενώ αναμενόταν η επανεκτίμησή του για τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή τη διενέργεια ενδοκρανιακής/εξωκρανιακής παράκαμψης. Παραθέτουμε επίσης αναφορά σε περίπτωση 72χρονης ασθενούς η οποία είχε >95% στένωση της αριστερής έσω καρωτίδας, με συνοδό ανθεκτική κατάθλιψη, με την τελευταία, όμως, να αποδράμει πλήρως, 4 μόλις ημέρες μετά τη διενέργεια επαναγγειωτικής ενδαρτηρεκτομής, χωρίς –μάλιστα– να αναφέρεται υποτροπή αυτής.²⁰

Στο ίδιο μήκος κύματος, αλλά αφορώσα στην αγγειακή και εν προκειμένω στην καρωτιδική-στενωτική παθολογία, όπως αυτή πιθανόν να εκφράζεται στον αντιδιαμετρικό πόλο της ανθρώπινης διάθεσης, κινούνται οι Doponan και Freudreich²¹ οι οποίοι υποστηρίζουν την πλήρη αποδρομή υπομανιακών εκδηλώσεων 67χρονου ασθενούς, μετά από αμφοτερόπλευρη ενδαρτηρεκτομή. Δεδομένης, μάλιστα, της από 40ετίας νόσησης του συγκεκριμένου ασθενούς από μονοπολική υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, η όψιμη ανάπτυξη υπομανιακής ψυχιατρικής σημειολογίας και η συνακόλουθη μεταβολή της διάγνωσής του σε διπολική διαταραχή τύπου II αποδόθηκε αιτιοπαθολογικά στην καρωτιδική στένωση και στην εξ αυτής εγκεφαλική υποαιμάτωση.

Με βάση και την, εκ της βιβλιογραφίας προκύπτουσα, συσχέτιση της πάχυνσης του έσω/μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας με την παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς άνω των 65 ετών,²² τα αποτελέσματα της μελέτης μας, ως προς την αλληλεπίδραση καρωτιδικής νόσου και κατάθλιψης, φαίνεται ότι συνηγορούν μόνον υπέρ της συσχέτισης της αθηρωματικής διαδικασίας με την κατάθλιψη και όχι αυτής καθ’ εαυτής της καρωτιδικής στένωσης και της συνοδού μειωμένης εγκεφαλικής αιματικής ροής με εκδηλώσεις από τη σφαίρα του συναισθήματος. Καθώς σχεδόν όλοι οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου που ενέχονται στη δημιουργία αθηρωμάτωσης, εμφανίζονται ως σχετιζόμενοι και με τη διαδικασία της φλεγμονής,²³ αποκτούν ξεχωριστό νόημα ευρήματα τα οποία συσχετίζουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες με την παθοφυσιολογία της

Πίνακας 2. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική βαθμολογία στα ερωτηματολόγια εκτίμησης της συναισθηματικής διάθεσης και της ποιότητας ζωής στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε CAS (Ενδοαυλική Επαναγγείωση) ή CEA. (Ενδαρτηρεκτομή).

Μεταβλητή	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	Επέμβαση	Χρόνος	Αλληλεπίδραση
	ΜΟ (ΤΣ)				
BDI	9,26 (5,05)	8,06 (4,53)			
CAS	9,37 (1,07)	8,51 (0,96)	F(1,32)=0,251,	F(1,32)=0,003,	F(1,32)=0,465,
CEA	9,05 (1,51)	7,19 (1,35)	p=0,620	p=0,959	p=0,500
WHOQOL-BREF Γενική ΠΖ	68,94 (15,35)	69,64 (15,54)			
CAS	66,32 (3,89)	67,85 (3,52)	F(1,32)=2,017,	F(1,32)=0,154,	F(1,32)=0,070,
CEA	73,52 (4,53)	72,94 (4,70)	p=0,166	p=0,697	p=0,793
WHOQOL-BREF Σωματική υγεία	64,48 (12,63)	65,56 (10,93)			
CAS	63,02 (2,79)	62,53 (2,40)	F(1,32)=2,590,	F(1,32)=1,741,	F(1,32)=0,648,
CEA	67,04 (3,73)	70,43 (3,20)	p=0,118	p=0,197	p=0,427
WHOQOL-BREF Ψυχική υγεία	62,63 (13,11)	66,67 (13,14)			
CAS	59,34 (2,84)	64,83 (3,050)	F(1,32)=2,689,	F(1,32)=0,205,	F(1,32)=0,620,
CEA	68,37 (3,79)	69,53 (4,08)	p=0,112	p=0,654	p=0,437
WHOQOL-BREF Κοινωνικές σχέσεις	66,82 (10,29)	68,14 (10,51)			
CAS	65,12 (2,30)	67,00 (2,38)	F(1,32)=1,111,	F(1,32)=0,282,	F(1,32)=0,266,
CEA	69,79 (3,08)	69,83 (3,19)	p=0,300	p=0,599	p=0,610
WHOQOL-BREF Περιβάλλον	62,22 (12,01)	62,23 (12,98)			
CAS	60,06 (2,65)	61,77 (2,81)	F(1,32)=1,608,	F(1,32)=0,804,	F(1,32)=0,183,
CEA	65,98 (3,54)	65,34 (3,76)	p=0,215	p=0,377	p=0,672

Παρουσιάζονται οι ΜΟ και το τυπικό σφάλμα, μετά από προσαρμογή για το βαθμό στένωσης της χειρουργηθείσης καρωτίδος (ο βαθμός στένωσης και για τις δύο ομάδες CAS και CEA εκτιμήθηκε στο 83,94%). Οι τιμές για την κύρια επίδραση της επέμβασης ή του χρόνου ή της αλληλεπίδρασης αυτών αντιστοιχούν στην τιμή F(βαθμοί ελευθερίας) και στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p-τιμή<0,05)

κατάθλιψης, παρουσιάζοντας τη φλεγμονή ως έναν κρίσιμο τροποποιητή της νόσου, ο οποίος ευοδώνει την ευπάθεια στην εκδήλωση κατάθλιψης,²⁴ με την τελευταία να συνδέεται αμφίδρομα με τις αθηρωσκληρωτικές νόσους, διαμέσου των παθογενετικών διαδικασιών της φλεγμονής και της δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου.²⁵

Καθώς 16 από τους 23 ασθενείς του δείγματός μας που υποβλήθηκαν σε CAS (ποσοστό 69,57%) και 11 στους 12 από εκείνους που υπεβλήθηκαν σε CEA (δηλαδή ποσοστό 91,67%) εμφάνιζαν συνοδό υπερλιπιδαιμία, θα πρέπει να σταθούμε και στον ρόλο που μπορεί να διαδραματίσουν ως προς την καταθλιπτική σημειολογία των ασθενών, φάρμακα όπως οι στατίνες²⁶ που η πλειοψηφία του δείγματος λαμβάνει.

Οι στατίνες που χρησιμοποιούνται συχνά λόγω των καρδιοπροστατευτικών τους ιδιοτήτων, έχουν μελετηθεί και για πιθανές αντικαταθλιπτικές επιδράσεις, με

υποκείμενους μηχανισμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν τις αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, καθώς και τις ικανές να μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων, ιδιότητές τους.²⁶ Συγκεκριμένα, ανασκοπική έρευνα των De Giorgi et al²⁷ ανίχνευσε 62 μελέτες που εξετάζουν την επίδραση των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης ή καταθλιπτικών συμπτωμάτων τόσο σε καταθλιπτικά όσο και σε μη καταθλιπτικά άτομα, καθώς και 15 μελέτες οι οποίες προσεγγίζουν την επίδραση των στατινών στα σχετιζόμενα με τη φλεγμονή (“inflammatory-related”) συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως η ανηδονία, η ψυχοκινητική επιβράδυνση, το άγχος και οι διαταραχές ύπνου. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές υποστηρίζουν θετική επίδραση των στατινών στην εμφάνιση και τη βαρύτητα της κατάθλιψης, με λιγότερες μελέτες να μην παρουσιάζουν κάποια επίδραση και μία μειοψηφία αυτών να παρουσιάζει αρνητικές επιδράσεις.

Η απουσία στατιστικώς σημαντικής διαφοράς στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών μας, καθώς και στις επιμέρους θεματικές ενότητες του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της ποιότητας ζωής τους, ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη τεχνική επαναγγείωσης, είναι σύμφωνες με ανάλογα αποτελέσματα, βάσει των οποίων, οι παρατηρούμενες άμεσες βελτιωτικές επιδράσεις της CAS, σε σύγκριση με τη CEA, φαίνεται να εξαφανίζονται όταν οι ασθενείς επανελέγχονται, έναν χρόνο μετά την επέμβαση, για επανεκτίμηση της ποιότητας ζωής τους.²⁸

Μελέτη, όμως, των Kazmierski et al²⁹ σε 102 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή, ανέδειξε βελτίωση της QoL, σε επανεκτίμηση που έλαβε χώρα ένα έτος μετά την επέμβαση, εκπνερασμένη, βέβαια, όχι με τους όρους της εκ του ΠΟΥ προσδιοριζόμενης QoL (όπως αυτή αποτυπώνεται στο ερωτηματολόγιο WHOQOL) αλλά ως βελτίωση σε αυτοαναφερόμενα συμπτώματα όπως ίλιγγος, πονοκέφαλοι, ημιανοπτικές προσβολές, συγκοπτικά επεισόδια, αφασικές προσβολές και ΑΕΕ. Ως εκ τούτων, η εν λόγω καταγραφόμενη βελτίωση της QoL των ασθενών φέρεται να συνδέεται περισσότερο με την ύφεση των νευρολογικών συμπτωμάτων και με τη μη περαιτέρω ανάδυση νέων τινών, λόγω του προστατευτικού ρόλου της επέμβασης, παρά με την επιβοηθητική επίδραση της επαναγγείωσης στις αμιγείς ψυχοδιανοητικές παραμέτρους της ποιότητας ζωής των ασθενών.²⁷ Επισημαίνεται δε πως η επιδείνωση της QoL, έναν χρόνο μετά την επέμβαση είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν περιεγχειρητικό ΑΕΕ ενώ, αντίθετα, υπήρξε ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στη μακροχρόνια HRQoL ασθενών οι οποίοι υπέστησαν περιεπεμβατικό έμφραγμα του μυοκαρδίου ή παράλυση των κρανιακών νεύρων.²⁸ Την ίδια στιγμή, η CAS φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με περιεγχειρητικά ΑΕΕ, ενώ η CEA με περιεγχειρητικά εμφράγματα.²⁸

Οι Pucite et al² προχώρησαν στη μελέτη 213 ασθενών με στένωση καρωτίδας $\geq 70\%$, οι οποίοι υποβλήθηκαν είτε σε CEA είτε σε CAS, είτε σε συντηρητική ιατρική αγωγή (BMT), αξιολογώντας τα καταθλιπτικά συμπτώματα και τη HRQoL. Σε καμία από τις 3 ομάδες δεν προσδιορίστηκε μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε επανελέγχους που έλαβαν χώρα σε χρονικό βάθος 6 και 12 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης. Από τη συγκριτική παράθεση των ευρημάτων της δικής μας έρευνας με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας, γίνεται αντιληπτή η σημασία της συνεκτίμησης των κινδύνων πρόκλησης ΑΕΕ ή εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, στις σταθμίσεις κόστους-οφέλους των επεμβάσεων καρωτιδικής επαναγγείωσης.^{2,12,13,28-31}

Σημειώνεται, όμως, πως ακόμη και αν δεν αναδεικνύεται ευθαρσώς και με άμεσα αιτιακό τρόπο η βελτιωτική επίδραση των επεμβάσεων επαναγγείωσης στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών, υπάρχει μία σημαντική, έμμεση, ευεργετική επίδραση τόσο της CAS, όσο και της CEA στην QoL των ασθενών αυτών, η οποία αναδύεται μέσα από την πρόληψη των επαπειλούμενων ΑΕΕ. Η τελευταία επιτυγχάνεται με τις συγκεκριμένες επεμβατικές τεχνικές, την ίδια στιγμή που τα καταλειπόμενα ελλείμματα στους τομείς της προσοχής, της ευρύτερης νοητικής λειτουργίας και της ψυχοκινητικότητας, αποτελούν το σύννηθες νευροψυχιατρικό επακόλουθο των παθήσεων των αγγείων του εγκεφάλου, με μείζονα αρνητικό αντίκτυπο στην QoL των ασθενών^{31,32} η οποία δείχνει να επηρεάζεται σημαντικά –και με ανεξάρτητο μεταξύ τους τρόπο– από τη νοητική και συναισθηματική έκπτωση που είναι παρούσες σε ασθενείς με CS οι οποίοι δεν υπεβλήθησαν σε οποιαδήποτε τεχνική επαναγγείωσης.³³

Συμπεράσματα

Καθώς σημειώνεται αξιόλογη πρόοδος στην ανάπτυξη των επεμβατικών τεχνικών για στην έγκαιρη πρόληψη των ΑΕΕ, χρειάζεται ενδελεχέστερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, μέσα από το πρίσμα τόσο των ψυχολογικών, όσο και των οργανικών συναφών μεταβλητών.

Τα αποτελέσματά μας, σχετικά με την αποσαφήνιση της αμφίδρομης σχέσης της κατάθλιψης με την καρωτιδική νόσο,³² συνηγορούν, περισσότερο υπέρ της αιτιώδους συσχέτισης της αθηρωματικής διαδικασίας με την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, παρά υπέρ μιας άμεσης σχέσης της κατάθλιψης με αυτήν καθ' εαυτήν την καρωτιδική στένωση και τη, συνεπαγόμενα, μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή.

Η αξιολόγηση της νοητικής λειτουργίας θα πρέπει να τύχει ευρείας αναγνώρισης, ως σημαντικό μέτρο έκβασης των θεραπευτικών μας παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της CAD. Επιδείνωση της μετεγχειρητικής νοητικής λειτουργίας των ασθενών, δύναται να προκληθεί ιατρογενώς, λόγω των επιδράσεων της γενικής αναισθησίας, της περιεγχειρητικής ισχαιμίας εκ μικροεμβολισμών, ή και εξαιτίας της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης/επαναιμάτωσης που είναι εγγενείς στις διαδικασίες επαναγγείωσης. Από την άλλη, όμως, μεριά η αποκατάσταση της αιματικής ροής, μέσω των καρωτίδων, δύναται να βελτιώνει τη νοητική δεισλειτουργία που μπορεί να προκαλείται από τη χρόνια –εκ της στενώσεως– υποαιμάτωση. Παραμένει ακόμη ασαφές το κατά πόσον αυτές οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις τελικώς καταλήγουν σε αμιγή βελτίωση η επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών^{22,32} και συνακολούθως της ποιότητας της ζωής τους.

Η CAS και η CEA, καλούνται να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα και την αποδοτικότητά τους, ανάμεσα στο προσδοκώμενο όφελος της μετεγχειρητικής πρόληψης των ΑΕΕ και της συνοδού αποκατάστασης της εγκεφαλικής αιματικής ροής, από τη μία μεριά και του περιεγχειρητικού μικροεμβολικού και ισχαιμικού-υποξαιμικού φορτίου, από την άλλη.

Βιβλιογραφία

- Eugene JR, Abdallah M, Miglietta M, Vernenkar VV, Pascual R, Briones R et al. Carotid occlusive disease: primary care of patients with or without symptoms. *Geriatrics* 1999, 54:24–26, PMID: 10365184
- Pucite E, Krievina I, Miglane E, Erts R, Krievins D, Millers A. Changes in Cognition, Depression and Quality of Life after Carotid Stenosis Treatment. *Curr Neurovasc Res* 2019, 16:47–62, doi: 10.2174/1567202616666190129153409
- Liapis CC, Ginieri-Coccosis M, Christidi F, Zalonis I, Liapis CD, Perrea D. Evaluation of carotid revascularization on patient's mood and quality of life. Paper presented at 12th Panhellenic Congress of the Hellenic Association of Geriatrics and Gerontology, 2012. Athens, Abstracts book, EA40, p51
- Liapis CC, Ginieri-Coccosis M, Christidi F, Zalonis I, Liapis CD, Perrea D. Evaluation of carotid revascularization on patient's cognitive function. Paper presented at 25th Panhellenic Congress of Greek Neurologists, 2011. Athens
- Lal BK, Dux MC, Sikdar S, Goldstein C, Khan AA, Yokemick J et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *J Vasc Surg* 2017, 66:1083–1092, doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.038
- Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Ruelland I, Ducimetiere P et al. Ultrasonographic Assessment of Carotid Wall Characteristics and Cognitive Functions in a Community Sample of 59- to 71-Year-Olds. The EVA Study Group. *Stroke* 1996, 27:1290–1295, doi: 10.1161/01.str.27.8.1290
- Brand N, Bossema ER, Ommen Mv M, Moll FL, Ackerstaff RG. Left or right carotid endarterectomy in patients with atherosclerotic disease: ipsilateral effects on cognition? *Brain Cogn* 2004, 54:117–123, doi: 10.1016/j.bandc.2003.12.001
- Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004, 140:237–247, doi: 10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00005
- Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida M. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003, 213:19–24, doi: 10.1016/s0022-510x(03)00128-x
- Pearson S, Maddern G, Fitridge R. Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy. *Vasc Surg* 2003, 38:1248–1252, discussion 1252–1253, doi: 10.1016/s0741-5214(03)00786-9
- Antonopoulos CN, Kakisis JD, Liapis CD. Letter by Antonopoulos et al regarding article, "Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes". *Stroke* 2011, 42:399–400, author reply e401, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615914
- Trystuła M, Tomaszewski T, Pączalska M. Health-related quality of life in ischaemic stroke survivors after carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS): confounder-controlled analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2019, 15:226–233, doi: 10.5114/aic.2019.84441
- Shan L, Shan J, Saxena A, Robinson D. Quality of life and functional status after carotid revascularisation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015, 49:634–645, doi: 10.1016/j.ejvs.2015.03.020
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961, 4:561–571, doi: 10.1001/archpsyc.1961.017101200310004
- Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. Post stroke depression: Recognition and treatment interventions. *Psychiatriki* 2011, 22:240–248, PMID: 21971199
- Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000, 31:1329–1334, doi: 10.1161/01.str.31.6.1329
- Mlekusch W, Mlekusch I, Minar E, Haumer M, Kopp CW, Ahmadi R et al. Is There Improvement of "Vascular Depression" after Carotid Artery Stent Placement? *Radiology* 2006, 240:508–514, doi: 10.1148/radiol.2402051043
- Rao R, Jackson S, Howard R. Depression in older people with mild stroke, carotid stenosis and peripheral vascular disease: a comparison with healthy controls. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16:175–183, doi: 10.1002/1099-1166(200102)16:2<175::aid-gps298>3.0.co;2-0
- Lovett JK, Rothwell PM. Suicide in a patient with symptomatic carotid occlusion. *J R Soc Med* 2002, 95:93–94, doi: 10.1258/jrsm.95.2.93
- Coumans JV, McGrail K. Psychiatric presentation of carotid stenosis. *Surgery* 2000, 127: 713–715, doi: 10.1067/msy.2000.105035
- Donovan LA, Freudenreich O. Resolution of Late-Onset Hypomania After Repair of Carotid Artery Stenosis: A Case of Vascular Hypomania. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:798, doi: 10.4088/jcp.v68n0522a
- Faramawi M, Gustat J, Wildman R, Rice J, Johnson E, Sherwin R. Relation Between Depressive Symptoms and Common Carotid Artery Atherosclerosis in American Persons >65 Years of Age. *Am J Cardiol* 2007, 99:1610–1613, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.090
- Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006, 31: 386–393, doi: 10.1016/j.ejvs.2005.11.001
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020, 107:234–256, doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
- Chrysohoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas* 2018, 109:1–5, doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001

26. Köhler-Forsberg O, Otte C, Gold SM, Østergaard SD. Statins in the treatment of depression: Hype or hope? *Pharmacol Ther* 2020, 215:107625, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107625
27. De Giorgi R, Rizzo Pesci N, Quinton A, De Crescenzo F, Cowen PJ, Harmer CJ. Statins in Depression: An Evidence-Based Overview of Mechanisms and Clinical Studies. *Front Psychiatry* 2021, 12:702617, doi: 10.3389/fpsy.2021.702617
28. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Demaerschalk BM. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011, 58:1557–1565, doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.054
29. Kaźmierski P, Kasielska A, Bogusiak K, Lysakowski M, Stelągowski M. Influence of internal carotid endarterectomy on patients' life quality. *Pol Przegl Chir* 2012, 84:17–22. doi:10.2478/v10035-012-0003-6
30. Khan AA, Chaudhry SA, Sivagnanam K, Hassan AE, Suri MF, Qureshi AI. Cost-effectiveness of carotid artery stent placement versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 2012, 117:89–93, doi: 10.3171/2012.3.JNS111266
31. Moller HJ, Mikulis DJ. Neurocognitive disability, stroke, and surgery: a role for neuroergonomics? *J Psychosom Res* 2007, 63:613–615, doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.06.019
32. Liapis CC. The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders. *Psychiatriki* 2022, doi: 10.22365/jpsych.2022.083
33. Pavol MA, Sundheim K, Lazar RM, Festa JR, Marshall RS. Cognition and Quality of Life in Symptomatic Carotid Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019, 28:2250–2254, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.007

Research article

The effects of carotid revascularization on mood symptoms and quality of life in patients with high-grade carotid stenosis

Christos Ch. Liapis,¹⁻³ Despina Perrea,⁴ Maria Ginieri-Coccosis,⁵ Foteini Christidis,⁶ Ioannis Zalonis,⁶ Christos D. Liapis⁷

¹Therapy Center for Dependent Individuals, Athens,

²University of Athens, Psychiatric Clinic, General and Oncological Hospital of Kifisia "Agioi Anargyroi", Athens,

³Public Health Experts Committee, Athens,

⁴Laboratory of Experimental Surgery and Surgical Research, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens,

⁵First Department of Psychiatry, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

⁶First Department of Neurology, Medical School, Aeginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

⁷Vascular and Endovascular Surgery Clinic, Athens Medical Centre, Athens, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 20 April 2022/Revised 17 October 2022/Published Online 10 February 2023

ABSTRACT

Carotid occlusive disease has been related to ischaemic strokes and cerebral hypoperfusion, thus affecting patients' quality of life, mainly because of cognitive decline and depressive symptoms. Carotid revascularization techniques [carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS)] may, postoperatively, have a positive impact on patients' quality of life and mental condition, though there have been also presented elusive findings and controversial results. The aim of the present study is to evaluate the effect of carotid revascularization (CEA, CAS) on patients' psychological condition and quality of life through a baseline and follow-up examination. We present data of a group of 35 patients (age range:60-80 years, MA=70,26-SD=9,05) with severe, left or right, carotid artery stenosis (>75%), presented with or without symptoms, who underwent surgical treatment with CEA or CAS. Baseline and follow-up (6 months post-surgery) evaluation was conducted in order to assess patients' depressive symptoms and quality of life, through completion of the Beck Depression Inventory and WHOQOL-BREF Inventory, respectively. No statistically significant ($p<0,05$) effect of the revascularization process on mood or quality of life assessment could be documented for our patients, regardless of the applied technique (CAS or CEA). Our study supports existing evidence that all of the traditional vascular risk factors represent active participants in the inflammatory process, which has also been implicated in the pathophysiology of depression as well as in pathogenesis of atherosclerotic processes. Thus we have to illuminate new links between the two nosological entities, in the crossroads of psychiatry, neurology and angiology, through the pathways of inflammatory reactions and endothelium dysfunctions. Even though the effects of carotid revascularization on patient's mood and quality of life, are often characterized by opposing results, pathophysiological processes of "vascular depression" and "post-stroke depression" remain a promising interdisciplinary medical domain, sharing both scientific and clinical interests between the fields of neurosciences and vascular medicine. Our results, regarding the bilateral connection of depression and carotid artery disease, advocate a most probable causality link between atherosclerotic process and depressive symptoms, rather than justifying a direct association between depressive disorders and carotid stenosis and inferred cerebral blood flow reduction per se.

KEYWORDS: Carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, carotid stenting, carotid revascularization, depression, quality of life.

Ερευνητική εργασία

Το προφίλ των αναγνωστικών και νοητικών δεξιοτήτων παιδιών με ιστορικό ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου

Σοφία Γιαννοπούλου,¹ Ιωάννα Γιαννοπούλου,² Βασιλική Ευσταθίου,² Απόστολος Μαϊδώνης,¹ Δέσποινα Τσούρτη,¹ Ευαγγελία Κούκουλα,¹ Γεράσιμος Κολαΐτης¹

¹Παιδοψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝ Παίδων «Η Αγία Σοφία»,

²Β΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 18 Μαΐου 2022/Αναθεωρήθηκε 30 Ιουλίου 2022/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 30 Αυγούστου 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο τη διερεύνηση του προφίλ των αναγνωστικών και νοητικών δεξιοτήτων μαθητών δημοτικού με ιστορικό διάγνωσης ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου στην προσχολική ηλικία. Μελετήθηκαν 247 ιατρικοί φάκελοι παιδιών που προσήλθαν στην Παιδοψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, στο ΓΝ Παίδων «Η Αγία Σοφία», με αίτημα την εκτίμηση των αναγνωστικών δυσκολιών τους και πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Από τους ιατρικούς φακέλους αντλήθηκαν δημογραφικά στοιχεία, ύπαρξη ιστορικού διάγνωσης ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου και τα αποτελέσματα της ψυχομετρικής δοκιμασίας του Τεστ Ανάγνωσης-A, καθώς και των νοητικών ικανοτήτων στις κλίμακες του Ελληνικού WISC-III για Παιδιά. Μεταξύ των 247 παιδιών (μέση ηλικία: 10,5 έτη, 61,5% αγόρια) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα 226 (92,5%) παρουσίαζαν σημαντική αναγνωστική δυσχέρεια σε τουλάχιστον μία από τις τέσσερις υποδοκιμασίες του Τεστ Ανάγνωσης-A (≤ 30 εκατοστημόριο). Ειδικότερα, 72% των παιδιών σημείωσε χαμηλή επίδοση στην Αναγνωστική Ευχέρεια, 67,1%, στην Αποκωδικοποίηση των λέξεων και ψευδολέξεων, 52,8% στην Κατανόηση γραπτού κειμένου και 49,8% στη Μορφο-σύνταξη. Κατά τη σύγκριση των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια (≤ 10 εκατοστημόριο στο Τεστ Ανάγνωσης-A) με ιστορικό διάγνωσης ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου (N=110) και χωρίς σχετικό ιστορικό (N=116), διαπιστώθηκε ότι μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με ιστορικό διάγνωσης ειδικής γλωσσικής διαταραχής παρουσίαζε σοβαρή δυσκολία στη Μορφο-Σύνταξη ($\chi^2=21,94$, $p<0,001$) και στην Κατανόηση του γραπτού κειμένου ($\chi^2=8,89$, $p<0,001$) σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς σχετικό ιστορικό. Αναφορικά με το νοητικό προφίλ των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής από ό,τι εκείνων χωρίς ιστορικό είχαν χαμηλή επίδοση (< 7 Τυπικοί βαθμοί) σε όλες τις υποδοκιμασίες του WISC-III, ωστόσο η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων βρέθηκε στατιστικώς σημαντική σε τρεις από τις δέκα υποδοκιμασίες: «Λεξιλόγιο» ($p=0,014$), «Αριθμητική» ($p=0,006$), και «Πληροφορίες» ($p=0,005$). Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (με τη μέθοδο της βηματικής απαλοιφής μεταβλητών) έδειξε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα του δείκτη λεκτικής νοημοσύνης ($\beta=-0,121$, $p=0,042$) και το θετικό ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής ($\beta=0,537$, $p<0,001$) σχετίζονται με μεγαλύτερη βαρύτητα αναγνωστικής δυσχέρειας. Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν τη σημασία της πρώιμης ανίχνευσης γλωσσικών ελλειμμάτων σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και λογοθεραπευτικής παρέμβασης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Τεστ Ανάγνωσης-A, WISC-III, ειδική αναπτυξιακή διαταραχή του λόγου.

Εισαγωγή

Η διερεύνηση του προφίλ των αναγνωστικών δεξιοτήτων σε παιδιά με ειδικές αναπτυξιακές γλωσσικές διαταραχές έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων. Οι μειωμένες γλωσσικές δεξιότητες στη φωνολογία, μορφο-σύνταξη, σημασιολογία και πραγματολογία συμπεριλαμβάνονται στον ορισμό των μαθησιακών δυσκολιών, ενώ η ύπαρξή τους στην προσχολική ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μαθησιακών δυσκολιών στη σχολική ηλικία.¹⁻³

Μια σειρά από έρευνες καταδεικνύει την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής συσχέτισης μεταξύ αναγνωστικής δεξιότητας και μορφο-συντακτικής επίγνωσης σε παιδιά σχολικής ηλικίας που έχουν κατακτήσει τον μηχανισμό της ανάγνωσης και της γραφής.⁴⁻⁶ Η αναπτυξιακή διαταραχή του λόγου συχνά ακολουθείται από ειδικές δυσκολίες στην ανάγνωση και σε πολλές περιπτώσεις τα συμπτώματα και των δύο διαταραχών συνυπάρχουν και επιμένουν στον χρόνο.⁷ Στη βιβλιογραφία επισημαίνεται η σοβαρή δυσκολία στην εκμάθηση της μορφο-σύνταξης, ιδιαίτερα σε εφήβους με διαγνωσμένη ειδική μαθησιακή δυσκολία, οι οποίοι παρουσιάζουν σημαντικό αριθμό από μορφο-συντακτικά λάθη.⁸ Επίσης, σημαντικό αριθμός παιδιών με αναγνωστική δυσχέρεια παρουσιάζει σοβαρή αδυναμία στην κατανόηση του γραπτού κειμένου.⁹ Το εύρος προβλημάτων γλωσσικής επεξεργασίας συμπεριλαμβάνει δυσκολίες στη σημασιολογική και κατ'επέκταση στην πραγματολογική πλευρά του λόγου.¹⁰ Επιπρόσθετα, πληθώρα ερευνών έχει αναδείξει ότι το επίπεδο της φωνολογικής επίγνωσης και μνήμης συνδέεται άμεσα με την απόδοση του μαθητή στην ορθογραφία και στην ανάγνωση.¹¹⁻¹⁵ Επομένως, οι γλωσσικές δεξιότητες των παιδιών στη μορφολογία, στη σύνταξη, στην κατανόηση γραπτού κειμένου, καθώς και στη φωνολογία παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνωστική τους επίδοση. Όσον αφορά στο νοητικό προφίλ των παιδιών με αναγνωστική δυσχέρεια, οι μελέτες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σε σχετική έρευνα σε Ελληνόπουλα με ειδική διαταραχή της ανάγνωσης, η χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία Wechsler Intelligence Scale for Children - III (WISC-III) παρατηρήθηκε στις κλίμακες «Αριθμητική» και «Μνήμη Αριθμών»,¹⁶ ενώ σε αντίστοιχη μελέτη¹⁷ αυτή παρατηρήθηκε στις κλίμακες «Πληροφορίες» και «Κωδικοποίηση». Σε παιδιά με αναπτυξιακή γλωσσική διαταραχή, η επίδοση βρέθηκε χαμηλότερη στις κλίμακες «Λεξιλόγιο» και «Πληροφορίες»,¹⁷ ενώ σε άλλη έρευνα η επίδοση των παιδιών ήταν χαμηλότερη στις κλίμακες «Πληροφορίες», «Λεξιλόγιο» και «Συναρμολόγηση».¹⁸ Με βάση την παραπάνω βιβλιογραφική ανασκόπηση και δεδομένου ότι υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που έχουν μελετήσει το προφίλ των νοητικών και των επιμέρους ανα-

γνωστικών δεξιοτήτων σε Ελληνόπουλα με ή χωρίς ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής στην προσχολική ηλικία, η παρούσα μελέτη προσδοκά να καλύψει αυτό το κενό, απαντώντας στα εξής ερευνητικά ερωτήματα: (α) Πώς διαμορφώνεται το προφίλ των αναγνωστικών δεξιοτήτων σε παιδιά με αναγνωστική δυσχέρεια; (β) Σε ποιες αναγνωστικές δεξιότητες διαφοροποιούνται τα παιδιά με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια και με ή χωρίς ιστορικό διάγνωσης γλωσσικής διαταραχής στην προσχολική ηλικία; (γ) Πώς διαμορφώνεται το νοητικό προφίλ των παιδιών με αναγνωστική δυσχέρεια και με ή χωρίς ιστορικό διάγνωσης γλωσσικής διαταραχής; (δ) Σε ποιες νοητικές δεξιότητες διαφοροποιούνται τα παιδιά με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια και με ή χωρίς ιστορικό διάγνωσης γλωσσικής διαταραχής στην προσχολική ηλικία; και (ε) Ποιοι παράγοντες σχετίζονται ανεξάρτητα με τη βαρύτητα της αναγνωστικής δυσχέρειας;

Υλικό και Μέθοδος

Δείγμα

Το αρχικό δείγμα αποτέλεσαν 247 παιδιά (n=139, 61,5% αγόρια και n=87, 38,5% κορίτσια), με μέση ηλικία τα 10,5 έτη (TA=1,2 έτη), που προσήλθαν στην Παιδοψυχιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», με αίτημα τη διερεύνηση αναγνωστικών δυσκολιών και τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, ήτοι φοίτηση στην Γ' έως Στ' τάξη δημοτικού, γνώση της ελληνικής γλώσσας και Δείκτη Νημοσύνης >80 βάσει της ψυχομετρικής δοκιμασίας «Ελληνικό WISC-III» (n=220) ή της δοκιμασίας "Raven Coloured Progressive Matrices" (n=6).

Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Η μελέτη έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» (αρ.28311/31-12-2020 έγκριση 13-01-2021). Από τους ατομικούς ιατρικούς φακέλους των παιδιών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη και εξετάστηκαν στην Παιδοψυχιατρική Κλινική του ΕΚΠΑ κατά τη χρονική περίοδο 2013-2018, αντλήθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία εξέτασης, φύλο, τάξη φοίτησης, ιστορικό διάγνωσης αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου στην προσχολική ηλικία, τόπος διαμονής, μόρφωση γονέων, αριθμός παιδιών, οικογενειακή κατάσταση) και τα αποτελέσματα των ψυχομετρικών δοκιμασιών αξιολόγησης των αναγνωστικών και νοητικών δεξιοτήτων.

Τεστ Ανάγνωσης – A¹⁹ το οποίο χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αναγνωστικής δυσχέρειας. Περιλαμβάνει τέσσερεις υποδοκιμασίες των αναγνωστικών δεξιοτήτων: (α) Αποκωδικοποίηση – αξιολογεί τη δεξιότητα του

παιδιού να αναγνωρίζει με ακρίβεια λέξεις/ψευδολέξεις και να τις διακρίνει μεταξύ τους, (β) Ευχέρεια – αξιολογεί την ακρίβεια και την ταχύτητα της ανάγνωσης, (γ) Μορφολογία και Σύνταξη – αξιολογεί τη δεξιότητα του παιδιού να χειρίζεται τα ρήματα σε επίπεδο πρότασης σε διάφορα πρόσωπα, εγκλίσεις και χρόνους, να παράγει σύνθετες λέξεις και να συντάσσει προτάσεις με και χωρίς οπτικό ερέθισμα, (δ) Κατανόηση – αξιολογεί την ικανότητα του παιδιού να αναγνωρίζει ισοδύναμες σημασιολογικές προτάσεις, να κατανοεί κυριολεκτικές, αφηρημένες και συμπερασματικές πληροφορίες που δίνονται στο κείμενο. Επιπλέον, αξιολογεί τη δεξιότητα του παιδιού να κατανοεί τη σημασία των άγνωστων λέξεων βάσει του περικειμένου, την κεντρική ιδέα του κειμένου, τη λανθασμένη πληροφορία καθώς και τη δεξιότητα να εξάγει συμπεράσματα. Η βαθμολογία σε οποιαδήποτε υποδοκιμασία που αντιστοιχεί στο ≤ 10 εκατοστημόριο (EK), ορίζεται ως σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια, ενώ η βαθμολογία που αντιστοιχεί στο 11–30 EK ορίζεται ως σημαντική αναγνωστική δυσχέρεια. Για τους σκοπούς της μελέτης δημιουργήθηκε η μεταβλητή "βαρύτητα της αναγνωστικής δυσχέρειας", η οποία ορίστηκε ως ο αριθμός των υποδοκιμασιών στις οποίες η βαθμολογία του παιδιού αντιστοιχεί ≤ 30 EK και κυμαίνεται από 1 έως 4.

Ελληνικό WISC – III²⁰ χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του νοητικού δυναμικού και αποτελείται από πέντε λεκτικές (Πληροφορίες, Ομοιότητες, Αριθμητική, Λεξιλόγιο, Κατανόηση) και πέντε πρακτικές (Συμπλήρωση, Κωδικοποίηση, Σειριοθέτηση Εικόνων, Σχέδια με Κύβους και Συναρμολόγηση Αντικειμένων) κλίμακες. Για τους σκοπούς της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ως ουσός για την αναγνώριση πιθανών νοητικών δυσκολιών στις επιμέρους νοητικές δεξιότητες μία Τυπική Απόκλιση κάτω του μέσου όρου (≤ 7 Τυπικοί Βαθμοί) για την κάθε υποκλίμακα.²¹

Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτες και σχετικές συχνότητες και για τις ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's chi-square test, ενώ για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική μέθοδος Mann-Whitney test για ανεξάρτητες ομάδες. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) με βηματική απαλοιφή (stepwise) για την εύρεση παραγόντων που σχετίζονται ανεξάρτητα με τη βαρύτητα της αναγνωστικής δυσχέρειας. Όσον αφορά στην ανάλυση παλινδρόμησης, προηγήθηκε έλεγχος προϋποθέσεων για την εφαρμογή της (διερεύνηση κα-

νονικότητας και ομοσκεδαστικότητας των καταλοίπων και έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας - Tolerance και VIF).

Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS Statistics 26.0.

Αποτελέσματα

Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

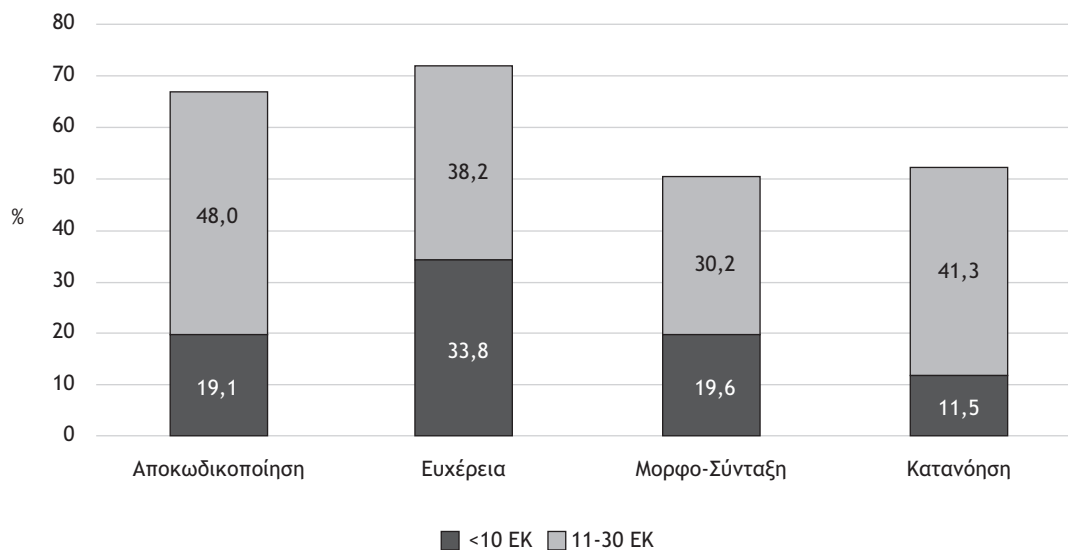
Από τα 247 παιδιά που εξετάστηκαν, τα 226 (92,5%) παρουσίαζαν σημαντική αναγνωστική δυσχέρεια σε τουλάχιστον μία από τις τέσσερις υποδοκιμασίες του Τεστ Ανάγνωσης-A (≤ 30 EK). Στο σύνολο των 226 παιδιών, 38 (16,8%) φοιτούσαν στη Γ' δημοτικού, 48 (21,2%) στη Δ' δημοτικού, 55 (24,3%) στην Ε' δημοτικού και 85 (37,6%) παιδιά φοιτούσαν στην Στ' δημοτικού. Αναφορικά με το μορφωτικό επίπεδο των γονιών, 109 πατέρες (48,2%) και 107 μητέρες (47,3%) ήταν απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Το 78,8% (n=178) των οικογενειών διέμενε στην Αθήνα. Το 87% (n=198) των παιδιών διέμενε και με τους δύο γονείς τους. Η πλειοψηφία των οικογενειών είχε ένα (26,2%) ή δύο παιδιά (56,9%).

Προφίλ αναγνωστικών δεξιοτήτων σε παιδιά με αναγνωστική δυσχέρεια

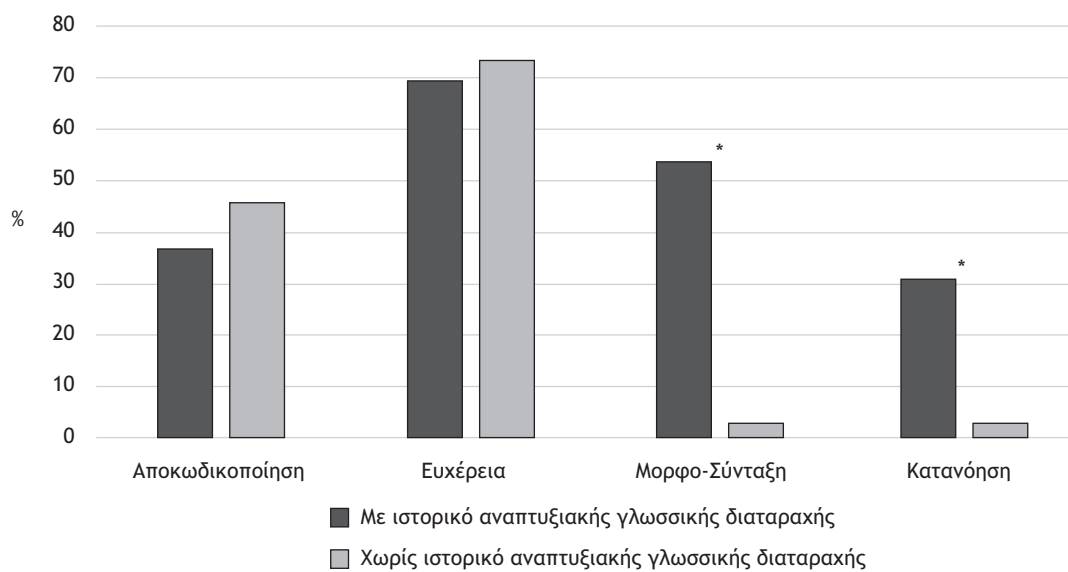
Αναφορικά με το προφίλ των αναγνωστικών τους ικανοτήτων, το 72,0% (n=163) παρουσίαζε χαμηλή επίδοση στην αναγνωστική ευχέρεια (≤ 30 EK), το 67,1% (n=149) στην αποκωδικοποίηση των λέξεων και ψευδολέξεων (≤ 30 EK), το 52,8% (n=119) στην κατανόηση του γραπτού κειμένου (≤ 30 EK) και το 49,8% (n=112) στη μορφο-σύνταξη (≤ 30 EK) (εικόνα 1). Τα παιδιά με ιστορικό γλωσσικής διαταραχής παρουσίαζαν δυσκολίες σε περισσότερες αναγνωστικές δεξιότητες από τα παιδιά χωρίς ιστορικό γλωσσικής διαταραχής, $z=-8,584$, $p<0,001$, $\Delta T=3,00$, $MO=2,91$ και $TA=1,04$ έναντι $\Delta T=2,00$, $MO=1,59$ και $TA=0,66$).

Αναγνωστικές δεξιότητες παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια και με ή χωρίς ιστορικό διάγνωσης αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής στην προσχολική ηλικία

Σχετικά με το προφίλ των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια (≤ 10 EK σε τουλάχιστον μία υποδοκιμασία του Τεστ Ανάγνωσης-A, από την επισκόπηση της εικόνας 2 παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των παιδιών με ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής και χωρίς σε όλες τις δοκιμασίες των επιμέρους αναγνωστικών δεξιοτήτων. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικώς σημαντικές στις υποδοκιμασίες της Μορφο-σύνταξης, $\chi^2(1, N=110)=21,94$, $p<0,001$, και της Κατανόησης του γραπτού κειμένου, $\chi^2(1, N=110)=8,89$, $p<0,001$. Τα παιδιά με



Εικόνα 1. Το προφίλ των επιμέρους δοκιμασιών αναγνωστικών δεξιοτήτων σε παιδιά με σημαντική (11-30 EK) και σοβαρή (≤ 10 EK) αναγνωστική δυσχέρεια στο Τεστ Ανάγνωσης-A (N=226).



Εικόνα 2. Επιμέρους αναγνωστικές δεξιότητες των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια στο Τεστ Ανάγνωσης-A (≤ 10 EK) με ή χωρίς ιστορικό ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου (N=110), * $p < 0,001$.

σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια και ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής σε μεγαλύτερο ποσοστό, συγκριτικά με εκείνα χωρίς ιστορικό, δυσκολεύονταν σημαντικά να χειριστούν ρήματα σε επίπεδο πρότασης σε διάφορα πρόσωπα και εγκλίσεις, να επιλέγουν σωστά τους χρόνους, να παράγουν σύνθετες λέξεις και να χειρίζονται μορφολογικά στοιχεία της γλώσσας σε επίπεδο πρότασης, στη σύνταξη των προτάσεων με ή χωρίς οπτική υποστήριξη, όπως αναμένεται με βάση την τάξη φοίτησης (53,1% έναντι 3,4%). Επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό

των παιδιών με ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής από ό,τι εκείνων χωρίς ιστορικό (30,9% έναντι 3,4%) δυσκολεύονταν σημαντικά να αναγνωρίζουν ισοδύναμες σημασιολογικές προτάσεις, να κατανοούν τις συμπερασματικές πληροφορίες που δίνονται άμεσα στο κείμενο, να αναγνωρίζουν τη σημασία των άγνωστων λέξεων από το περιεχόμενο, να εντοπίζουν την κεντρική ιδέα του κειμένου, να αναγνωρίζουν τη λανθασμένη πληροφορία, να εξαγουν συμπεράσματα και να αναγνωρίζουν αφηρημένα χαρακτηριστικά.

Το νοητικό προφίλ των παιδιών με αναγνωστική δυσχέρεια και με ή χωρίς ιστορικό διάγνωσης γλωσσικής διαταραχής

Το προφίλ νοητικών δεξιοτήτων των παιδιών με αναγνωστική δυσχέρεια (≤30 ΕΚ στο Τεστ Ανάγνωσης-Α απεικονίζεται στην εικόνα 3. Από την επισκόπηση αυτού παρατηρήθηκε ότι μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής από ό,τι εκείνων χωρίς σχετικό ιστορικό είχαν χαμηλή επίδοση (<7TB) σε όλες τις υποδοκιμασίες του WISC-III, ωστόσο η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων βρέθηκε στατιστικώς σημαντική σε έξι από τις δέκα υποδοκιμασίες: «Ομοιότητες» (p=0,006), «Αριθμητική» (p=0,001), «Σχέδια με Κύβους» (p=0,013), «Λεξιλόγιο» (p<0,001), «Συναρμολόγηση Αντικειμένων» (p=0,037) και «Πληροφορίες» (p=0,001).

Το νοητικό προφίλ των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ιστορικού διάγνωσης ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου στην προσχολική ηλικία

Το προφίλ νοητικών δεξιοτήτων των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια (≤10 ΕΚ στο Τεστ Ανάγνωσης-Α) απεικονίζεται στην εικόνα 4. Από την επισκόπηση αυτού παρατηρείται ότι μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής από ό,τι εκείνων χωρίς ιστορικό είχαν χαμηλή επίδοση (<7TB) σε όλες τις υποδοκιμασίες του WISC-III, ωστόσο η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων βρέθηκε στατιστικώς σημαντική σε τρεις από τις δέκα υποδοκι-

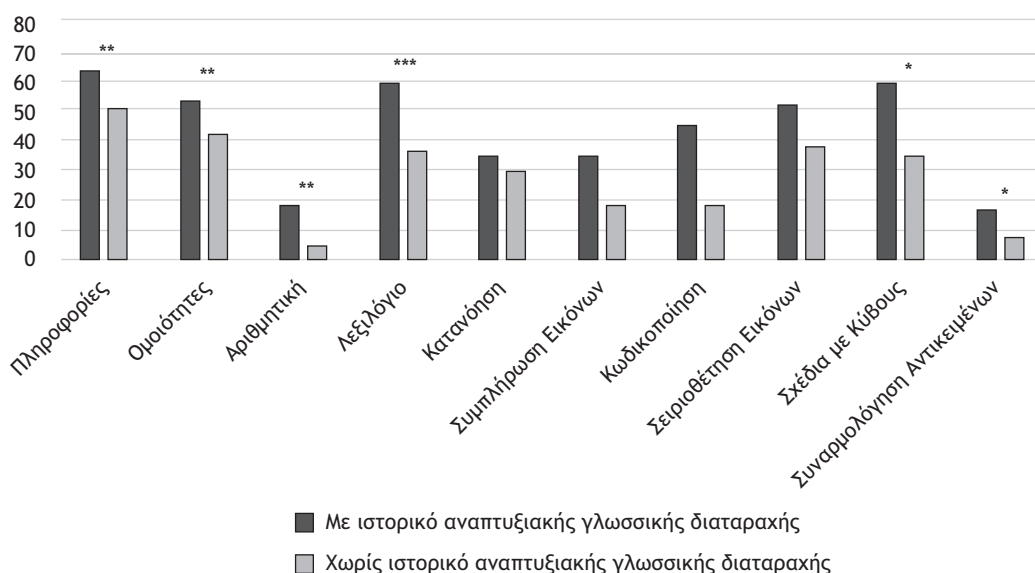
μασίες: «Λεξιλόγιο» (p=0,014), Αριθμητική (p=0,006), και «Πληροφορίες» (p=0,005).

Παράγοντες που συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη βαρύτητα της αναγνωστικής δυσχέρειας

Το μοντέλο που προέκυψε από την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (με τη μέθοδο της βηματικής απαλοιφής μεταβλητών) με εξαρτημένη μεταβλητή τη βαρύτητα της αναγνωστικής δυσχέρειας, εξηγεί το 34,6% της διακύμανσης στη βαθμολογία αυτής (αριθμός των αναγνωστικών δεξιοτήτων που βρίσκονται ≤30 εκατοστημορίου στο Τεστ Ανάγνωσης-Α), R² =0,346, F(2, 218)=58,734, p<0,001, με τα χαμηλότερα επίπεδα του δείκτη λεκτικής νοημοσύνης, β=-0,121, t(218)=-2,041, p=0,042, και το θετικό ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής, β=0,537, t(218)=9,079, p<0,001, να είναι οι μόνοι παράγοντες που σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με μεγαλύτερη βαρύτητα αναγνωστικής δυσχέρειας.

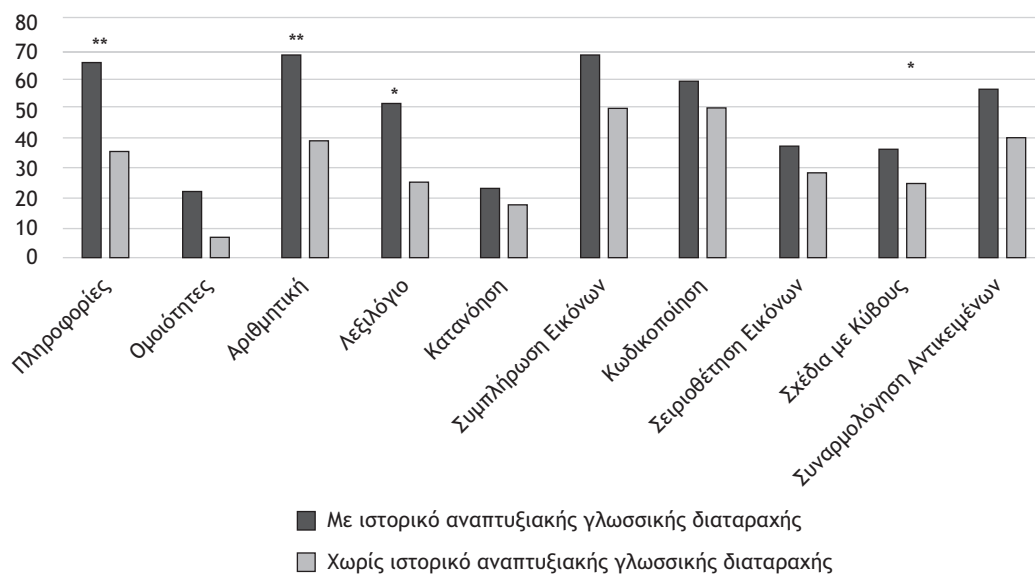
Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν ατομικοί ιατρικοί φάκελοι 226 παιδιών με φυσιολογική νοημοσύνη και αναγνωστική δυσχέρεια, όπως αυτή αποτυπώθηκε στο Τεστ Ανάγνωσης-Α (≤30ΕΚ τουλάχιστον σε μία από τις τέσσερις δεξιότητες). Ένα σημαντικό εύρημα είναι ότι το 61,9% των παιδιών φοιτούσε στις δύο τελευταίες τάξεις του δημοτικού σχολείου, γεγονός που σηματοδοτεί τη μεγάλη καθυστέρηση στη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσκολιών τους. Στο σύνολο του δείγματος, 110



Εικόνα 3. Το προφίλ των νοητικών δεξιοτήτων όπως αυτές αποτυπώνονται στη δοκιμασία WISC-III ≤ 7TB σε δείγμα 220 παιδιών με αναγνωστική δυσχέρεια (Τεστ Ανάγνωσης-Α ≤30 ΕΚ), με ή χωρίς ιστορικό ειδικής αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



Εικόνα 4. Το προφίλ των νοητικών δεξιοτήτων όπως αυτές αποτυπώνονται στη δοκιμασία WISC –III ≤ 7TB σε δείγμα 110 παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια (Τεστ Ανάγνωσης-A ≤10 ΕΚ), με ή χωρίς ιστορικό ειδικής αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

παιδιά (48,7%) παρουσίαζαν σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια (≤ 10 ΕΚ στο Τεστ Ανάγνωσης-Α). Το προφίλ των αναγνωστικών δεξιοτήτων αυτών των παιδιών φάνηκε να διαφοροποιείται ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ιστορικού ειδικής αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου στην προσχολική ηλικία. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με ιστορικό γλωσσικής διαταραχής από ό,τι αυτών χωρίς ιστορικό παρουσιάζει χαμηλή επίδοση σε όλες τις επιμέρους αναγνωστικές δεξιότητες (Ευχέρεια, Αποκωδικοποίηση, Μορφολογία-Σύνταξη, Κατανόηση), ωστόσο σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μόνο στις δύο από τις τέσσερις δεξιότητες – στη Μορφοσύνταξη και στην Κατανόηση γραπτού κειμένου.

Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς μια σειρά από έρευνες επισημαίνουν την ύπαρξη της μειωμένης επίγνωσης των σημασιολογικών, μορφολογικών και συντακτικών πληροφοριών στα παιδιά που δυσκολεύονται στην αναγνωστική κατανόηση.^{22–25} Οι Ouellette & Beers (2010) αναφέρουν ερευνητικά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η κατανόηση της σημασίας των λέξεων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη της αναγνωστικής κατανόησης σε παιδιά 11–12 χρονών.²⁶ Εν τούτοις, παρόλο που το λεξιλόγιο είναι ένας ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας της αναγνωστικής κατανόησης, ακόμη και αν αυτό βρίσκεται σε ικανοποιητικό επίπεδο, υπάρχει το ενδεχόμενο το παιδί να δυσκολεύεται στην κατανόηση του γραπτού κειμένου, εφόσον δεν μπορεί να επεξεργαστεί τη σημασία των προτάσεων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι, αν και οι δυσκολίες στον λόγο

με το πέρασμα του χρόνου είναι λιγότερο αντιληπτές, οι γλωσσικές ελλείψεις στη μορφολογία-σύνταξη και στην επεξεργασία των λεκτικών ερεθισμάτων, μπορούν να ανιχνευθούν με δοκιμασίες που ελέγχουν πιο λεπτομερώς τη δομή του λόγου.^{27,28}

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν ότι οι πιθανές γλωσσικές ελλείψεις των παιδιών με ιστορικό αναπτυξιακής διαταραχής του λόγου αντικατοπτρίζονται στη μορφο-σύνταξη και κατανόηση του γραπτού κειμένου, συμβάλλοντας στη βαρύτητα της αναγνωστικής δυσχέρειας. Από την κλινική εμπειρία, γνωρίζουμε ότι ακόμη και στις περιπτώσεις παιδιών με γλωσσική διαταραχή που επιτυχώς απέκτησαν τον μηχανισμό της ανάγνωσης (αποκωδικοποίηση, ευχέρεια), αναφέρεται από τις μητέρες τους η δυσκολία στην αναγνωστική κατανόηση που γίνεται συνήθως αντιληπτή στην Γ' δημοτικού σχολείου όταν τα παιδιά διδάσκονται μαθήματα, όπως η Ιστορία, που απαιτούν επάρκεια στη σημασιολογική και πραγματολογική αναγνώριση λέξεων, προτάσεων και νοήματος του γραπτού κειμένου.

Αναφορικά με τις νοητικές δεξιότητες των παιδιών με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια (≤ 10 ΕΚ στο Τεστ Ανάγνωσης – Α) από τη σύγκριση των παιδιών με και χωρίς ιστορικό αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής στην προσχολική ηλικία, ένα βασικό αποτέλεσμα είναι ότι σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αυτών με ιστορικό έχει χαμηλή επίδοση (< 7 ΤΒ) στις λεκτικές υποκλίμακες Αριθμητική, Πληροφορίες και Λεξιλόγιο. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη μελέτη της Ρότσικα (2007), η

οποία βρήκε χαμηλή επίδοση των παιδιών με γλωσσική διαταραχή στις λεκτικές υποκλίμακες Αριθμητική και Λεξιλόγιο του WISC-III.

Αναφορικά με τους παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με τη βαρύτητα αναγνωστικής δυσχέρειας, η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με τη μέθοδο βηματικής απαλοιφής ανέδειξε το θετικό ιστορικό διάγνωσης αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής στην προσχολική ηλικία ($\beta=0,537$) και τα χαμηλότερα επίπεδα λεκτικής νοημοσύνης ($\beta=-0,121$). Μια σειρά ερευνών έχει τεκμηριώσει τη σχέση ανάμεσα στις γλωσσικές διαταραχές και τις αναγνωστικές δυσκολίες,²⁹⁻³¹ καθώς και ότι τα παιδιά με αναπτυξιακή γλωσσική διαταραχή στην προσχολική ηλικία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν στη σχολική ηλικία σοβαρές δυσκολίες στην ανάγνωση.³² Πιθανόν να παίζει ρόλο και ο τύπος της γλωσσικής διαταραχής (στην έκφραση ή/και στην αντίληψη του λόγου), ο οποίος, ωστόσο, δεν κατέστη δυνατόν να προσδιοριστεί σε όλα τα παιδιά του δείγματος από τις γνωματεύσεις που υπήρχαν στον ιατρικό τους φάκελο. Το εύρημα ότι η χαμηλότερη λεκτική νοημοσύνη σχετίζεται σημαντικά με μεγαλύτερη βαρύτητα αναγνωστικής δυσχέρειας είναι επίσης αναμενόμενο, καθώς συνδέεται άμεσα με το επίπεδο των γλωσσικών δεξιοτήτων. Η λεκτική νοημοσύνη αξιολογεί τις δεξιότητες του παιδιού να χειρίζεται ακουστικο-λεκτικό υλικό και να προβαίνει σε λεκτικούς συλλογισμούς.^{33,34} Τα γλωσσικά ελλείμματα στη σημασιολογική, μορφο-συντακτική και πραγματολογική πλευρά του λόγου, καθώς και στην επεξεργασία του και η μειωμένη δεξιότητα στην ανάκληση των λέξεων σχετίζονται με τη χαμηλή επίδοση στις λεκτικές υποδοκιμασίες του WISC-III, ενώ με την πάροδο του

χρόνου δύνανται να μειώσουν τον δείκτη της Λεκτικής Νοημοσύνης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας που αφορούν στο προφίλ των αναγνωστικών και νοητικών δεξιοτήτων σε παιδιά σχολικής ηλικίας με αναγνωστική δυσχέρεια αναδεικνύουν τη σημασία της πρώιμης ανίχνευσης γλωσσικών ελλειμμάτων σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Η πρώιμη λογοθεραπευτική παρέμβαση δύναται να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής αναγνωστικής δυσχέρειας και κατ'επέκταση δυσκολιών στη συναισθηματική, νοητική και κοινωνική ανάπτυξη αυτών των παιδιών.

Τέλος, χρειάζεται να αναφερθεί ότι η αναδρομική άντληση των στοιχείων που αφορούν στη διάγνωση της αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής από το ιστορικό και τα έγγραφα του ατομικού ιατρικού φακέλου, αποτελεί πιθανό περιορισμό της μελέτης. Επίσης, η απουσία αξιολόγησης των γλωσσικών δεξιοτήτων με ψυχομετρικά εργαλεία δεν επέτρεψε την ακριβέστερη αποτύπωση της σχέσης μεταξύ αυτών και των αναγνωστικών δεξιοτήτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην Ελλάδα που χρησιμοποίησε ψυχομετρικά εργαλεία για την ταυτόχρονη εκτίμηση αναγνωστικών και νοητικών δεξιοτήτων σε παιδιά με σοβαρή αναγνωστική δυσχέρεια, τα αποτελέσματά της έχουν ιδιαίτερη σημασία. Η εν εξελίξει μελέτη που εστιάζει στη γλωσσολογική ανάλυση της μορφολογίας- σύνταξης και κατανόησης γραπτού κειμένου ενδεχομένως θα αναδείξει τις γλωσσικές ελλείψεις που δεν έγιναν αντιληπτές από τους γονείς και εκπαιδευτικούς κατά τη διάρκεια της προσχολικής ηλικίας και της φοίτησης στις πρώτες τάξεις του δημοτικού σχολείου.

Βιβλιογραφία

- Hallahan DP, Mock DR. A brief history of the field of learning disabilities. In: Swanson HL, Harris K, Graham S (eds) *Handbook of learning disabilities*. Guilford Press, New York, 2003
- Papanastasiou F. *Facilitating learning*. Support and intervention program for specific learning difficulties. Pedio Publications, Athens, 2017 (in Greek)
- Papadimitriou AB. Specific Learning Difficulties: Conceptual issues, Classification, Diagnostic Assessment. In: Kolaitis G (ed) *Contemporary Child and Adolescent Psychiatry Mental health and Psychopathology*. Beta Medical Publications, Athens, 2020 (in Greek)
- Carlisle JF, Fleming J. Lexical processing of morphologically complex words in the elementary years. *Scient Stud Read* 2003, 7:239-253, doi: 10.1207/S1532799XSSR0703_3
- Deacon SH, Kirby JR. Morphological awareness: Just "more phonological"? The roles of morphological and phonological awareness in reading development. *Appl Psycholinguist* 2004, 25:223-238, doi: 10.1017/S0142716404001110
- Christo C, Davis J, Brock SE. *Identifying, assessing, and treating dyslexia at school*. Springer Science & Business Media, New York, 2009
- Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: Same or different? *Psychol Bull* 2004, 130:858, doi: 10.1037/0033-2909.130.6.858.
- Nagy W, Berninger VW, Abbott RD. Contributions of morphology beyond phonology to literacy outcomes of upper elementary and middle-school students. *J Educ Psychol* 2006, 98:134, doi: 10.1037/0022-0663.98.1.134
- Panteliadou S, Mpotsas G, Sideridis G. The explanation of reading achievement based on phonemic awareness, family environment and social status: A preliminary analysis with first grade of Elementary School children. *Researching the Child's World* 2000, 4:53-65, doi: 10.12681/icw.18133 (in Greek)
- Nation K, Snowling MJ. Beyond phonological skills: Broader language skills contribute to the development of reading. *J Res Read* 2004, 27:342-356, doi: 10.1111/j.1467- 9817.2004.00238.x
- Snowling MJ, Bishop DVM, Stothard SE, Chipchase B, Kaplan C. Psychosocial outcomes at 15 years of children with a preschool his-

- tory of speech-language impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 2006, 47:759–765, doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01631.x
12. Lundberg I, Høien T. Dyslexia and phonology. In: Fawcett A (ed) *Dyslexia Theory and good practice*. Whurr Publishers, London, 2001
 13. Tafa E, Manolitsis G. A longitudinal literacy profile of Greek precocious readers. *Read Res Q* 2008, 43:165–185, doi: 10.1598/RRQ.43.2.4
 14. Bowey JA. Predicting individual differences in learning to read. In: Snowling MJ, Hulme C (eds) *The science of reading: A handbook*. Blackwell Publishing, 2005
 15. Snowling MJ. Literacy outcomes for children with oral language impairments: Developmental interactions between language skills and learning to read. The connections between language and reading disabilities. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ, 2005
 16. Rotsika V, Vlassopoulou M, Rogakou E, Sini A, Legaki L, Pechlivanidou E, et al. The WISC-III profile in children with learning disabilities. *Psychology* 2006, 13:56–66, doi: 10.12681/psy_hps.23901 (in Greek)
 17. Filippatou DN, Livaniou EA. Comorbidity and WISC-III profiles of Greek children with attention deficit hyperactivity disorder, learning disabilities, and language disorders. *Psychological Rep* 2005, 97:485–504, doi: 10.2466/pr0.97.2.485-504
 18. Vogindroukas I, Zikopoulou O. Comparative results of WISC-III in children with Specific Developmental Language Impairment and Specific Learning Difficulties (Dyslexia). *Psychology* 2009, 16:99–114, doi: 10.12681/psy_hps.23806 (in Greek)
 19. Panteliadou S, Antoniou F. *Reading Test-A (Test-A)*. YPEPTH, EPEAEK (Ministry of Education, Research, and Religious Affairs), Athens, 2008 (in Greek)
 20. Georgas DD, Paraskevopoulos IN, Bezevegis EG, Giannitsas ND. *Greek WISC-III Wechsler Intelligence Scales for Children (David Wechsler)*. Greek Letters, Athens, 1997 (in Greek)
 21. Bachelier D, Cognet G. *Assessment using WISC-V and additional tools: Practical guide for the evaluation*. Dunod, Malakoff, 2017 (in French)
 22. Stavrakaki S. Comprehension of reversible relative clauses in specifically language impaired and normally developing Greek children. *Brain Lang* 2001, 77:419–431, doi: 10.1006/brln.2000.2412
 23. Palikara O, Dockrell JE, Lindsay G. Patterns of change in the reading decoding and comprehension performance of adolescents with specific language impairment (SLI). *Learning Disabilities: A Contemporary Journal* 2011, 9:89–105
 24. Dockrell JE, Lindsay G, Palikara O. Explaining the academic achievement at school leaving for pupils with a history of language impairment: Previous academic achievement and literacy skills. *Child Lang Teach Ther* 2011, 27:223–237, doi: 10.1177/0265659011398671
 25. Ricketts J. Research review: Reading comprehension in developmental disorders of language and communication. *J Child Psychol Psychiatry* 2011, 52:1111–1123, doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02438.x
 26. Ouellette G, Beers A. A not-so-simple view of reading: How oral vocabulary and visual- word recognition complicate the story. *Read Writ* 2010, 23:189–208, doi: 10.1007/s11145-008-9159-1
 27. Scarborough HS, Dobrich W. Development of children with early language delay. *J Speech Hear Res* 1990, 33:70–83, doi: 10.1044/jshr.3301.70
 28. Rescorla L. Late talkers: Do good predictors of outcome exist? *Dev Disabil Res Rev* 2011, 17:141–150, doi: 10.1002/ddrr.1108
 29. Silva PA, Williams S, McGee R. A longitudinal study of children with developmental language delay at age three: later intelligence, reading and behaviour problems. *Dev Med Child Neurol* 1987, 29:630–640, doi: 10.1111/j.1469-8749.1987.tb08505.x
 30. Catts HW. Early identification of dyslexia: Evidence from a follow-up study of speech- language impaired children. *Ann Dyslexia* 1991, 41:163–177, doi: 10.1007/BF02648084
 31. Naucler K, Magnusson E. Reading and writing development: Report from an ongoing longitudinal study of language-disordered and normal groups from pre-school to adolescence. *Folia Phoniatr Logop* 1998, 50:271–282, doi: 10.1159/000021469
 32. Catts HW, Fey ME, Tomblin JB, Zhang X. A longitudinal investigation of reading outcomes in children with language impairments. *J Speech Lang Hear Res* 2002, 45:1142–1157, doi: 10.1044/1092-4388(2002/093)
 33. Motti-Stefanidi F. *Assessment of intelligence of school-aged children and adolescents*. Greek Letters, Athens, 1999 (in Greek)
 34. Giannitsas N, Mylonas K. Factor analysis for the Hellenic WISC-III: Domains of cognitive development. *Psychology* 2004, 11 423–443, doi: 10.12681/psy_hps.24010 (in Greek)

Research article

The profile of reading and cognitive skills of children with a history of specific developmental language disorder

Sophia Giannopoulou,¹ Ioanna Giannopoulou,² Vasiliki Efstathiou,² Apostolos Maidonis,¹ Despoina Tsourti,¹ Evangelia Koukoula,¹ Gerasimos Kolaitis¹

¹Department of Child Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens,

²Second Department of Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 18 May 2022/Revised 30 July 2022/Published Online 30 August 2022

ABSTRACT

The present study aimed to investigate the profile of reading and cognitive skills of primary school' students with a history of specific developmental language disorder during preschool years. The sample comprised 247 children referred for assessment of their reading difficulties to the University Child Psychiatry Department, at the "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece. The study was retrospective utilizing medical records from where the following information was drawn: demographic data, presence of a diagnosis of a specific developmental language disorder, results of Reading Test-A and WISC-III. Among the 247 children with normal intelligence $IQ > 80$ (mean age: 10.5 years, 61.5% boys) included in the study, 226 (92.5%) were identified as having significant reading difficulties in at least one of the four subtests of the Reading-A Test (≤ 30 percentile); 72% performed poorly in reading fluency, 67.1% in decoding familiar and pseudowords, 52.8% in reading comprehension and 49.8% in morphosyntax subtest. When comparing children with severe reading difficulties (≤ 10 percentile on the Reading Test A) with a history of specific developmental language disorder ($N=110$) and no relevant history ($N=116$), the findings indicated that a significantly higher proportion of children with a history of specific language disorder had severe difficulty in morphosyntax ($\chi^2=21.94$, $p<0.001$) and reading comprehension subtests ($\chi^2=8.89$, $p<0.001$) than those with no history. In terms of the cognitive profile of children with severe reading difficulties, the results showed that a significantly higher proportion of children with a history of developmental language disorder than those with no history had low performance (< 7 Scaled Score) on all WISC-III subtests, however the difference between the two groups was found to be statistically significant on three subtests: "Vocabulary" ($p=0.014$), Arithmetic ($p=0.006$), and "Information" ($p=0.005$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that lower levels of the verbal IQ ($\beta=-0.121$, $p=0.042$) and positive history of developmental language disorder during preschool years ($\beta=0.537$, $p<0.001$) were independently related to the severity of reading disability. In conclusion, the findings of the present study highlight the importance of early detection of language deficits during the preschool years and timely speech and language therapy intervention.

KEYWORDS: Reading Test-A, WISC-III, specific developmental language disorder.

Ανασκόπηση

Το κινκάρδιο σύστημα στον άνθρωπο: Φυσιολογία παθοφυσιολογία και αλληλεπιδράσεις με τον ύπνο και την ανταποκρισιμότητα στο στρες

Αγοραστός Αγοραστός,¹ Μιλτιάδης Βασιλειάδης,¹ Γεώργιος Π. Χρούσος²

¹Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Τομέας Νευροεπιστημών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας και Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 22 Μαρτίου 2023/Αναθεωρήθηκε 21 Ιουνίου 2023/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 17 Ιουλίου 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρυθμική εναλλαγή ημέρας και νύχτας στον πλανήτη μας και οι σχετιζόμενες με αυτή έντονες διακυμάνσεις των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού έχουν οδηγήσει στην αντίστοιχη γεωφυσική εξελικτική ανάγκη για μία πολύ ακριβή χρονική οργάνωση των βιολογικών μηχανισμών σε όλο το φάσμα της φυλογονίας, ώστε να εξασφαλίζεται στον καλύτερο δυνατό βαθμό η ομοιοστάση και η προσαρμογή στο περιβάλλον. Το ενδογενές κινκάρδιο σύστημα (ΚΣ) αποτελεί ένα εξελικτικά άριστα προσαρμοσμένο και ιδιαίτερα περίπλοκο εσωτερικό «ρολόι», το οποίο δημιουργεί και διατηρεί μια κυτταρική και συστηματική ρυθμικότητα που διευκολύνει τον ημερονύκτιο συντονισμό των πολυεπίπεδων φυσιολογικών διεργασιών, από τη γονιδιακή έκφραση μέχρι τη συμπεριφορά. Η πολύπλοκη αυτή κινκάρδια ιεραρχία ενορχηστρώνεται από το κεντρικό ΚΣ, με τον υποθαλαμικό υπερχιασματικό πυρήνα ως τον κύριο βηματοδότη του, και το περιφερικό ΚΣ, ένα παράλληλο σύστημα επιμέρους χρονικών ταλαντώσεων αποτελούμενο από περιφερικούς μοριακούς χρονοδότες μέσα σε κάθε κύτταρο. Διάφοροι εσωτερικοί και εξωτερικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν υπό συγκεκριμένες συνθήκες στην κρίσιμη απώλεια της αρμονικής αυτής χρονικής τάξης σε διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης (χρονοδιάσπαση). Η χρονοδιάσπαση οδηγεί σε κατακερματισμό βιολογικών μηχανισμών τόσο σε μοριακό όσο και σε μακροφυσιολογικό/συμπεριφορικό επίπεδο, με αποτέλεσμα τη δυσπροσαρμοστική ρύθμιση βασικών ομοιοστατικών συστημάτων και την αυξημένη ευαισθησία και ευαλωτότητα σε στρες. Η χρονοδιάσπαση έχει επίσης συνδεθεί με δυσπροσαρμοστικές μεταβολές στο νευροενδοκρινικό, ανοσοποιητικό, μεταβολικό-οξειδωτικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα, με χάλαση των ημερήσιων ρυθμών, διαταραχές στον ύπνο, αρνητικές γνωστικές, συναισθηματικές και συμπεριφορικές επιπτώσεις, αλλά και τροποποίηση της έκφρασης πολλών γονιδίων. Τα παραπάνω παίζουν ένα σημαντικότατο ρόλο στην ανάπτυξη τόσο ψυχικών όσο και χρόνιων σωματικών νοσημάτων. Παρολ' αυτά, οι κινκάρδιες διαταραχές, όπως και οι διαταραχές του ύπνου, συνεχίζουν συχνά να αντιμετωπίζονται ως δευτερεύοντα μόνο συμπτώματα στις περισσότερες νοσολογικές οντότητες, παραβλέποντας έτσι τον σημαντικό και ιεραρχικά πρωτεύοντα ρόλο του ΚΣ στη (παθο-)φυσιολογία του οργανισμού. Η καλύτερη διερεύνηση της χρονικής σχέσης ανάμεσα σε κάθε πρόκληση και προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού και των μικρο- και μακροφυσιολογικών μηχανισμών που επηρεάζονται από τη χρονοδιάσπαση είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την κατανόηση του συστημικού υποστρώματος της παθοφυσιολογίας πολλών νοσημάτων και ιδιαιτέρως των διαταραχών που σχετίζονται με το στρες. Νέες γνώσεις πάνω στην παθοφυσιολογία του ΚΣ θα μπορούσαν να εξελίξουν καλύτερες χρονοβιολογικές θεραπευτικές δυνατότητες και τις στρατηγικές πρόληψης σε πληθυσμιακές ομάδες που βρίσκονται σε ρίσκο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κινκάρδιο σύστημα, κινκάρδια γονίδια, στρες, άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, αυτόνομο νευρικό σύστημα, ύπνος.

Το κirkάδιο σύστημα στον άνθρωπο

Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της ζωής στον πλανήτη μας, παρουσιάστηκε η εξελικτική ανάγκη του συγχρονισμού των ομοιοστατικών μηχανισμών όλων των οργανισμών με την έντονη διακύμανση των ενεργειακών απαιτήσεων στα πλαίσια της εναλλαγής ημέρας-νύχτας.^{1,2} Μέσα από την ανάγκη αυτή, αναπτύχθηκε ένα σύνθετο μοριακό σύστημα χρονισμού στους περισσότερους οργανισμούς, το οποίο διατηρεί μία ενδογενή ρυθμικότητα με περίοδο προσαρμοσμένη στην εικοσιτετράωρη περιστροφή της γης γύρω από τον άξονά της.³ Αυτό το ενδογενές κirkάδιο (λατ. *circadian*, *circa diem* – περίπου μία ημέρα, συν. κirkαδικό, κirkαδιανό) σύστημα χρονισμού (ΚΣ) δημιουργεί μια εσωτερική αναπαράσταση του εξωτερικού Zeitraum (γερμ. - χωροχρόνος) και βοηθά τους οργανισμούς να ακολουθούν βιολογικά τον χρόνο μέσα από έναν εσωτερικά παραγόμενο κirkάδιο ρυθμό.⁴ Το ΚΣ ενορχηστρώνει έτσι μια επαναλαμβανόμενη 24ωρη δυναμική ταλάντωση σε πολλαπλά δομικά επίπεδα του οργανισμού, διασφαλίζοντας μια χρονική οργάνωση όλων των βιολογικών λειτουργιών και ρυθμικών αλλαγών, από τη γονιδιακή έκφραση μέχρι την συμπεριφορά, προετοιμάζοντας τον κάθε οργανισμό για τις αναμενόμενες κirkάδιες προκλήσεις.^{5,6} Το ΚΣ προάγει έτσι την ομοιόσταση και την περιβαλλοντική προσαρμογή σε στρεσογόνα ερεθίσματα και δημιουργεί ένα εξελικτικό πλεονέκτημα για την επιβίωση.⁷

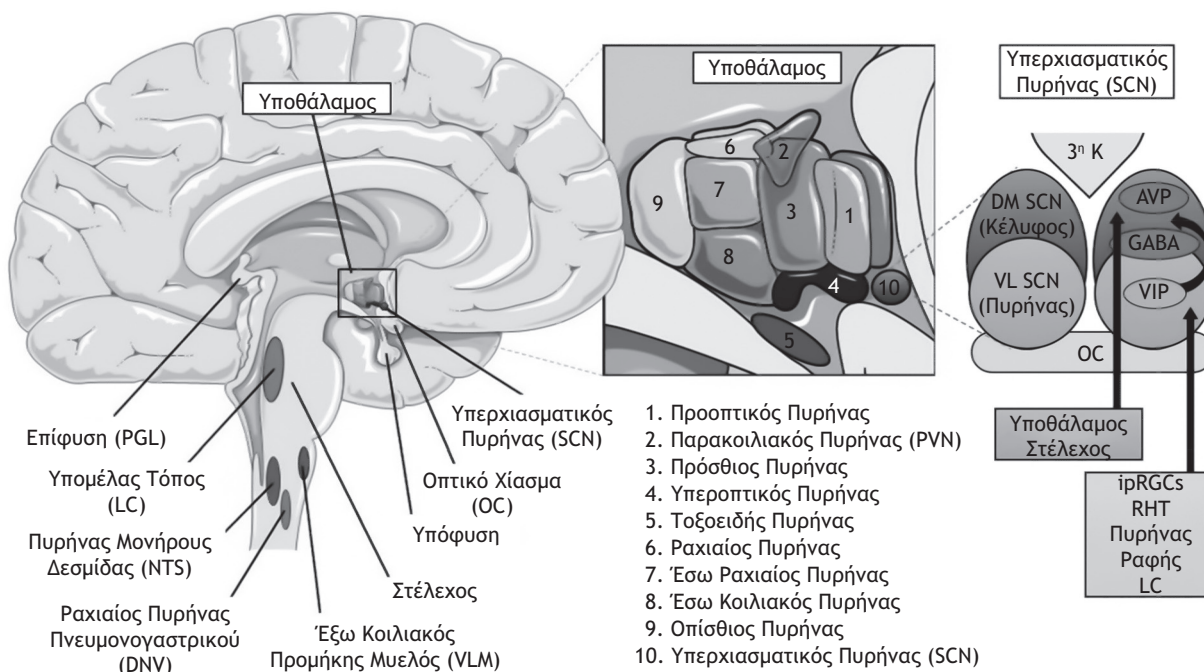
Για να παραμένει συγχρονισμένο με τον γεωφυσικό χρόνο, το ΚΣ λαμβάνει διαρκώς εισερχόμενες πληροφορίες μέσα από συμπεριφορικά, ορμονικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα, μια διαδικασία που ονομάζεται κirkάδια ενσωμάτωση (*circadian entrainment*).^{8,9} Έτσι, το ΚΣ έχει 3 βασικές λειτουργίες ως: (α) Βηματοδότης, μέσω ενδογενούς και αυτοδιατηρούμενης παραγωγής βιολογικού ρυθμού, (β) Χρονοδότης (γερμ. - *Zeitgeber*), ο οποίος παράγει έναν διακριτό ρυθμό για περιφερικό συγχρονισμό και (γ) Χρονολήπτης (γερμ. - *Zeitnehmer*), ο οποίος λαμβάνει συνεχώς χρονορρυθμιστικά ερεθίσματα από εξωτερικούς/δευτερογενείς χρονοδότες (π.χ. διατροφή, φως, ύπνος, κοινωνική δραστηριότητα, κ.λπ.) για την ενσωμάτωση της ενδογενούς χρονικής περιόδου στον εξωτερικό περιβαλλοντικό χρόνο.

Το κεντρικό και περιφερικό κirkάδιο σύστημα

Καθώς κάθε κύτταρο δημιουργεί ανεξάρτητες μοριακές ταλαντώσεις, οι οποίες εμπλέκονται σε αντίστοιχες βιολογικές διεργασίες κατά την πορεία μίας ημέρας, η

ενορχήστρωση αυτών των πολυποίκιλων και εξειδικευμένων για κάθε ιστό ρυθμών σε μια κεντρική ρυθμική «συμφωνία» είναι ζωτικής σημασίας στους ανώτερους οργανισμούς. Το ΚΣ αποτελείται από ένα εκτεταμένο δίκτυο μηχανισμών καταγραφής και διατήρησης του χρόνου, το οποίο δημιουργεί και διατηρεί μία εσωτερική βιολογική ρυθμικότητα σε πολλαπλά δομικά επίπεδα.^{4,5} Το ΚΣ των θηλαστικών παρουσιάζει μια ιεραρχική δομή, με ένα φωτοευαίσθητο βηματοδοτικό «κύριο ρολόι» (*master clock*) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και ένα περιφερικό δευτερεύον σύστημα εξαρτημένων πολλαπλών ταλαντωτών ("slave-clocks", ρολόγια-σκλάβοι).

Το κεντρικό ΚΣ του ανθρώπου περιλαμβάνει: (1) τα ενδογενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells - ipRGCs*), (2) την αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδό (*retinohypothalamic tract - RHT*), (3) τον υπερχιασματικό πυρήνα (*suprachiasmatic nucleus - SCN*), (4) τα άνω αυχενικά γάγγλια (*superior cervical ganglia, SCG*) και (5) την επίφυση.^{7,10} Ο SCN είναι μια συμμετρική αμφοτερόπλευρη δομή που βρίσκεται στον πρόσθιο υποθάλαμο, επικαθήμενος στο οπτικό χίασμα, και εμφανίζει υψηλή περιεκτικότητα σε κύτταρα, αποτελούμενος από περίπου 50.000 νευρώνες με έντονα συντονισμένη, ρυθμική ηλεκτρική και μεταβολική δραστηριότητα (εικόνα 1). Ο SCN είναι το «κύριο ρολόι» του οργανισμού, ενσωματώνοντας την δική του ενδογενή χρονοδοτική δραστηριότητα μέσω ρυθμικής ενεργοποίησης νευρώνων, με όλα τα προσλαμβανόμενα δευτερογενή εσωτερικά και εξωτερικά χρονοδοτικά ερεθίσματα σε έναν κύριο κirkάδιο ρυθμό. Ο SCN λαμβάνει κυρίως άμεσα φωτοδιεγερτικά ερεθίσματα (*photo-entrainment*, φωτο-ενσωμάτωση/φωτο-συγχρονισμός) από τα ipRGC (τα οποία δεν παίζουν ρόλο στην όραση όπως τα κωνία και ραβδία).¹⁰ Αυτά τα κύτταρα περιέχουν τη φωτοχρωστική ουσία μελανοψίνη και είναι ευαίσθητα σε μήκη κύματος 460–480 nm (κυανό φως), ενώ είναι δυνατόν να λειτουργούν φυσιολογικά ακόμη και σε τυφλά άτομα, χωρίς την οπτική αίσθηση του φωτός.^{10–12} Τα φωτοδιεγερτικά ερεθίσματα εκπέμπονται από τα ipRGC και μεταδίδονται μέσω της RHT στον SCN και από εκεί στα ανώτερα τμήματα του θωρακικού νωτιαίου μυελού, στα SCG και στην επίφυση. Εκτός από αυτή τη βασική RHT, υφίσταται και μία μικρότερης σημασίας δευτερεύουσα οδός, η οποία προωθεί το οπτικό ερέθισμα του φωτός μέσω του οπτικού νεύρου έμμεσα στον SCN. Εκτός από το φως, το οποίο είναι ο κυριότερος εξωτερικός χρονοδότης, άλλα ενδογενή (π.χ. ύπνος, πρόσληψη τροφής, θερμοκρασία σώματος) και εξωγενή (π.χ. κοινωνική δραστηριότητα,



Εικόνα 1. Ανατομία του υποθαλάμου και του υπερχιασματικού πυρήνα (SCN).

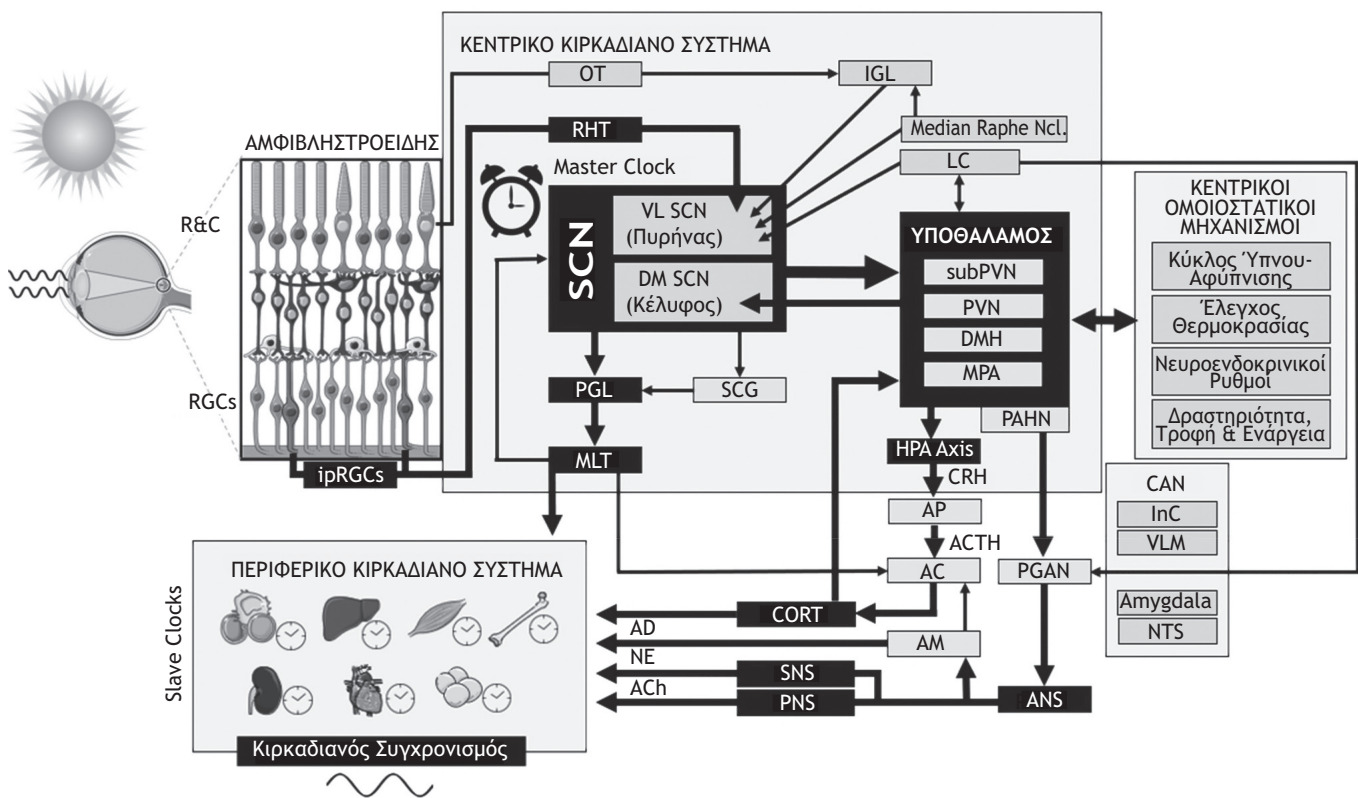
Ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) είναι μια συμμετρική αμφοτερόπλευρη δομή που βρίσκεται στον πρόσθιο υποθάλαμο, επικαθήμενος στο οπτικό χίασμα. Η έσω ραχιαία περιοχή (κέλυφος) εκκρίνει κυρίως AVP και δέχεται νευρώση κυρίως από τον υποθάλαμο, ενώ η έξω κοιλιακή περιοχή (πυρήνας) εκκρίνει κυρίως VIP και δέχεται εισερχόμενα φωτικά σήματα. 3η Κ: 3η κοιλία, AVP: αργινίνη-βαζοπρεσίνη (arginine-vasopressin), DM SCN: ραχιαίος (dorsomedial) SCN, GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ (γ-amino-butyric-acid), ipRGCs: ενδογενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), RHT: αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδός (retinohypothalamic tract), VL SCN: έξω κοιλιακός (ventrolateral) SCN, VIP: αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide).

εξωτερική θερμοκρασία) βιολογικά ερεθίσματα όπως ο ύπνος, η διατροφή και η θερμοκρασία επηρεάζουν τη δραστηριότητα του SCN (εικόνα 2).

Το δευτερεύον περιφερικό ΚΣ με τα υποταγμένα στον κεντρικό κικκάδιο ρυθμό «ρολόγια-σκλάβους» παρουσιάζει έναν παρόμοιο, εξειδικευμένο για κάθε ιστό, αυτοδιατηρούμενο μηχανισμό παραγωγής κικκάδιου σήματος. Τα ρολόγια αυτά ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες των ιστών στους οποίους εδρεύουν, με μία βασική διαφορά από το κεντρικό ΚΣ: Αυτά τα περιφερικά ρολόγια-σκλάβοι δεν ανταλλάσσουν πληροφορίες χρονικής φάσης μεταξύ τους και για αυτό τον λόγο πρέπει να διατηρούνται σε συγχρονισμό με τον κεντρικό ρυθμό του SCN μέσα από διάφορες οδούς,⁵ κάτι το οποίο οδηγεί σε μια τετράωρη χρονοκαθυστέρηση συντονισμού του περιφερικού σε σχέση με τον κεντρικό κικκάδιο ρυθμό.¹³ Ο συγχρονισμός αυτός χάνεται χωρίς εισροή πληροφορίας από τον SCN, αν και άλλοι δευτερογενείς χρονοδότες όπως ο ύπνος, διατροφικά ή θερμικά ερεθίσματα μπορούν, εν μέρει, να συμπαρασύρουν τα περιφερικά ρολόγια.¹⁴

Το μοριακό ρολόι του ανθρώπου

Η μοριακή κατανόηση του ΚΣ άρχισε με την ανακάλυψη του πρώτου ωρολογιακού γονιδίου (period ή PER), το οποίο διατηρείται από τη μύγα δροσόφιλα έως τον άνθρωπο.¹⁵ Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, έχει αρχίσει να διαφαίνεται όλο και περισσότερο ένας πολυσύνθετος μοριακός ωρολογιακός μηχανισμός, ο οποίος λειτουργεί στα περισσότερα εμπύρηννα κύτταρα ενός οργανισμού.^{9,16,17} Η ενδογενής κικκάδια ρυθμικότητα του μοριακού αυτού ρολογιού στηρίζεται σε ένα πολύπλοκο σύνολο ωρολογιακών γονιδίων (clock genes), τα οποία σχηματίζουν έναν αυτορρυθμιζόμενο μεταγραφικό/μεταφραστικό μηχανισμό ανατροφοδότησης (transcriptional/translational feedback loop - TTFL).^{4,9,17} Μέσω αυτού του TTFL παράγονται πρωτεΐνες, οι οποίες εν τέλει οδηγούν στην αναστολή της λειτουργίας των γονιδίων. Στη συνέχεια, οι πρωτεΐνες αυτές αποδομούνται, με αποτέλεσμα την επανεκκίνηση της μεταγραφικής δραστηριότητας των γονιδίων και την κυκλική επανάληψη της διαδικασίας. Ο TTFL αποτελείται από ένα βασικό και άλλους δευτερογενείς βοηθητικούς μοριακούς μηχανισμούς, με

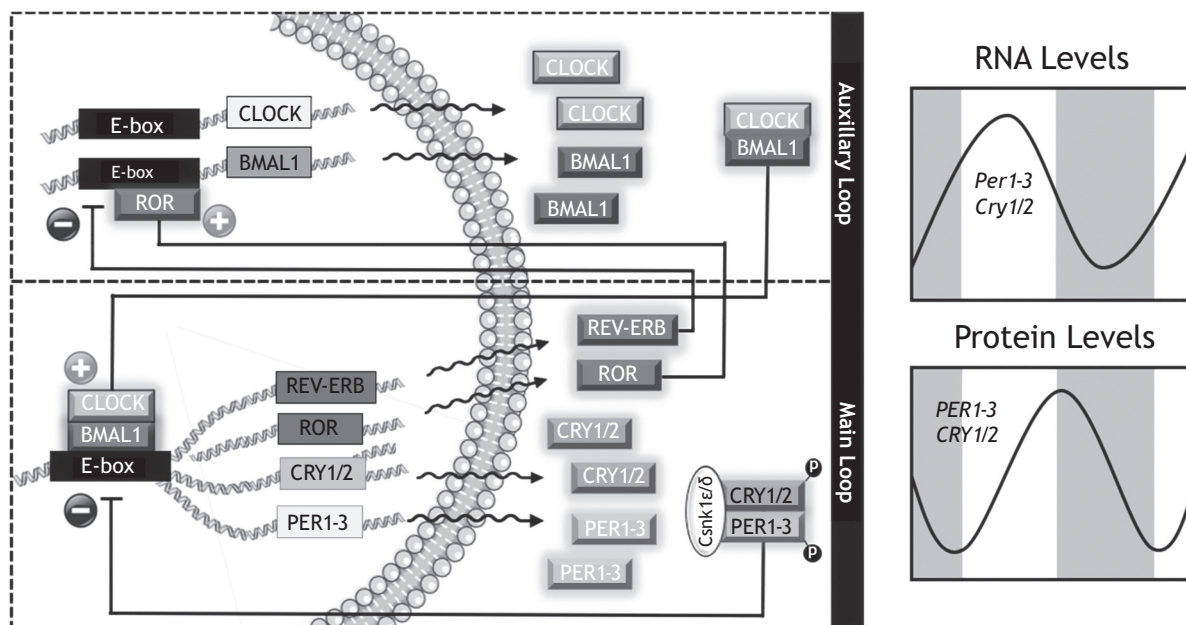


Εικόνα 2. Το κεντρικό και περιφερικό κιρκάδιο σύστημα στον άνθρωπο

Το ΚΣ παρουσιάζει μια ιεραρχική δομή, με ένα φωτοευαίσθητο βιολογικό «κύριο ρολόι» (master clock) στο ΚΝΣ και ένα περιφερικό δευτερεύον σύστημα εξαρτημένων πολλαπλών ταλαντωτών („slave-clocks“, ρολόγια-σκλάβοι). Το κεντρικό ΚΣ του ανθρώπου περιλαμβάνει: (1) τα ενδογενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells - ipRGCs), (2) την αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδό (retinohypothalamic tract - RHT), (3) τον υπερχιασματικό πυρήνα (suprachiasmatic nucleus - SCN), (4) τα άνω αυχενικά γάγγλια (superior cervical ganglia, SCG) και (5) την επίφυση (PGL). Το δευτερεύον περιφερικό ΚΣ με τα υποταγμένα στον κεντρικό κιρκάδιο ρυθμό «ρολόγια-σκλάβους» παρουσιάζει έναν παρόμοιο, εξειδικευμένο για κάθε ιστό, αυτοδιατηρούμενο μηχανισμό παραγωγής κιρκάδιου σήματος. AP: πρόσθια υπόφυση/αδενούπόφυση (anterior pituitary), AC: επινεφριδιακός φλοιός (adrenal cortex), ACh: ακετυλοχολίνη, ACTH: αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη, AD: επινεφρίνη, AM: επινεφριδιακός μυελός (adrenal medulla), ANS: αυτόνομο νευρικό σύστημα, CORT: κορτιζόλη, CRH: κορτικοελευτίνη, DM SCN: έσω ραχιαίος (dorsomedial) SCN, DMH: έσω ραχιαίος υποθαλαμικός πυρήνας (dorsomedial hypothalamic nucleus), HPA Axis: άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamus-pituitary-adrenal axis), InC: φλοιός της νήσου (insular cortex), IGL: μεσογονάτιο φυλλάδιο (intergeniculate leaflet), LC: υπομέλας τόπος, MLT: μελατονίνη, MPA: έσω προοπτική περιοχή (medial preoptic area), NE: νορεπινεφρίνη, NTS: Πυρήνας μονήρους δεσμίδας (nucleus tractus solitarius), OT: οπτική οδός (optic tract), PAHN: προ-αυτόνομοι υποθαλαμικοί νευρώνες (pre-autonomic hypothalamic neurons), PGAN: αυτόνομοι προγαγγλιακοί νευρώνες (preganglionic autonomic neurons), PNS: παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, PVN: παρακοιλιακός υποθαλαμικός πυρήνας (paraventricular nucleus), R&C: ραβδία & κωνία (rodes & cones), SNS: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, subPVN: υποπαρακοιλιακή περιοχή (subparaventricular nucleus), VLM: έξω κοιλιακός προμήκης μυελός (ventrolateral medulla), VL SCN: έξω κοιλιακός (ventrolateral) SCN.

τους οποίους έχει σχέση αμοιβαίας ενεργοποίησης ή καταστολής, με τελικό αποτέλεσμα τη διατήρηση μιας προσεγγιστικά 24ωρης κυκλικής επανάληψης της μεταγραφής. Κεντρικό ρόλο μέσα στο βασικό TTFL διαδραματίζει ο ενεργοποιητής της μεταγραφής Circadian Locomotor Output Cycle Karut (CLOCK), ο ετεροδιμερής του σύντροφος Brain-Muscle-ARNT-like protein 1 (BMAL1), τα βασικά γονίδια αρνητικής ανατροφοδότησης PER 1-3 και τα γονίδια Cryptochrome 1 και 2 (CRY 1/2) (εικόνα 3).^{18,19}

Οι παράγοντες μεταγραφής των TTFL μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση πολλών γονιδίων, τα οποία είναι ευαίσθητα στο μοριακό ρολόι, σε διάφορους ιστούς. Με αυτόν τον τρόπο επηρεάζουν ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών, όπως αυξομειώσεις ορμονών, ύπνο/εγρήγορση, σίτιση, ανοσολογική δραστηριότητα, θερμορύθμιση, ενεργειακό απόθεμα και μεταβολισμό γλυκόζης.⁴ Επίσης, γονιδιακοί πολυμορφισμοί σε αυτά τα ωρολογιακά γονίδια είναι υπεύθυνοι για την έντονη κατανομή στην ποικιλομορφία χρονό-



Εικόνα 3. Ο μοριακός ωρολογιακός μηχανισμός.

Βασικός και βοηθητικός/σταθεροποιητικός αυτορρυθμιζόμενος μεταγραφικός/μεταφραστικός μηχανισμός ανατροφοδότησης (transcriptional/translational feedback loop - TTFL) έκφρασης ωρολογιακών γονιδίων στο μοριακό ρολόι. Κεντρικό ρόλο μέσα στο βασικό TTFL διαδραματίζει ο ενεργοποιητής της μεταγραφής Circadian Locomotor Output Cycle Kaput (CLOCK), ο ετεροδιμερής του σύντροφος Brain-Muscle-ARNT-like protein 1 (BMAL1), τα βασικά γονίδια αρνητικής ανατροφοδότησης PER 1-3 και τα γονίδια Cryptochrome 1 και 2 (CRY 1/2). Το ενεργοποιημένο ετεροδιμερές CLOCK/BMAL1 συνδέεται με μια ειδική αλληλουχία βάσεων, το σύμπλεγμα ενίσχυσης Enhancer Box (E-Box), το οποίο βρίσκεται στην περιοχή υποκινητή και ενεργοποιεί τη μεταγραφή των PER1-3 και CRY1/2 κατά την κिरκάδια αυγή (κικράδια ώρα μηδέν, circadian time 0 - CT0). Τα PER 1-3 και CRY1/2 mRNA μεταφράζονται σε πρωτεΐνες, οι οποίες συσσωρεύονται μέχρι το τέλος της κικράδιας ημέρας (CT12). Κατά τη διάρκεια της κικράδιας νύκτας (CT12 - CT0), ανασταλτικά σύμπλοκα των PER1-3 και CRY1/2 φωσφορυλιώνονται και μετακινούνται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα και αναστέλλουν τη μεταγραφική δραστηριότητα του CLOCK/BMAL1, απενεργοποιώντας τη μεταγραφή των PER1-3 και CRY1/2. Μετά από την αποδόμηση των συμπλόκων PER1-3 και CRY1/2 στον πυρήνα, το επόμενο πρωί (CT0) απο-αναστέλλεται η μεταγραφική δραστηριότητα του CLOCK/BMAL1 και ξεκινά ένας νέος κύκλος διάρκειας περίπου 24 ωρών. Κατά τη διάρκεια της κικράδιας ημέρας, η έντονη μεταγραφή των PER1-3 και CRY1/2 στα κύτταρα του SCN προκαλεί έντονη ηλεκτρική δραστηριότητα στον SCN. Επιπρόσθετα, επιπλέον βοηθητικοί ανατροφοδότησης, σταθεροποιούν τη μεταγραφική δραστηριότητα του κύριου ρυθμιστικού κύκλου. Για παράδειγμα, το CLOCK/BMAL1 πλειορρυθμίζει την έκφραση άλλων πρωτεϊνών σχετικών με τους ωρολογιακούς μηχανισμούς, όπως τα Reverse Viral Erythroblastosis oncogene products α/β (RV-ERB α/β) και ο ορφανός υποδοχέας α ρετινοϊκού οξέος (Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor α, RORα) και οι πρωτεΐνες αυτές με τη σειρά τους ρυθμίζουν την έκφραση του BMAL1.

τυπων, δηλαδή φάσεων ενσωμάτωσης στον περιβαλλοντικό κύκλο ημέρας νύχτας. Οι δύο ακραίες μορφές χρονότυπων είναι ο «Κορυδαλλός» ("lark", ξυπνά νωρίς το πρωί, κοιμάται νωρίς τη νύχτα) και «Κουκουβάγια» ("owl", ξυπνά αργά το πρωί, κοιμάται αργά τη νύχτα) και οι περισσότεροι άνθρωποι κατανέμονται ανάμεσα σε αυτούς τους δύο τύπους.²⁰

Νευροενδοκρινικές διασυνδέσεις του κικράδιου συστήματος

Νευρωνικές διασυνδέσεις

Η ισχυρή ανθεκτικότητα της ενδογενούς ρυθμικής δραστηριότητας του SCN διατηρείται μέσα από τη

στενή σύνδεση των νευρώνων του SCN μεταξύ τους, η οποία επιτρέπει την άμεση μετάδοση δυναμικού ενέργειας και τον συγχρονισμό τους στο ίσως πιο δυνατό βιοσήμα του οργανισμού μας. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι νευρώνων στον SCN, όπως νευρώνες εμπειρόχοντες αργινίνη-βαζοπρεσίνη (arginine-vasopressin, AVP), αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide, VIP), γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), γλουταμινικό, γαστρινοεκκριτικό πεπτίδιο και σωματοστατίνη. Αυτή η πληθώρα νευροπεπτιδίων στον SCN εξασφαλίζει μια αντίστοιχη ποικιλία σηματοδότησης σε λειτουργικούς στόχους.²¹ Οι κυριότεροι στόχοι του SCN περιλαμβάνουν: (1) υποθαλαμικά κέντρα σχετιζόμενα

με την εγρήγορση, τη θερμορύθμιση και τον ύπνο, όπως η υποπαρακοιλιακή περιοχή (subparaventricular nucleus, subPVN) και ο έσω ραχιαίος πυρήνας του υποθαλάμου (dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH),²² (2) προ-αυτόνομοι υποθαλαμικοί νευρώνες (pre-autonomic hypothalamic neurons, PAHN), οι οποίοι επηρεάζουν συμπαθητικά και πνευμονογαστρικά κέντρα στο στέλεχος και στον νωτιαίο μυελό, ασκώντας κιρκάδιο έλεγχο σε ολόκληρο το σώμα μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ),²³ (3) νευροενδοκρινικά υποθαλαμικά κέντρα, υπεύθυνα για έκκριση ορμονών, όπως ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (paraventricular nucleus, PVN). Ο PVN είναι ένα σημαντικό πολυδύναμο κέντρο ενεργειακής ομοιοστασίας και κέντρο κατανομής της κιρκάδιας ρυθμικότητας σε ολόκληρο τον οργανισμό,⁵ καθώς προβάλλει μικροκυτταρικούς (parvocellular) νευρώνες στη μέση προεξοχή της υπόφυσης για τον έλεγχο της έκκρισης ορμονών όπως η αδρενοκορτικοτρόπος (ACTH) και η θυροειδοτρόπος ορμόνη (TSH) στην πρόσθια υπόφυση (άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ΥΥΕ; άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυροειδούς) και ακόμη συμμετέχει στη νεύρωση του συμπαθητικού σκέλους του ΑΝΣ.²⁴

Ενδοκρινικές διασυνδέσεις

Εκτός από τις νευρωνικές διασυνδέσεις, το κεντρικό ΚΣ ασκεί τη συγχρονιστική του δράση χρησιμοποιώντας χυμικά (δηλ. ενδοκρινικά/παρακρινικά) ερεθίσματα. Η θεμελιώδης χυμική ουσία συγχρονισμού του κεντρικού ΚΣ είναι η επιφυσιακή ορμόνη μελατονίνη (MLT), της οποίας η έκκριση ελέγχεται από τον SCN και τις συμπαθητικές ίνες προερχόμενες από τα SCG.^{25,26} Αντιστρόφως, η MLT είναι και άμεσος ρυθμιστής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του SCN,²⁷ καθώς στον SCN ανευρίσκεται μεγάλος αριθμός μελατονεργικών υποδοχέων (MT),²⁸ ενώ η MLT αλληλοεπιδρά και με ωρολογιακά γονίδια στα TTFL του SCN, επηρεάζοντας έτσι τους κιρκάδιους ρυθμούς σε σχέση με τις αλλαγές της φωτοπεριόδου.²⁹ Η MLT ασκεί τη ρυθμιστική της δράση σε κεντρικά και περιφερικά ρολόγια και στις συνδεδεμένες με αυτά μοριακές οδούς κυρίως μέσω των συνδεδεμένων με πρωτεΐνη G υποδοχέων MT1 και MT2²⁷ και μέσω οδών του GABA.³⁰ Οι MT είναι ευρέως διασκορπισμένοι στον οργανισμό και είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, του καρδιαγγειακού, του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος, την καρκινογένεση και τη γήρανση. Επιπλέον, η MLT αλληλεπιδρά με κυτταροπλασματικούς παράγοντες και πυρηνικούς υποδοχείς, ενώ πολλές άλλες λειτουργίες της είναι ανεξάρτητες από υποδοχείς (π.χ. δέσμευση ελευ-

θέρων ριζών).²⁶ Η έκκριση της MLT παρουσιάζει σχεδόν αντίστροφο νυκτερινό προφίλ από της κορτιζόλης, με τα επίπεδα της MLT να κορυφώνονται τη νύχτα (μέγιστες τιμές στο πλάσμα μεταξύ 02:00 και 04:00 π.μ.), με ταυτόχρονη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος, της εγρήγορσης και των σωματικών επιδόσεων.²⁵ Η απότομη άνοδος της MLT στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασκεί προστατευτική δράση και είναι υπεύθυνη για τη νυκτερινή ιστική αποκατάσταση μετά από την επιβλαβή δράση των ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της ημέρας.³¹ Αυτές οι πολυποικίλες ρυθμιστικές χρονοβιολογικές της ιδιότητες, έχουν οδηγήσει στην αναγνώριση της MLT ως έναν από τους πιο πλειοτρόπους βιολογικούς σηματοδότες στα φωτοπεριοδικά είδη.^{26,32}

Ύπνος και κιρκάδιο σύστημα

Η ομοιοστάση του ύπνου έχει συνεργική και αμφίδρομη σχέση με το κεντρικό ΚΣ, αλλά μπορεί να λειτουργήσει και αυτόνομα για να επαναφέρει την αποκατάσταση και τη βελτιστοποίηση της εσωτερικής χρονικής τάξης.³³ Η τάση για ύπνο και ο χρονισμός των σταδίων του ύπνου, λειτουργίες ρυθμιζόμενες από τη subPVN και τον DMH, ελέγχονται στενά από το ΚΣ και σχετίζονται αμφίδρομα με τη φάση έκφρασης ωρολογιακών γονιδίων στον SCN (π.χ. CLOCK),³⁴ ενώ επηρεάζονται έντονα και από τα επίπεδα της MLT.^{27,35}

Κιρκάδια νευροενδοκρινική δραστηριότητα και απαντητικότητα

Το ΚΣ έχει έντονη επίδραση στην ημερήσια δραστηριότητα και απαντητικότητα των κύριων σηματοδοτικών σκελών του ανθρωπίνου συστήματος στρες (ΣΣ),^{24,36-39} δηλαδή στο ΑΝΣ και τον άξονα ΥΥΕ, προετοιμάζοντας τον οργανισμό για τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες που σχετίζονται με συνήθεις εξωτερικούς και εσωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες της πρωινής φάσης εγρήγορσης.^{17,40}

Περιφερική κιρκάδια νευροενδοκρινική δραστηριότητα

Κύριοι βιοδείκτες του ΑΝΣ όπως η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (δείκτης λειτουργίας πνευμονογαστρικού), τα επίπεδα επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης (δείκτες λειτουργίας συμπαθητικού), η αρτηριακή πίεση, τα αντανακλαστικά των τασεοϋποδοχέων, κ.ά. παρουσιάζουν έντονη κιρκάδια μεταβλητότητα με ζενίθ της συμπαθητικής και ναδίρ της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας στις πρωινές ώρες.^{41,42} Παρομοίως, ο άξονας ΥΥΕ παρουσιάζει μία εξαιρετικά ευδιάκριτη κιρκάδια λειτουργία σε φυσιολογικές συνθήκες με την

έντονη ημερήσια κυκλική αυξομείωση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών (GCs, π.χ. στον άνθρωπο η κορτιζόλη) στην κυκλοφορία, τα οποία παρουσιάζουν οξεία άνοδο στο μέσο της βιολογικής νύχτας και κορύφωση νωρίς το πρωί, φτάνοντας το ναδίρ πριν την έναρξη της συνηθισμένης ανενεργού φάσης του οργανισμού.^{36,39,43} Οι κιρκάδιες ιδιότητες του άξονα ΥΓΕ είναι μάλιστα τόσο ιδιαίτερες που τα γλυκοκορτικοειδή (GCs), μαζί με τη μελατονίνη, έχουν εδραιωθεί σαν δείκτες της λειτουργίας του ΚΣ, ενώ μπορούν να προσφέρουν κιρκάδια ανατροφοδότηση σε πολλαπλά επίπεδα και να επηρεάσουν από μόνα τους τον κιρκάδιο ρυθμό.^{24,36–39,43,44} Αξίζει να σημειωθεί ότι η γωνία φάσης ανάμεσα στην έναρξη έκκρισης μελατονίνης και κορτιζόλης θεωρείται ένας σημαντικός κιρκάδιος βιοδείκτης.⁴⁵

Η εννοχήστρωση της κιρκάδιας δραστηριότητας του άξονα ΥΓΕ και του ΑΝΣ ρυθμίζεται μέσα από 4 βασικές νευροορμονικές και μοριακές οδούς, που σχετίζονται με τις βιοχημικές οδούς παραγωγής, έκκρισης και σηματοδότησης των GCs: (1) άμεσες νευρικές προβολές του SCN στο επίπεδο του υποθαλάμου (subPVN, DMH, PVN) και κεντρική κιρκάδια ρύθμιση της έκκρισης κορτικοεκλυτίνης (CRH) και AVP,^{21,37,46} (2) άμεσες νευρικές προβολές του SCN προς τα επινεφρίδια μέσω του ΑΝΣ και κεντρική κιρκάδια ρύθμιση της ημερήσιας ευαισθησίας του επινεφριδιακού φλοιού στην ACTH και της έκκρισης GCs σε συνθήκες φωτός,⁴⁴ (3) ενδογενείς περιφερικοί κιρκάδιοι ρυθμοί των τοπικών επινεφριδικών μοριακών ρολογιών^{44,47,48} και περιφερική κιρκάδια ρύθμιση της παραγωγής και έκκρισης GCs, όπως και της μεταγραφικής δραστηριότητας των υποδοχέων τους (GR)⁴⁹ και (4) μελατονεργική ρύθμιση της επινεφριδικής παραγωγής και έκκρισης GCs, όπως και του ρυθμού ακετυλίωσης του GR και της μεταγραφικής τους δραστηριότητας μέσω υποδοχέων MT1 (άμεση καταστολή της παραγωγής κορτιζόλης).⁴⁸

Κιρκάδια νευροενδοκρινική ευαισθησία και απαντητικότητα στο στρες

Εκτός από τις φυσιολογικές αυξομειώσεις στην κιρκάδια δραστηριότητα του ΑΝΣ και του άξονα ΥΓΕ, και η συνολική απαντητικότητα του ΣΣ σε στρεσογόνα ερεθίσματα παρουσιάζει επίσης ημερήσιες μεταβολές στην ευαισθησία του σε κεντρικό και περιφερικό επίπεδο,⁴⁶ η οποία διαφέρει ανάλογα με το είδος του στρες (εικόνα 4). Είναι αξιοσημείωτο ότι το οξύ ψυχολογικό στρες, το οποίο επιδρά σε ανώτερες εγκεφαλικές δομές και το μεταιχμιακό σύστημα, όπως και το οξύ σωματικό στρες εξωτερικής προέλευσης, ασκούν τη μέγιστη επιρροή τους κατά την ανενεργό φάση (νύκτα),^{37, 50} ε-

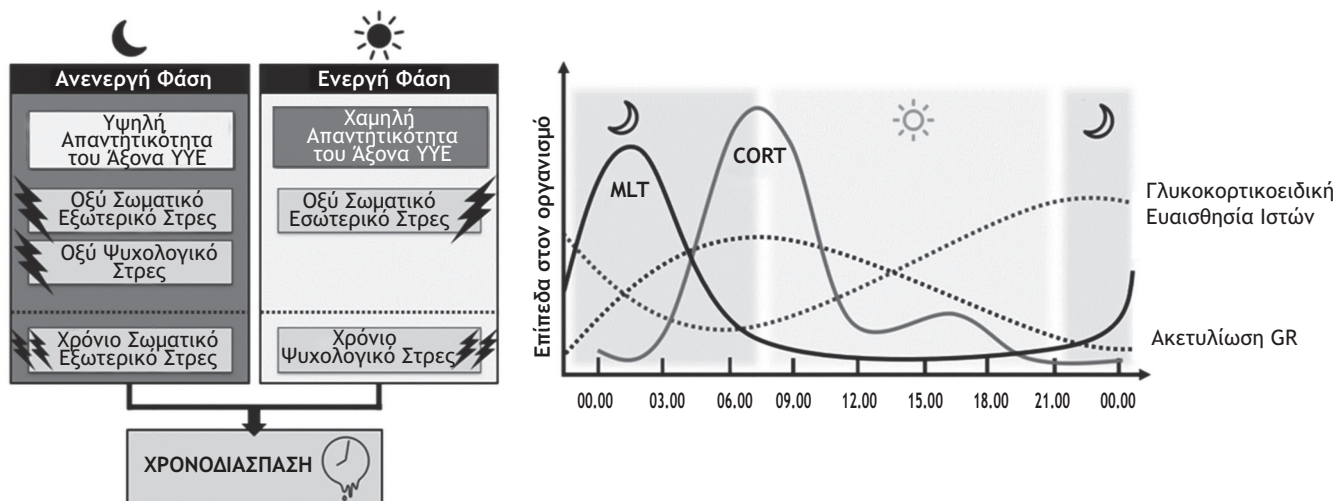
νώ το οξύ σωματικό στρες από εσωτερικές λειτουργίες (π.χ. οξειδωτικό στρες, υπογλυκαιμία, αιμορραγία) που κατευθύνεται στον PVN και στο στέλεχος προκαλεί μέγιστη απόκριση κατά την αρχή της ενεργού φάσης (ημέρα).⁵¹ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τα πειραματικά ευρήματα σε ζώα υποδεικνύουν ότι η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε χρόνιο εξωτερικό στρες έχει καταστροφικότερα αποτελέσματα όταν συμβαίνει στην ανενεργό φάση,^{52–54} ενώ το χρόνιο ψυχοκοινωνικό στρες (π.χ. μοντέλο κοινωνικής ήττας) έχει, αντιστρόφως, χειρότερα αποτελέσματα κατά την ενεργό φάση.^{53,55} Αυτά τα αποτελέσματα συνολικά παραπέμπουν στο ότι το αποτέλεσμα ενός στρεσογόνου παράγοντα δεν εξαρτάται μόνο από την κιρκάδια φάση κατά την έκθεση, αλλά και από την αλληλεπίδραση της κιρκάδιας φάσης με τον τύπο του στρεσογόνου παράγοντα και από τη χρονιότητά του.^{56,57}

Κιρκάδια αποδιοργάνωση και χρονοδιάσπαση

Το ανθρώπινο ΚΣ καθιστά δυνατή την πολυεπίπεδη ημερονύκτια οργάνωση και το χρονικό συντονισμό πολλών βασικών φυσιολογικών λειτουργιών.⁷ Η αποδιοργάνωση του ανθρώπινου κιρκάδιου ρυθμού σχετίζεται με την κρίσιμη απώλεια αυτής της βιολογικής χρονικής τάξης σε πολλαπλά επίπεδα οργάνωσης και ονομάζεται χρονοδιάσπαση (chronodisruption).^{58,59} Ο βασικός μοριακός μηχανισμός της χρονοδιάσπασης σχετίζεται με την απόζευξη της δραστηριότητας του άξονα ΥΓΕ και της γλυκοκορτικοειδικής ευαισθησίας των περιφερικών ιστών.^{39,60} Η χρονοδιάσπαση μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις θεμελιώδεις ιδιότητες των εγκεφαλικών συστημάτων που ρυθμίζουν νευροενδοκρινικές, ανοσιακές και αυτόνομες λειτουργίες και να οδηγήσει σε κατάρρευση κατάλληλων βιοσυμπεριφορικών προσαρμογών σε προκλήσεις, αυξημένη ευαισθησία σε στρες και ιδιαίτερη ευαλωτότητα σε διαταραχές σχετιζόμενες με στρες,^{61,62} και εν τέλει αυξημένο αλλοστατικό φορτίο με βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες παθοφυσιολογικές και επιγενετικές επιπτώσεις στον οργανισμό.^{6,59,63–67}

Ύπνος και χρονοδιάσπαση

Στον άνθρωπο, η χρονοδιάσπαση και η κιρκάδια αποδιοργάνωση σχετίζεται στενά με διαταραχές στη διάρκεια, οργάνωση και κιρκάδια φάση του ύπνου (διαταραχές ύπνου, ΔΥ) και αντιστρόφως.^{33,6,68–70} Ακόμη και η έκφραση των ωρολογιακών γονιδίων και των πολυμορφισμών τους συχνά εκδηλώνονται συμπεριφορικά ως ΔΥ,⁷¹ ενώ αντιστρόφως οι ΔΥ μπορούν να



Εικόνα 4. Κιρκάδια χαρακτηριστικά της γλυκοκορτικοειδικής ευαισθησίας σε στρες ανάλογα με την κιρκάδια φάση.

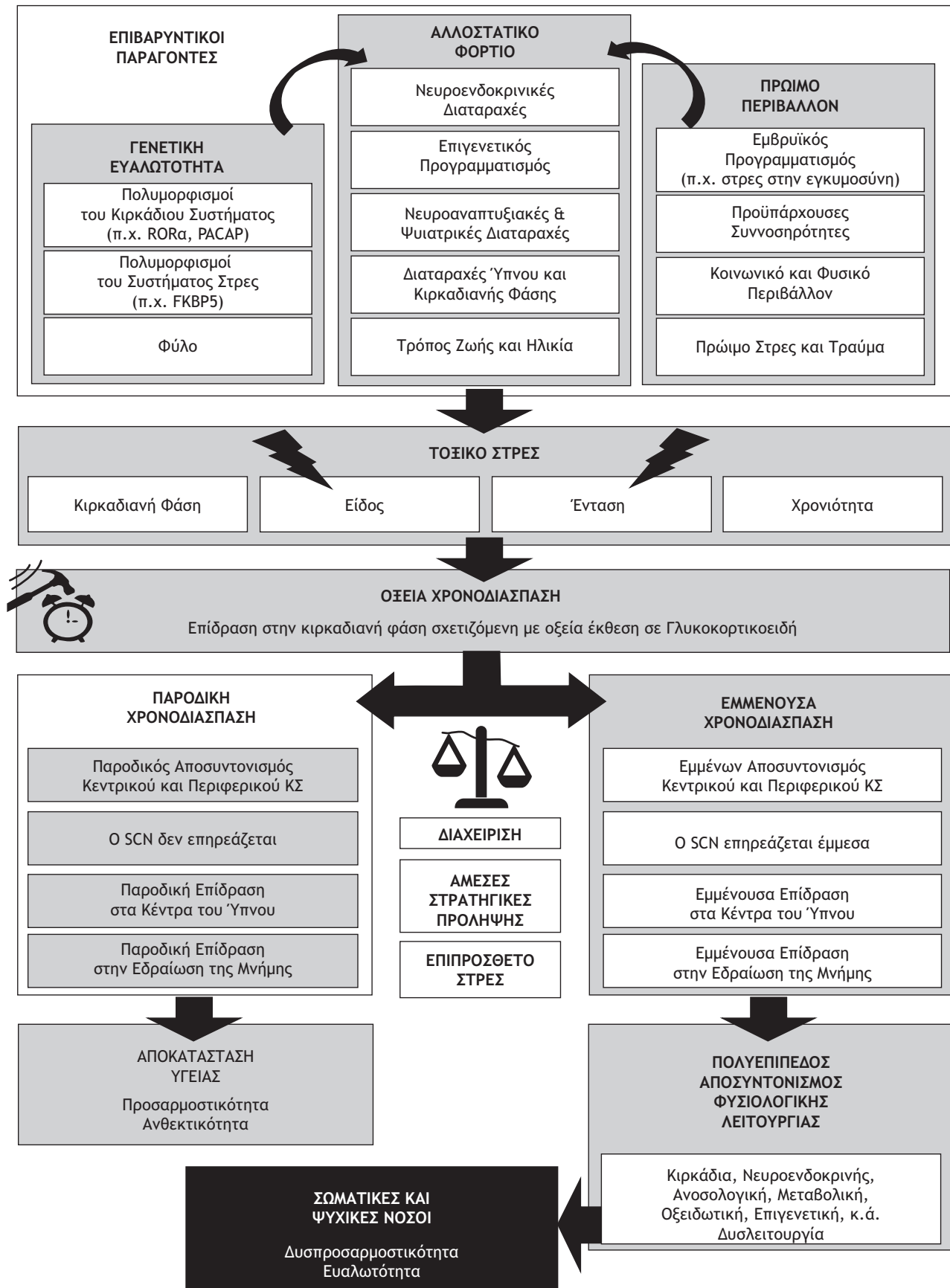
τροποποιήσουν την έκφραση των γονιδίων αυτών.⁷² Οι ΔΥ σχετίζονται με αλλαγές στη φυσιολογική κυκλική διακύμανση της κιρκάδιας γονιδιακής έκφρασης στον άνθρωπο.⁷³ Επιπλέον, οι ΔΥ οδηγούν και σε χρονική αποδιοργάνωση του άξονα ΥΓΕ, με επιπέδωση της ημερήσιας καμπύλης κορτιζόλης και μεταβολές της ενδοκρινικής απόκρισης σε στρες (π.χ. εξασθένηση της υποφυσιακής απόκρισης, αυξημένη φλοιοεπινεφριδική ευαισθησία).^{61,74,75} Οι ΔΥ προκαλούν επίσης και μεταβολές στο ΑΝΣ με αυξημένη συμπαθητικο-επινεφριδική δραστηριότητα και μειωμένη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού αλλά και κυρίως άμβλυνση των κιρκάδιων μεταβολών στην ημερήσια δραστηριότητα και ανταποκρισιμότητα του ΑΝΣ σε συνθήκες στρες.^{61,76,77} Αντίστοιχα, η χρονοδιάσπαση στον άνθρωπο σχετίζεται και με αυξημένο καρδιαγγειακό ρίσκο, μεταβολικές διαταραχές, χρόνια φλεγμονή, ανοσιακή δυσλειτουργία, ψυχιατρικές διαταραχές, ακόμη και αυξημένο καρκινικό ρίσκο.⁷⁸⁻⁸¹ Ενδιαφέρον προκαλεί ότι συγκεκριμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί ωρολογιακών γονιδίων έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία σε χρονοδιάσπαση και με κάποιες από τις παραπάνω νοσολογικές συνέπειες.⁸²⁻⁸⁴

Στρες και χρονοδιάσπαση

Εκτός από άλλα κρίσιμα κιρκάδια ερεθίσματα, τα οποία μπορούν να αποδιοργανώσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς (π.χ. ΔΥ, διατροφή, φως), μία σημαντική έκθεση σε στρες μπορεί επίσης να οδηγήσει σε οξεία/αναστρέψιμη ή και χρόνια χρονοδιάσπαση (εικόνα 5).^{6,85-87} Φυσιολογικά, μετά από έκθεση σε μέτριας έντασης ή χρονικά περιορισμένα στρεσογόνα ερεθίσματα, το σύ-

στημα στρες του ανθρώπου (ΣΣ) μπορεί παροδικά να απορρυθμίσει το ΚΣ, αποσυνδέοντας τον περιφερικό κιρκάδιο ρυθμό από τον κεντρικό μέσω του ΑΝΣ και της ενεργοποίησης των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (GR) μέσω της κορτιζόλης, προκαλώντας μετατόπιση της φάσης μεταγραφής των ωρολογιακών γονιδίων στην περιφέρεια.^{88,89} Οι GR ρυθμίζουν τη μεταγραφική δραστηριότητα ωρολογιακών γονιδίων (π.χ. PER1/2) και γονιδίων που εκφράζουν άλλους πρωτεϊνικούς μεταγραφικούς παράγοντες που συμμετέχουν σε δευτερεύοντες TTFL (όπως τα γονίδια Rev-ERBa, RORa).⁹⁰⁻⁹² Ο SCN, καθώς δεν εκφράζει υποδοχείς GR στη μεμβράνη των κυττάρων του,⁸⁹ υφίσταται έτσι μόνο μία έμμεση επιρροή και μπορεί έτσι να διατηρήσει τον βασικό ρυθμό του και να τον επαναφέρει στην περιφέρεια μετά την πάροδο της αντίδρασης στρες του οργανισμού.^{54,88,93}

Μετά όμως από έκθεση σε εξαιρετικά έντονο (π.χ. τραυματικό), χρονίως επαναλαμβανόμενο ή παρατεταμένο σωματικό, ψυχικό, μεταβολικό ή φλεγμονώδες στρες, η σταθερότητα του ωρολογιακού μηχανισμού του SCN φαίνεται να χάνεται σταδιακά.⁵⁶ Έρευνες σε ζώα επιβεβαιώνουν ότι ακόμη και το χρόνιο ήπιο στρες αποδιοργανώνει όχι μόνο τη ρυθμική γονιδιακή έκφραση ωρολογιακών γονιδίων σε ποικίλους περιφερικούς ιστούς,^{94,95} αλλά και στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων θεμελιωδών δομών όπως του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής, του προμετωπιαίου φλοιού (άμεσα μέσω GR),^{93,96,97} αλλά και του SCN (έμμεσα).^{54,88,98} Χρόνια έκθεση σε στρες μπορεί επίσης να επιδράσει στις κιρκάδιες ιδιότητες του άξονα ΥΓΕ, της έκκρισης MLT και κορτιζόλης και της θερμορύθμισης. Επιπλέον, αρκετές μελέτες σε ζώα αλλά και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι οξύ αλλά



Εικόνα 5. Μοντέλο σύνοψης εμπλεκόμενων μηχανισμών στη χρονοδιάσπαση οφειλόμενη στο στρες.

και χρόνια στρες μπορούν να επηρεάσουν μείζονα κέντρα ύπνου στο ΚΝΣ και έτσι να επιδράσουν στη φυσιολογία του ύπνου, οδηγώντας τόσο σε άμεσες όσο και μακροπρόθεσμες ΔΥ.^{96,99,100}

Οι επιπτώσεις αυτές υποστηρίζουν τον ρόλο της χρονοδιάσπασης στην εμφάνιση βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών του τοξικού στρες στον οργανισμό και οδηγούν στην υπόθεση ότι η χρονοδιάσπαση μπορεί να αποτελεί ένα πιθανό υποκείμενο συνδεδεμένο νευροβιολογικό κρίκο μεταξύ έκθεσης σε στρες και μετέπειτα παθοφυσιολογίας.^{59,61,62,64-67} Για παράδειγμα, πολλές μελέτες στον άνθρωπο καταλήγουν στο επαναλαμβανόμενο εύρημα ότι η έκθεση σε τραυματικό στρες κατά τα πρώτα στάδια της ζωής σχετίζεται με ΔΥ χρόνια αργότερα, κατά την ενήλικη ζωή. Τέτοιου τύπου κινδύνους αποδιοργάνωση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια διαταραχή της νευροενδοκρινικής, ανοσιακής, μεταβολικής και αυτόνομης νευρικής ομοιοστατικής ισορροπίας, με την οποία συνδέεται το μεγάλο ποσοστό συννοσηρότητας των διαταραχών σχετιζόμενων με το στρες.

Συμπεράσματα

Η περιοδική κίνηση του πλανήτη μας έχει συμβάλει στην εξέλιξη του ΚΣ, ενός θεμελιώδους εσωτερικού μηχανισμού τήρησης του χρόνου, ο οποίος δημιουργεί και διατηρεί τη μοριακή και συστημική ρυθμικότητα μέσα από τη χρονική οργάνωση των φυσιολογικών διεργασιών σε πολλαπλά δομικά επίπεδα του οργανισμού. Η ενδογενής ρυθμικότητα αυτού του συστήματος βασί-

ζεται σε ένα σύνολο ωρολογιακών γονιδίων, τα οποία εμπλέκονται σε έναν αυτορυθμιστικό TTFL. Το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής 2017 στους J.C. Hall, M. Rosbash και M.W. Young για τις ανακαλύψεις των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τον κερκάρδιο ρυθμό είναι μια ακόμη απόδειξη της θεμελιώδους σημασίας του ΚΣ και της μοριακής πολυπλοκότητας στη ρύθμιση της συμπεριφοράς.

Παρόλ' αυτά, κατά τις τελευταίες επτά δεκαετίες (δηλ. από την έναρξη της μαζικής ηλεκτροδότησης και μετά), η σύγχρονη κοινωνία υιοθετεί όλο και περισσότερο έναν νέο, 24ωρο τρόπο ζωής, ο οποίος επιτείνει τη χρονική αποδιοργάνωση ανάμεσα στον βιολογικό και το γεωφυσικό κερκάρδιο ρυθμό. Ο εσωτερικός αποσυγχρονισμός μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη μεγαλύτερης ευαλωτότητας σε βιολογικές διαταραχές και σε αυξημένη συνολική νοσηρότητα και θνητότητα. Η κατανόηση της χρονικής σχέσης ανάμεσα στο στρεσογόνο ερέθισμα και στη φυσιολογική απόκριση του οργανισμού, καθώς και των ευπαθών σε χρονοδιάσπαση παθοφυσιολογικών μηχανισμών και του ρόλου τους σε ένα χρόνια αποδιοργανωμένο κεντρικό και περιφερικό ΚΣ είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση της μοριακής φυσιολογίας και της παθογένεσης των νοσημάτων. Αυτό θα μπορούσε να προσφέρει νέα οπτική στους μηχανισμούς πολλών διαταραχών και νοσολογικών οντοτήτων και να προωθήσει παράλληλα πλείστες ψυχοχρονολογικές θεραπευτικές δυνατότητες όπως και την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών σε πληθυσμούς υψηλού ρίσκου.

Βιβλιογραφία

- Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature* 2002, 417:329–335, doi: 10.1038/417329a
- Paranjpe DA, Sharma VK. Evolution of temporal order in living organisms. *J Circadian Rhythms* 2005, 3:7, doi: 10.1186/1740-3391-3-7
- Weinert D. Ontogenetic development of the mammalian circadian system. *Chronobiol Int* 2005, 22:179–205, doi: 10.1081/cbi-200053473
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci* 2018, 19:453–469, doi: 10.1038/s41583-018-0026-z
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 2010, 72:517–549, doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821
- Agorastos A, Nicolaidis NC, Bozikas VP, Chrousos GP, Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Front Psychiatry* 2019, 10:1003, doi: 10.3389/fpsy.2019.01003
- Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol* 2013, 23:747–751, doi: 10.1016/j.conb.2013.04.004
- Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010, 330:1349–1354, doi: 10.1126/science.1195027
- Roenneberg T, Merrow M. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol* 2003, 13:R198–207, doi: 10.1016/S0960-9822(03)00124-6
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002, 295:1070–1073, doi: 10.1126/science.1067262
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002, 295:1065–1070, doi: 10.1126/science.1069609
- Panda S, Nayak SK, Campo B, Walker JR, Hogenesch JB, Jegla T. Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science* 2005, 307:600–604, doi: 10.1126/science.1105121
- Schibler U, Gotic I, Saini C, Gos P, Curie T, Emmenegger Y, et al. Clock-Talk: Interactions between Central and Peripheral Circadian Oscillators in Mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2015, 80:223–232, doi: 10.1101/sqb.2015.80.027490

14. Stratmann M, Schibler U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. *J Biol Rhythms* 2006, 21:494–506, doi: 10.1177/0748730406293889
15. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971, 68:2112–2116, doi: 10.1073/pnas.68.9.2112
16. Zhang EE, Kay SA. Clocks not winding down: unravelling circadian networks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010, 11:764–776, doi: 10.1038/nrm2995
17. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008, 9:764–775, doi: 10.1038/nrg2430
18. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002, 418:935–941, doi: 10.1038/nature00965
19. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 2001, 107:855–867, doi: 10.1016/S0092-8674(01)00610-9
20. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003, 18:80–90, doi: 10.1177/0748730402239679
21. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001, 2:521–526, doi: 10.1038/35081582
22. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 2001, 4:732–738, doi: 10.1038/89522
23. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 2003, 177:17–26, doi: 10.1677/joe.0.1770017
24. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol* 2014, 52:R1–16, doi: 10.1530/JME-13-0118
25. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006, 23:21–37, doi: 10.1080/07420520500464361
26. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin - a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011, 93:350–384, doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004
27. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Traht I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci* 2009, 119:821–846, doi: 10.1080/00207450802328607
28. Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 1988, 242:78–81, doi: 10.1126/science.2845576
29. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res* 2015, 58:1–11, doi: 10.1111/jpi.12189
30. Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev* 1996, 20:403–412, doi: 10.1016/0149-7634(95)00052-6
31. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Cruz MH. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow-Robin perivascular spaces. *Brain Struct Funct* 2014, 219:1873–1887, doi: 10.1007/s00429-014-0719-7
32. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006, 273:2813–2838, doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
33. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 2007, 64:1174–1186, doi: 10.1007/s00018-007-6529-9
34. Lee ML, Swanson BE, de la Iglesia HO. Circadian timing of REM sleep is coupled to an oscillator within the dorsomedial suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol* 2009, 19:848–852, doi: 10.1016/j.cub.2009.03.051
35. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2007, 8(Suppl 3):34–42, doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007
36. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009, 200:3–22, doi: 10.1677/JOE-08-0415
37. Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Enderit E, Buijs M, Fliers E. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 349:20–29, doi: 10.1016/j.mce.2011.06.042
38. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci* 2014, 1318:71–80, doi: 10.1111/nyas.12464
39. Nader N, Chrousos GP, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 2010, 21:277–286, doi: 10.1016/j.tem.2009.12.011
40. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10:466–475, doi: 10.1038/nrendo.2014.78
41. Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SM Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J et al. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res* 2007, 16:148–155, doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00581.x
42. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev* 2012, 16:151–166, doi: 10.1016/j.smrv.2011.04.003
43. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res* 2010, 181:111–126, doi: 10.1016/S0079-6123(08)81007-2
44. Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006, 4:163–173, doi: 10.1016/j.cmet.2006.07.002
45. Buckley TM, Schatzberg AF. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression - a potential biomarker? *J Psychiatr Res* 2010, 44:69–74, doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.012
46. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE, Scheer FAJL, Perreau-Lenz S, Ruiters M, et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms* 2006, 21:458–469, doi: 10.1177/0748730406293854
47. Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms* 2006, 21:350–361, doi: 10.1177/0748730406293053
48. Torres-Farfan C, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, Valenzuela GJ, Seron-Ferre M. A circadian clock entrained by melatonin is ticking in the rat fetal adrenal. *Endocrinology* 2011, 152:1891–1900, doi: 10.1210/en.2010-1260
49. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol* 2007, 19:127–137, doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01510.x
50. Bernatova I, Key MP, Lucot JB, Morris M. Circadian differences in stress-induced pressor reactivity in mice. *Hypertension* 2002, 40:768–773, doi: 10.1161/01.hyp.0000036405.27562.02

51. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005, 34:271–292, vii, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.003
52. Aslani S, Harb MR, Costa PS, Almeida OFX, Sousa N, Palha JA. Day and night: diurnal phase influences the response to chronic mild stress. *Front Behav Neurosci* 2014, 8:82, doi: 10.3389/fnbeh.2014.00082
53. Bartlang MS, Oster H, Helfrich-Forster C. Repeated psychosocial stress at night affects the circadian activity rhythm of male mice. *J Biol Rhythms* 2015, 30:228–241, doi: 10.1177/0748730415576192
54. Bartlang MS, Savelyev SA, Johansson AS, Reber SO, Helfrich-Förster C, Lundkvist GBS. Repeated psychosocial stress at night, but not day, affects the central molecular clock. *Chronobiol Int* 2014, 31:996–1007, doi: 10.3109/07420528.2014.940085
55. Koch CE, Bartlang MS, Kiehn JT, Lucke L, Naujokat N, Helfrich-Förster C, et al. Time-of-day-dependent adaptation of the HPA axis to predictable social defeat stress. *J Endocrinol* 2016, 231:209–221, doi: 10.1530/JOE-16-0163
56. Helfrich-Forster C. Interactions between psychosocial stress and the circadian endogenous clock. *Psych J* 2017, 6:277–289, doi: 10.1002/pchj.202
57. Kalsbeek A, Ruiters M, La Fleur SE, Van Heijningen C, Buijs RM. The diurnal modulation of hormonal responses in the rat varies with different stimuli. *J Neuroendocrinol* 2003, 15:1144–1155, doi: 10.1111/j.1365-2826.2003.01112.x
58. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009, 46:245–247, doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00665.x
59. Zelinski EL, Deibel SH, McDonald RJ. The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body. *Neurosci Biobehav Rev* 2014, 24:80–101, doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.007
60. Charmandari E, Chrousos GP, Lambrou GI, Pavlaki A, Koide H, Ng SSM, et al. Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. *PLoS One* 2011, 6:e25612, doi: 10.1371/journal.pone.0025612
61. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev* 2008, 12:197–210, doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.007
62. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecul Cellul Endocrinol* 2012, 349:91–104, doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003
63. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int* 2016, 33:1101–1119, doi: 10.1080/07420528.2016.1184678
64. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep Med Clin* 2015, 10:1–10, doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.007
65. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:1657–1662, doi: 10.1073/pnas.1018375108
66. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:4453–4458, doi: 10.1073/pnas.0808180106
67. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: Linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience* 2014, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.043
68. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(Suppl 9):3–9; quiz 42–43, PMID: 16336035.
69. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016, 354:1004–1008, doi: 10.1126/science.aah4968
70. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005, 437:1257–1263, doi: 10.1038/nature04284
71. Laposky A, Easton A, Dugovic C, Walisser J, Bradfield C, Turek F. Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep* 2005, 28:395–409, doi: 10.1093/sleep/28.4.395
72. Mongrain V, La Spada F, Curie T, Franken P. Sleep loss reduces the DNA-binding of BMAL1, CLOCK, and NPAS2 to specific clock genes in the mouse cerebral cortex. *PLoS One* 2011, 6:e26622, doi: 10.1371/journal.pone.0026622
73. Ackermann K, Plomp R, Lao O, Middleton B, Revell VL, Skene J, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol Int* 2013, 30:901–909, doi: 10.3109/07420528.2013.784773
74. Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29:1184–1191, doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.01.010
75. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:3787–3794, doi: 10.1210/jcem.86.8.7778
76. Ruger M, Scheer FA. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord* 2009, 10:245–260, doi: 10.1007/s11154-009-9122-8
77. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med* 2007, 8:668–680, doi: 10.1016/j.sleep.2006.11.011
78. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006, 164:128–135, doi: 10.1093/aje/kwj185
79. Sookoian S, Gemma C, Fernandez Gianotti T, Burgueno A, Alvarez A, Gonzalez CD, et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med* 2007, 261:285–292, doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01766.x
80. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of adian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011, 68:154–162, doi: 10.1136/oem.2009.053512
81. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med* 2012, 18:1249–1260, doi: 10.2119/molmed.2012.00077
82. Maire M, Reichert CF, Gabel V, Viola AU, Strobel W, Krebs J, et al. Sleep ability mediates individual differences in the vulnerability to sleep loss: evidence from a PER3 polymorphism. *Cortex* 2014, 52:47–59, doi: 10.1016/j.cortex.2013.11.008
83. Chellappa SL, Viola AU, Schmidt C, Bachmann V, Gabel V, Maire M, et al. Light modulation of human sleep depends on a polymorphism in

- the clock gene *Period3*. *Behav Brain Res* 2014, 271:23–29, doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.050
84. Liberman AR, Halitjaha L, Ay A, Ingram KK. Modeling Strengthens Molecular Link between Circadian Polymorphisms and Major Mood Disorders. *J Biol Rhythms* 2018, 33:318–336, doi: 10.1177/0748730418764540
85. Agorastos A, Kellner M, Baker DG, Otte C. When time stands still. An integrative review on the role of chronodisruption in PTSD. *Curr Opin Psychiatry* 2014, 27:385–392, doi: 10.1097/YCO.000000000000079
86. Agorastos A, Olf M. Traumatic stress and the circadian system: neurobiology, timing and treatment of posttraumatic chronodisruption. *Eur J Psychotraumatol* 2020, 11:1833644, doi: 10.1080/20008198.2020.1833644
87. Agorastos A, Olf M. Sleep, circadian system and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol* 2021, 12:1956746, doi: 10.1080/20008198.2021.1956746
88. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* 2017, 67:1–10, doi: 10.1007/s12576-016-0450-7
89. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000, 289:2344–2347, doi: 10.1126/science.289.5488.2344
90. So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:17582–17587, doi: 10.1073/pnas.0909733106
91. Cheon S, Park N, Cho S, Kim K. Glucocorticoid-mediated *Period2* induction delays the phase of circadian rhythm. *Nucleic Acids Res* 2013, 41:6161–6174, doi: 10.1093/nar/gkt307
92. Torra IP, Tsibulsky V, Delaunay F, Saladin R, Laudet V, Fruchart JC, et al. Circadian and glucocorticoid regulation of *Rev-erbalpha* expression in liver. *Endocrinology* 2000, 141:3799–3806, doi: 10.1210/endo.141.10.7708
93. Tahara Y, Shiraishi T, Kikuchi Y, Haraguchi A, Kuriki D, Sasaki H et al. Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. *Sci Rep* 2015, 5:11417, doi: 10.1038/srep11417
94. Razzoli M, Karsten C, Yoder JM, Bartolomucci A, Engeland WC. Chronic subordination stress phase advances adrenal and anterior pituitary clock gene rhythms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014, 307:R198–205, doi: 10.1152/ajpregu.00101.2014
95. Takahashi K, Yamada T, Tsukita S, Kaneko K, Shirai Y, Munakata Y, et al. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013, 304:E301–309, doi: 10.1152/ajpendo.00388.2012
96. Koresh O, Kozlovsky N, Kaplan Z, Zohar J, Matar MA, Cohen H. The long-term abnormalities in circadian expression of *Period 1* and *Period 2* genes in response to stress is normalized by agomelatine administered immediately after exposure. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012, 22:205–221, doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.012
97. Weber GF, Johnson BN, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Effects of Stress and MDMA on Hippocampal Gene Expression. *Biomed Res Int* 2014, 2014:141396, doi: 10.1155/2014/141396
98. Jiang WG, Li SX, Zhou SJ, Sun Y, Shi J, Lu L. Chronic unpredictable stress induces a reversible change of *PER2* rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2011, 1399:25–32, doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.001
99. Lavie P. Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *N Engl J Med* 2001, 345:1825–1832, doi: 10.1056/NEJMr012893
100. Philbert J, Pichat P, Beeske S, Decobert M, Belzung C, Griebel G. Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav Brain Res* 2011, 221:149–154, doi: 10.1016/j.bbr.2011.02.039

Review

The human circadian system: physiology, pathophysiology and interactions with sleep and stress reactivity

Agorastos Agorastos,¹ Miltiadis Vasiliadis,¹ George P. Chrousos²

¹Second Department of Psychiatry, Division of Neurosciences, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki,

²University Research Institute of Maternal and Child Health and Precision Medicine and UNESCO Chair on Adolescent Health Care, National and Kapodestrian University of Athens, Athens, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 22 March 2023/Revised 21 June 2023/Published Online 17 July 2023

ABSTRACT

The dramatic fluctuations in the energy demands of living organisms by the rhythmic succession of night and day on our planet has prompted a geophysical evolutionary need for a biological temporal organization necessary for maintenance of homeostasis and adaptation to environmental changes across phylogeny. The intrinsic circadian system (CS) represents a highly conserved and complex internal biological “clock”, adjusted to the 24-hour rotation of the earth about itself. This system creates and maintains cellular and organismal rhythmicity and enables a nyctohemeral coordination of multi-level physiologic processes, ranging from gene expression to behaviour. The suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus is the primary pacemaker of the circadian system of the organism, while a ubiquitous peripheral oscillating network of cellular molecular clocks participates in a complex circadian hierarchy. A critical loss of this harmoniously timed circadian order at different organizational levels is defined as “chronodisruption”, a condition that may alter the fundamental properties of basic homeostatic systems at molecular, cellular and organismal levels, and lead to a breakdown of biobehavioral adaptive mechanisms, resulting in maladaptive stress regulation and increased sensitivity and vulnerability to stress. Chronodisruption has been linked to neuroendocrine, immune, cardiometabolic and autonomic dysregulation, with blunted diurnal rhythms, specific sleep pattern pathologies and cognitive deficits, as well as with altered circadian gene expression. This condition may, thus, play a central role in the development of mental and somatic disease. Nevertheless, circadian and sleep disturbances are often clinically considered as “secondary” manifestations in most disorders, neglecting the potentially important pathophysiological role of CS. Understanding the pathophysiological mechanisms of circadian dysregulation and their role in stress-related, systemic disease could provide new insights into disease mechanisms and could help advance chronobiological treatment possibilities and preventive strategies in populations at risk.

KEYWORDS: Circadian system, clock genes, stress, HPA axis, autonomic nervous system, sleep.

Ειδικό άρθρο

Η σχέση της καρωτιδικής στένωσης με ψυχικές και νευρονοητικές διαταραχές

Χρίστος Χ. Λιάπης¹⁻³

¹Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Αθήνα,

²Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

³Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας, Αθήνα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 15 Φεβρουαρίου 2022/Αναθεωρήθηκε 14 Μαΐου 2022/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 26 Μαΐου 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στένωση καρωτίδας αποτελεί μία κοινή αγγειακή νόσο η οποία επηρεάζει σημαντικά την εγκεφαλική αιματική ροή, γεγονός που αποτυπώνεται και στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών. Οι επεμβατικές τεχνικές καρωτιδικής επαναγγείωσης, δηλαδή η ενδαρτηρεκτομή (Carotid Endarterectomy – CEA) και η αντιμετώπιση της νόσου με ενδαγγειακές προθέσεις (Carotid Artery Stenting – CAS), μπορεί να αποβούν επωφελείς για τις νοητικές λειτουργίες των ασθενών αν και υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα έκδηλης έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών, μη επίδρασης σε αυτές ή και εμφανούς βελτίωσή τους μετά από επαναγγείωση. Μεγάλος αριθμός μελετών προσδιορίζει την επίδραση της καρωτιδικής επαναγγείωσης στις νευρονοητικές λειτουργίες των ασθενών, καθώς και στην ψυχολογική τους κατάσταση και στην ποιότητα της ζωής τους μέσα από προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό έλεγχο. Πρόσφατες ανασκοπήσεις αναφέρονται, όμως, μόνον στα στενά πεδία των νοητικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την καρωτιδική στένωση και όχι στο σύνολο των ψυχολογικών και νοητικών συσχετίσεων. Τα περισσότερα από τα ευρήματα αυτά αποτυπώνουν το αμφιλεγόμενο τοπίο που χαρακτηρίζει τις τρέχουσες βιβλιογραφικές αναφορές, ως προς τα νευροψυχολογικά επακόλουθα των επεμβάσεων καρωτιδικής επαναγγείωσης, ενώ οι κλινικές οντότητες της “αγγειακής άνοιας” (vascular dementia) και της “αγγειακής κατάθλιψης” (vascular depression), καθώς και των συνοδών αγγειακών παραγόντων κινδύνου προσεγγίζονται επίσης. Αυτό, ίσως, θα έπρεπε να συνεκτιμάται στον καθορισμό της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής καρωτιδικής νόσου, ενώ οι αποφάσεις βέλτιστης κλινικής πρακτικής θα πρέπει να παραμείνουν, ακόμη, εστιασμένες στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και στην ανακούφιση των συμπτωματικών εκδηλώσεων της καρωτιδικής στένωσης, έως ότου περαιτέρω έρευνα στο πεδίο της νευροαγγειολογίας παρουσιάσει αδιαμφισβήτητα συμπεράσματα, για τις υποκείμενες επιδράσεις της επαναγγείωσης στη διάθεση και τις νοητικές λειτουργίες των ασθενών, με την παθοφυσιολογική οντότητα της «αθηροφλεγμονής», να εμφανίζει έντονο ενδιαφέρον και στη συσχέτιση υποκείμενων αγγειακών αλλοιώσεων με τη νοητική έκπτωση, τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και με τη διπολική διαταραχή. Η χρονίως επαναλαμβανόμενη ισχαιμία και η χρόνια υποαιμάτωση προσεγγίζονται επίσης, από νευρονοητική σκοπιά, σε ό,τι αφορά στις προτιμώμενες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στη μείωση του νοσογόνου φορτίου της αγγειοεγκεφαλικής νόσου, τόσο σε συμπτωματικούς, όσο και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, με δεδομένο πως φλεγμονώδεις διαδικασίες αγγειακής χροιάς υπόκεινται τόσο της νευροφλεγμονής, όσο και της αθηροσκλήρωσης, επιδρώντας στην εγκεφαλική αιμάτωση, ιδίως του φλοιού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Καρωτιδική στένωση, νοητική λειτουργία, αγγειακή άνοια, αγγειακή κατάθλιψη, ενδαρτηρεκτομή, ενδαγγειακή αποκατάσταση.

Εισαγωγή

Η μελέτη της καρωτιδικής νόσου προσελκύει το πολυ-επίπεδο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς τόσο οι συμπτωματικές, όσο και οι αφανείς εκδηλώσεις της συνδέονται με μείζονες παθολογικές οντότητες, όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)^{1,2} και η στεφανιαία νόσος,³ εντός του πλαισίου των υποκείμενων αγγειακών παραγόντων κινδύνου.^{1,4}

Καθώς οι καρωτίδες αρτηρίες αποτελούν τα κύρια αγγειακά στελέχη, τα οποία τροφοδοτούν με αίμα τον εγκέφαλο, η μελέτη και η αντιμετώπιση των στενωτικών αλλοιώσεων τους, εγείρει σημαντικά ζητήματα κλινικής έρευνας και θεραπευτικών αποφάσεων, υπό το πρίσμα της έγκαιρης πρόληψης τόσο των επαπειλούμενων ΑΕΕ, όσο και των συχνά συνεκδηλούμενων νευρονοητικών και συναισθηματικών δυσλειτουργιών, οι οποίες φαίνεται να έχουν την αιτιακή τους βάση στη χρόνια εγκεφαλική υποαιμάτωση και στους σιωπηλούς εμβολισμούς από υλικό της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας.⁵⁻¹⁰

Πραγματικά, η προχωρημένη καρωτιδική νόσος, φαίνεται να σχετίζεται με συμπτωματικές παθήσεις των αγγείων του εγκεφάλου, όπως η παροδική εγκεφαλική ισχαιμία (ΠΕΙ) (transient ischaemic attack - TIA) και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), καθώς και η μετά από εγκεφαλικό εκδηλωμένη νοητική έκπτωση (post-stroke cognitive decline). Συχνά, όμως, εμφανίζεται νοητική έκπτωση, επί εδάφους καρωτιδικής νόσου, χωρίς την κλινική εκδήλωση (και συνεπώς χωρίς την παθοφυσιολογική διαμεσολάβηση) ΑΕΕ ή ΠΕΙ, οπότε η καρωτιδική νόσος ενοχοποιείται και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άνοιας.⁴

Οι βιβλιογραφικές αναφορές ανεβάζουν στον ανησυχητικό αριθμό των 11 εκατομμυρίων τα ετησίως συμβαίνοντα «σιωπηλά» εγκεφαλικά επεισόδια ("silent" strokes). Αποκτά, μάλιστα, ιδιαίτερη σημασία το γεγονός πως οι ασθενείς αυτοί, μολονότι δεν παρουσιάζουν νευρολογικά ελλείμματα, εμφανίζουν συχνά νοητική έκπτωση,¹¹ φέρνοντας την καρωτιδική νόσο στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος των νευροεπιστημόνων, ακόμη και επί απουσίας των θορυβωδών συμπτωμάτων αυτής.⁵

Καρωτιδική νόσος και νοητική έκπτωση

Η καρωτιδική στένωση (carotid stenosis – CS) φαίνεται να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νοητικής έκπτωσης, με κύριους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς τους μικροεμβολισμούς και την εγκεφαλική υποαιμάτωση.¹²

Κατ' αναλογία, μεγάλο βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας φέρεται να σχετίζεται με έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, ακόμη και χωρίς την παρουσία εμφράκτων

στις MRI των ασθενών,¹⁰ τόσο σε ασυμπτωματικούς⁶ όσο και σε συμπτωματικούς.¹³

Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες φαίνεται να συνδέουν την ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο με χαμηλές επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ακόμα και επί χαμηλού βαθμού στένωσης, ενώ τα αποτελέσματα ευρείας έρευνας σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 1975 ενήλικων, μέσης ηλικίας, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις εγκεφαλικού ή ανοϊκής διαταραχής, παρουσιάζουν τόσο την καρωτιδική νόσο, όσο και την πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima-media thickness) να σχετίζονται με νευροαπεικονιστικές ενδείξεις εγκεφαλικής ισχαιμίας και νοητικής έκπτωσης, μετά από προσαρμογή των ευρημάτων με βάση τους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.⁵ Φυσικά, νοητική έκπτωση είναι δυνατόν να παρουσιάζεται στους ασθενείς αυτούς και επί απουσίας εγκεφαλικών αλλοιώσεων.¹⁴

Καρωτιδική νόσος και καταθλιπτική σημειολογία

Η CS φαίνεται επίσης να σχετίζεται με καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση,⁸ με τη σφοδρότητα των κλινικών εκδηλώσεων της ψυχιατρικής σημειολογίας να κλιμακώνεται, μέχρι την αυτοκτονικότητα.⁷

Σε μελέτη που πραγματοποίησε ο Rao, ο αυτοκτονικός ιδεασμός φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με ιστορικό TIAs επί εδάφους CS. Αυτό δείχνει να σχετίζεται περισσότερο με διαταραχές της συμπεριφοράς που προκαλούνται από τη δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού παρά με διαταραχές του συναισθήματος.¹³

Η σχέση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας με την καρωτιδική αποφρακτική νόσο φαίνεται να είναι διττή, τόσο μέσα από την άμεση συσχέτιση της CS και της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης^{8,15,16} με την κατάθλιψη, όσο και με την τελευταία να εμφανίζεται στη βιβλιογραφία ως συνέπεια των επακολούθων της (μικρο)αγγειακής εγκεφαλικής αθηροσκλήρωσης που κατά κανόνα συνυπάρχει με την καρωτιδική νόσο.^{8,16,17}

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η νόσος των καρωτίδων αρτηριών μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση και την πορεία της κατάθλιψης περιλαμβάνουν:

- Τον «μηχανικό» διαχωρισμό^{15,16} – οφειλόμενο σε ισχαιμικές βλάβες της διασυνδέουσας λευκής ουσίας- περισώτων του εγκεφάλου οι οποίες ενέχονται στη ρύθμιση του συναισθήματος,
- Τη φλεγμονή^{15,16,18}
- Την υποαιμάτωση^{8,15-17}

Ως προς τη συσχέτιση της σοβαρής CS με την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σημειώνεται πως οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική νόσο των καρωτίδων συγκεντρώνουν και αρκετούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που από μόνο του μπορεί να προκαλεί καταστροφικές αλλοιώσεις στη λευκή ουσία. Εάν τα μικρά αγγεία του εγκεφάλου έχουν ήδη υποστεί βλάβη, τότε η αυτορρυθμική της εγκεφαλικής αιματικής ροής επηρεάζεται επίσης, με αποτέλεσμα η παρουσία σοβαρής CS και αποδυναμωμένης αγγειοεγκεφαλικής εφεδρείας να μειώνει την πίεση διάχυσης ακόμη περισσότερο,^{16,17} συμβάλλοντας στη δημιουργία συνθηκών υποαιμάτωσης για τα κύτταρα του εγκεφάλου.

Αγγειακή άνοια και αγγειακή κατάθλιψη

Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, συγκλίνουν επίσης στη συσχέτιση μεταξύ των κλινικών οντοτήτων της αγγειακής άνοιας (vascular dementia) και της αγγειακής κατάθλιψης (vascular depression),^{19,20} υπό το πρίσμα ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού¹⁶ αγγειακής αιτιολογίας, ο οποίος συνδέεται με τις διαταραχές της εγκεφαλικής αιμάτωσης και των εγκεφαλικών αγγείων που εμφανίζουν οι ασθενείς με CS.²¹⁻²⁴

Η αγγειακή κατάθλιψη, μολονότι θεωρείται υπότυπος της κατάθλιψης που εκδηλώνεται όψιμα (late life depression), δεν έχει ευρέως αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια και απουσιάζει από το DSM-5. Μαγνητικές τομογραφίες ασθενών που απεικονίζουν μια ποικιλία αγγειοεγκεφαλικών αλλοιώσεων οι οποίες περιλαμβάνουν εκτεταμένες υπέρπυκνες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, υποφλοιώδεις μικροαγγειακές αλλοιώσεις, κενοχωριόδη έμφρακτα (lacunes) και μικροέμφρακτα, σε ασθενείς με κατάθλιψη η οποία εμφανίστηκε στα μεγαλύτερα έτη της ζωής, οδήγησαν στην εισαγωγή του όρου της «Απεικονιστικώς προσδιοριζόμενης αγγειακής κατάθλιψης» - "MRI-defined vascular depression".¹⁵

Μελέτη των Porcu et al υποστηρίζει, πως υπέρπυκνες βλάβες της λευκής ουσίας επηρεάζουν τη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε ασθενείς με CS,²⁵ την ίδια στιγμή που, όπως προαναφέραμε ισχαιμικές βλάβες της διασυνδέουσας λευκής ουσίας συναπαρτίζουν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του «μηχανικού» διαχωρισμού, μέσω του οποίου η καρωτιδική νόσος δύναται να σχετισθεί με την εμφάνιση κατάθλιψης.^{15,16}

Πρόσφατη μελέτη¹⁸ φαίνεται, επίσης, να συνδέει την καρωτιδική νόσο και με τον δεύτερο μηχανισμό πρόκλησης αγγειακής κατάθλιψης, αυτόν της φλεγμονής.^{15,16}

Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί πως οι ίδιοι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου –δηλαδή: η υπέρταση, η

δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η προχωρημένη ηλικία– οι οποίοι σχετίζονται αιτιολογικά με την προχωρημένη καρωτιδική νόσο,^{16,17} φαίνεται να συσχετίζονται με την εμφάνιση όχι μόνον της αγγειακής άνοιας αλλά και των λεγόμενων νευροεκφυλιστικών ανοιών (neurodegenerative dementias) και συγκεκριμένα με την ίδια τη νόσο Alzheimer.⁴

Η αγγειακή, μάλιστα, υπόθεση περί της νόσου Alzheimer βασίζεται στον κρίσιμο ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζουν οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη νοητικής έκπτωσης και συνακολούθως κλινικώς εμφανούς άνοιας κατά τη γήρανση.²⁶

Επισημαίνεται, όμως, πως ούτε η CS, ούτε οι στενώσεις των ενδοκρανιακών αρτηριών φαίνεται να σχετίζονται με το (παθολογικό) εγκεφαλικό φορτίο του β-αμυλοειδούς, ενώ ενδοκρανιακά στενωτικά φαινόμενα των αρτηριών δείχνουν να συνδέονται με –ανεξάρτητη από το αμυλοειδές– νευροεκφύλιση και κυρίως με ατροφία του ιπποκάμπου.²⁷

Στην προέκταση της «αγγειακής υπόθεσης» της νόσου Alzheimer, η καρωτιδική νόσος αναγνωρίζεται ως ένας εκ των αγγειακών παραγόντων κινδύνου ο οποίος μπορεί να τροποποιηθεί μέσω κατάλληλης κλινικής στρατηγικής, αποσκοπώντας στην πρόληψη, την άμβλυνση ή την καθυστέρηση της έναρξης της νοητικής έκπτωσης και της άνοιας.^{26,28}

Ο όρος, μάλιστα, της πολυεμφρακτικής άνοιας που καλείται αλλιώς και αρτηριοσκληρωτική άνοια ή και αρτηριοσκληρωτική ψύχωση) περιγράφει καταστάσεις στις οποίες εκτεταμένη νοητική έκπτωση προκύπτει ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων εμφρακτικών συμβαμάτων σε πολλές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου.²⁹ Η πολυεμφρακτική άνοια διαχωρίζεται, μάλιστα, σε δύο υποκατηγορίες:

1. Τη φλοιώδη αρτηριοσκληρωτική άνοια, που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα έμφρακτα των μεγάλων αγγείων (εγκεφαλικών αρτηριών) τα οποία τροφοδοτούν με αίμα τον εγκεφαλικό φλοιό.²⁹ Εδώ, θα πρέπει –όμως– να επισημανθεί πως είναι δυνατόν να παρατηρηθούν φλοιϊκής εντόπισης έμφρακτα και σε ασθενείς με σύνδρομο κενοχωριόδων εγκεφαλικών επεισοδίων (lacunar syndrome - LACS).³⁰

2. Την υποφλοιώδη αρτηριοσκληρωτική άνοια που προκαλείται από απόφραξη ή/και από ισχαιμία, λόγω εμφράξεως, των στενότερων αρτηριολίων που τροφοδοτούν υποφλοιώδεις δομές.²⁹ Σε ασθενείς, μάλιστα, με στένωση καρωτίδας >50% προσδιορίστηκε πως η δέσμευση της 18Φθοριοδεσοξυγλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε σε Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) ήταν ανεξάρτητα συσχετιζόμενη, με τη βαρύτητα της αποφρακτικής νόσου των μικρών αγγείων και με ευρύ-

τερες υπέρπυκνες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, για τη μη στενωμένη καρωτίδα.¹⁸

Την ίδια στιγμή, η υπόθεση της αγγειακής κατάθλιψης δίνει έμφαση στη σημασία των αγγειακών αλλοιώσεων στην κατάθλιψη της μεγαλύτερης ηλικίας, με μοντέλα μετα-ανάλυσης να υπογραμμίζουν τη συσχέτιση υπέρπυκνων αλλοιώσεων της λευκής ουσίας, τόσο με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ), όσο και με τη διπολική διαταραχή (ΔΔ).³¹

Σε μελέτη των Mathiesen et al, ασθενείς με στένωση καρωτίδας εμφάνιζαν σημαντικώς μειωμένα επίπεδα προσοχής, ψυχοκινητικότητας και μνημονικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από τις ανιχνευόμενες αλλοιώσεις στις MRI εγκεφάλου, χωρίς, όμως να εμφανίζονται σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, στη λεκτική συσχέτιση ή στην καταθλιπτική συμπτωματολογία. Έμφρακτα του φλοιού και αλλοιώσεις της λευκής ουσίας δεν παρουσίαζαν διαφορές στην κατανομή τους ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών με ή χωρίς CS, όμως τα κενοχωριόδη έμφρακτα ήταν πιο συχνά στους ασθενείς με CS.³²

Τα κενοχωριώδη έμφρακτα δεν προκύπτουν, όμως, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, από νόσο των μεγάλων αγγείων ή από καρδιοεμβολικά φαινόμενα, ενώ η CS φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την επέλευση σοβαρών κενοχωριωδών εγκεφαλικών επεισοδίων (lacunar strokes).³³

Οι Mead et al παρουσιάζουν επίσης ασθενείς με φλοιϊκής εντόπισης έμφρακτα ως πιο πιθανούς να εμφανίζουν ομόπλευρη CS ή κολπική μαρμαρυγή, σε σχέση με όσους έχουν κενοχωριώδη έμφρακτα, ανεξάρτητα από το κλινικώς παρουσιαζόμενο σύνδρομο.³⁰

Οι ασθενείς με πολυεμφρακτική άνοια τείνουν να διατηρούν επίγνωση των εκ της νόσου εγκαθιστάμενων ανικανοτήτων τους. Δεδομένης της επιγνώσεως αυτής, δεν μας εκπλήσσει η ανεύρεση έως και του 60% των πασχόντων από πολυεμφρακτική άνοια με καταθλιπτική συμπτωματολογία. Απειλητικές παραληρηματικές πεποιθήσεις του τύπου της ληστείας ή του/της απίστου συζύγου είναι πολύ πιθανό να αναδυθούν στο 50% αυτών των ασθενών, κατά τη διαδρομή της νόσου.³⁴

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί το κενό της βιβλιογραφίας ως προς τη συσχέτιση της καρωτιδικής νόσου με άλλες μορφές ψυχοπαθολογίας πέραν των νευρονητικών διαταραχών, της κατάθλιψης και της διπολικής διαταραχής. Αναφέρεται μία περίπτωση άρρενος ηλικιωμένου ο οποίος εμφάνισε επεισόδιο αυτοτραυματισμών, επί εδάφους οξείας ψύχωσης, με υποκείμενο οξύ ΑΕΕ αριστερής ημισφαιρικής εντόπισης, σχετιζόμενο με υψηλού βαθμού ομόπλευρη στένωση της έσω καρωτίδας. Τα ψυχωτικά συμπτώματα του α-

σθενούς απέδραμαν χωρίς να χρειασθεί η χορήγηση νευροληπτικής αγωγής, έπειτα από επιτυχή καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή.³⁵ Αναφέρεται επίσης μία περίπτωση ενός τριαντατετράχρονου άνδρα με νόσο Moyamoya (MMD) ο οποίος εμφάνισε, μετεγχειρητικώς, ψύχωση με οπτικές ψευδαισθήσεις που υφέθησαν με τη λήψη ο-λανζαπίνης.³⁶ Η MMD είναι μία σπάνια αρτηριοπάθεια η οποία σχετίζεται με εγκεφαλική ισχαιμία οφειλόμενη σε στένωση της έσω καρωτίδας και των κλάδων της, συνοδευόμενη, σε κάποιες περιπτώσεις, από οξεία ψυχωτική αντίδραση, μανιακά συμπτώματα, ελλείμματα προσοχής και διαταραχές της συμπεριφοράς, ενώ έχει περιγραφεί και περιστατικό ενήλικης γυναίκας που, στο πλαίσιο της ίδιας νόσου εμφάνισε ευερεθιστότητα, παρανοϊκότητα απέναντι στα μέλη της οικογένειάς της, αγνωσία αντικειμένων και προσωποαγνωσία.³⁷

Επεμβάσεις καρωτιδικής επαναγγείωσης και επίδρασή τους στις νοητικές και συναισθηματικές λειτουργίες των ασθενών

Σημαντική είναι η ανάδειξη του διπλού θεραπευτικού οφέλους της καρωτιδικής επαναγγείωσης (revascularization) τόσο στη νοητική όσο και στη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών που πάσχουν από στένωση καρωτίδας και ο προσδιορισμός του βαθμού αποτύπωσης του οφέλους αυτού (ή/και όλων των εν γένει επιδράσεων της επανεναύλωσης (recanalization) των καρωτίδων) στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών, η οποία αποτελεί ευρέως διερευνούμενο πεδίο.^{38,39} Μελέτη των Rucite et al δεν απεκάλυψε σημαντική αλλαγή στα καταθλιπτικά συμπτώματα ασθενών με CS, μετά από επεμβάσεις και των δύο τύπων επαναγγείωσης, ενώ καταγράφηκε βελτίωση των νοητικών τους επιδόσεων, με αμφίσημη, όμως, την επίδραση των επεμβάσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών.¹⁶

Φυσικά, με βάση τους παθογενετικούς μηχανισμούς, τόσο της υποαιμάτωσης, όσο και των μικροεμβολισμών,¹² που αμφότεροι αφορμώνται αιτιολογικά από την καρωτιδική αθηρωματική πλάκα, αναμένεται βελτίωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε τεχνικές επαναγγείωσης των καρωτίδων, λόγω αφενός της μείωσης των εμβολισμών και αφετέρου της επίτευξης καλύτερων αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων, μετεπεμβατικά. Αν και αρκετές μελέτες συνηγορούν υπέρ της βελτίωσης της νοητικής επίδοσης των ασθενών, μετά την επαναγγείωση των στενωμένων καρωτίδων τους, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα στο σύνολό τους, καθώς άλλα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν μετεπεμβατική επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών, ως αποτέλεσμα αφενός της ισχαιμίας εκ μικροεμβολών –που συνοδεύουν συχνά την τοποθέ-

τηση ενδαγγειακών προθέσεων στις καρωτίδες (Carotid Artery Stenting - CAS)– και αφετέρου της διεγχειρητικής εγκεφαλικής υποαιμάτωσης που συχνά συνοδεύει τις επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής (Carotid Endarterectomy - CEA).⁵

Πράγματι, οι διεγχειρητικοί εμβολισμοί και η υποαιμάτωση αποτελούν πιθανές αιτίες του περιεγχειρητικού νευρολογικού ελλείμματος που συνοδεύει το «κλαμπάρισμα» (δηλαδή τη συσφικτική απόφραξη προς προσωρινό αποκλεισμό της αιματικής ροής) της καρωτίδας κατά τις επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής. Δύο βασικές υποθέσεις έχουν αναπτυχθεί για το φαινόμενο του εκ της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης επαγόμενου νευρωνικού θανάτου. Η υπόθεση των νευροδιαβιβαστών –που σχετίζεται με τον ρόλο διεγερτοτοξικών (excitotoxic) αμινοξέων και εστιάζεται σε γεγονότα τα οποία λαμβάνουν χώρα κατά την οξεία περίοδο της ισχαιμίας– και η υπόθεση των ελευθέρων ριζών, η οποία αναφέρεται σε συμβάντα που διαδραματίζονται κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης.⁴⁰

Είναι προφανές ότι οι επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής αντιπροσωπεύουν ένα διακριτό επεισόδιο εγκεφαλικής ισχαιμίας, το οποίο ακολουθείται από επαναιμάτωση. Ως εκ τούτου, οι διενεργούμενες ενδαρτηρεκτομές, μαζί με τον πρωταρχικό τους θεραπευτικό σκοπό που έγκειται στην πρόληψη των ΑΕΕ αποτελούν προνομιακό πεδίο μελέτης των οξειδωτικών διαμεσολαβούμενων νευρολογικών τραυματισμών, που επισυμβαίνουν λόγω των περιορισμένων αντιοξειδωτικών εφεδρειών και αμυνών του εγκεφάλου.⁴¹

Αν και η αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου αποσκοπεί, πρωτεύοντως, στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, πολλά ερευνητικά αποτελέσματα αναδεικνύουν την καρωτιδική νόσο ως ανεξάρτητα σχετιζόμενη με νοητική δυσλειτουργία των ασθενών. Τέτοιες προσεγγίσεις ενισχύουν την τάση που υποστηρίζει ότι ακόμη και στα υποκλινικά στάδιά της, η καρωτιδική νόσος, δεν θα πρέπει να θεωρείται ως «αληθώς σιωπηρή» (true silent). Με βάση αυτό το κλινικοδιαγνωστικό σενάριο, το κατώφλι για την εφαρμογή επεμβατικής αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου μπορεί να τροποποιηθεί και συνεπώς η προκαταρκτική νευροψυχολογική αξιολόγηση ασυμπτωματικών ασθενών δύναται να διευκολύνει τη λήψη αποφάσεων σχετικών με τη θεραπεία τους.⁵

Πραγματικά, πολλές ερευνητικές εργασίες προσπαθούν να αποτυπώσουν τις επιδράσεις των επεμβάσεων επαναγγείωσης των καρωτίδων στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών,⁴² προχωρώντας μάλιστα και σε συγκριτικές αποτιμήσεις των δύο επεμβατικών τεχνικών (CEA/CAS), τόσο με όρους κόστους αποδο-

τικότητας,^{43–46} όσο και εστιάζοντας αφενός στους σχετικούς κινδύνους εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων^{47–49} –βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα μετά τις επεμβάσεις επαναγγείωσης– και αφετέρου στην ανάλογη εμφάνιση συναφών επιπλοκών όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα και ο τραυματισμός των κρανιακών νεύρων.⁵⁰ Πρόσφατες ανασκοπήσεις αναφέρονται, όμως, μόνον στα στενά πεδία των νοητικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την καρωτιδική στένωση και όχι στο σύνολο των ψυχολογικών και νοητικών συσχετίσεων. Στην κάλυψη αυτού του κενού επιχειρεί να εισφέρει η παρούσα ανάλυση.

Σε ανασκοπική μελέτη των Piegza et al¹² η CAS εμφανίζεται να μειώνει τον κίνδυνο μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με αβέβαιο, όμως όφελος, στη νοητική λειτουργία των ασθενών. Η ίδια ανασκοπική έρευνα παρουσιάζει τη μεγάλη πλειοψηφία των σχετικών μελετών να αναφέρουν βελτίωση των νευρονοητικών ικανοτήτων, μετά από CAS, με μία μελέτη να αναφέρεται σε αμετάβλητη νοητική επίδοση, ενώ πολλές είναι αυτές που περιγράφουν ένα μερικό⁵¹ ή αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα, με 3 μελέτες να υποστηρίζουν μετεγχειρητική γνωστική επιδείνωση για αμφότερες τις CAS και CEA επεμβάσεις.¹²

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον θα είχε μία ταυτόχρονη, συγκριτική αποτίμηση της επίδρασης αμφοτέρων των τεχνικών επαναγγείωσης στη νευρονοητική κατάσταση των ασθενών, με στόχο μία απαρτιωτική προσέγγιση του τελικού μετεπεμβατικού αποτελέσματος, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται στην ποιότητα της ζωής των πασχόντων από καρωτιδική νόσο.^{42,51}

Για να γίνει μάλιστα κατανοητή η αναγκαιότητα ενδελεχούς μελέτης των στενωτικών φαινομένων των καρωτίδων και των διαθέσιμων μεθόδων αντιμετώπισής τους, αρκεί να αναφέρουμε πως υπερηχογραφικά ανιχνεύσιμες στενωτικές αλλοιώσεις των καρωτίδων απαντώνται στο 75% των ανδρών και στο 62% των γυναικών >65 ετών, ενώ η συχνότητα καρωτιδικής στένωσης, μεγαλύτερης από το 50% του αυλού, στην ίδια ηλικιακή ομάδα, ανέρχεται σε ποσοστά της τάξεως του 7% για τους άνδρες και του 5% για τις γυναίκες.⁵⁰

Συζήτηση

Όπως γίνεται φανερό από την παράθεση των ανωτέρω στοιχείων, το ερευνητικό τοπίο μελέτης της καρωτιδικής στένωσης, των μεθόδων αντιμετώπισής της και του συνακόλουθου αποτελέσματος στη νευρονοητική και συναισθηματική κατάσταση των ασθενών, εμφανίζεται ιδιαίτερώς περιπλεγμένο, εγείροντας επιτακτικά την ανάγκη νέων, μελετών και πρωτοκόλλων που να συμπεριλαμβάνουν όσο το δυνατόν περισσότερες παραμέτρους

και να ανιχνεύουν το πιθανό όφελος ή την επιδείνωση που μπορεί να προκύψει μετά τις επεμβάσεις επαναγγείωσης σε ειδικές υποομάδες των ασθενών.

Παρότι έχει προσδιορισθεί ευθαρσώς ότι το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί αιτία νοητικής έκπτωσης, η σχέση ανάμεσα στην CS και τις νοητικές λειτουργίες ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ είναι λιγότερο αποσαφηνισμένη. Ένας σημαντικός αριθμός παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση αγγειοπάθειας σχετίζεται και με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης. Η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρωτιδικής νόσου. Αρκετές μελέτες, βλέπουμε ότι εμφανίζουν τη στένωση της έσω καρωτίδας ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση νοητικής έκπτωσης. Υψηλού, μάλιστα, βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας μπορεί να συσχετισθεί με νοητικά ελλείμματα, ακόμη και χωρίς την παρουσία εμφράκτων στις απεικονίσεις των ασθενών με MRI εγκεφάλου. Από την άλλη μεριά, απαντώνται, πολύ συχνά, ασθενείς με φυσιολογικές νοητικές λειτουργίες, παρά την παρουσία σοβαρής καρωτιδικής νόσου, γεγονός που υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει, σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρουσία επαρκούς παράπλευρης αγγειακής παροχής. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της οφειλόμενης σε καρωτιδική νόσο νοητικής έκπτωσης περιλαμβάνουν τους σιωπηλούς εμβολισμούς και την υποαιμάτωση. Στην προέκταση όλων αυτών, η CEA και η CAS δύνανται να οδηγήσουν σε μετεπεμβατική επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών, προκαλούμενη είτε από μικροεμβολική ισχαιμία, είτε από διεγχειρητική υποαιμάτωση/επαναιμάτωση (αμφότερες απότοκοι των επεμβατικών χειρισμών και διαδικασιών). Την ίδια στιγμή, η αποκατάσταση της εγκεφαλικής αιμάτωσης (η οποία αποτελεί το «τελικό προϊόν» των επεμβάσεων επανενάυλωσης των καρωτίδων) μπορεί να βελτιώσει νοητικές δυσλειτουργίες, οφειλόμενες σε χρόνια κατάσταση εγκεφαλικής υποαιμάτωσης.¹⁰

Βιβλιογραφία

1. Griggs RM, Bluth El. Noninvasive risk assessment for stroke: special emphasis on carotid atherosclerosis, sex-related differences, and the development of an effective screening strategy. *AJR Am J Roentgenol* 2011, 196:259–264, doi: 10.2214/AJR.10.5555
2. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992, 23:1705–1711, doi: 10.1161/01.str.23.12.1705
3. Cassar A, Poldermans D, Rihal CS, Gersh BJ. The management of combined coronary artery disease and peripheral vascular disease. *Eur Heart J* 2010, 31:1565–1572, doi: 10.1093/eurheartj/ehq186

Παράλληλα, η ισχαιμική μικροαγγειοπάθεια του εγκεφάλου (cerebral small vessel disease - CSVD), μία παθολογική κατάσταση που εμπλέκει αποφρακτικού τύπου διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, ανιχνεύσιμες με CT ή MRI, ενώ διαμοιράζεται κοινούς παράγοντες κινδύνου με την καρωτιδική αθηροσκλήρωση, θεωρείται πως μπορεί να παίζει σχετικό ρόλο στην εμφάνιση νοητικής έκπτωσης πριν και μετά την καρωτιδική επαναγγείωση,⁵² την ίδια στιγμή που έχει προσδιορισθεί ανεξάρτητη συσχέτιση της «αθηροφλεγμονής» –που εμφανίζεται στο πλαίσιο καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης– και της βαρύτητας της CSVD και της λευκοαραιώσης (leukoaraiosis).¹⁸

Συμπεράσματα

Καθώς παραμένει μέχρι τώρα ασαφές το κατά πόσον αυτές οι πολύπλοκες περιεγχειρητικές και μετεγχειρητικές αλληλεπιδράσεις καταλήγουν τελικώς σε ξεκάθαρη βελτίωση ή επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας των πασχόντων από CS,¹⁰ διαπιστώνεται η ανάγκη νέων μελετών που θα προσδιορίζουν συγκριτικά τα μετεπεμβατικά θεραπευτικά οφέλη και κόστη, παρέχοντάς μας νέες πληροφορίες, πολύτιμες στη στάθμιση των κινδύνων και των ωφελειών που επιφυλάσσει κάθε μία από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις της καρωτιδικής νόσου.

Η συνολική εικόνα λαμβάνει και μία επιπλέον διάσταση, καθώς η υψηλού βαθμού CS φαίνεται να σχετίζεται με καταθλιπτικόμορφες εκδηλώσεις σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο, ενώ η CAS φαίνεται να επιφέρει θετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στην ύφεση των καταθλιπτικών εκδηλώσεων σε αυτούς τους ασθενείς.⁸

Ο τελικός προσδιορισμός της επίδρασης των διαθέσιμων τεχνικών επαναγγείωσης των καρωτίδων στην ποιότητα ζωής των ασθενών, μέσα από τον προσδιορισμό του αντίκτυπου που αυτές οι επεμβάσεις δύνανται να έχουν σε επιμέρους νευρονοητικά πεδία, καθώς και στο συναίσθημα, αποτελεί ένα ελκυστικό μεθοδολογικά και ερευνητικά πεδίο, το οποίο παραμένει ανεξερεύνητο ως συνολική, απαρτιωμένη, αποτίμηση.

4. Martinić-Popović I, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V. Advanced asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: an understated link? *Stroke Res Treat* 2012, 2012:981416, doi: 10.1155/2012/981416
5. Balucani C, Silvestrini M. Carotid atherosclerotic disease and cognitive function: mechanisms identifying new therapeutic targets. *Int J Stroke* 2011, 6:368–369, doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00628.x
6. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004, 140:237–247, doi: 10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00005

7. Lovett JK, Rothwell PM. Suicide in a patient with symptomatic carotid occlusion. *J R Soc Med* 2002, 95:93–94, doi: 10.1258/jrsm.95.2.93
8. Mlekusch W, Mlekusch I, Minar E, Haumer M, Kopp CW, Ahmadi R et al. Is There Improvement of “Vascular Depression” after Carotid Artery Stent Placement? *Radiology* 2006, 240:508–514, doi: 10.1148/radiol.2402051043
9. Rao R, Jackson S, Howard R. Depression in older people with mild stroke, carotid stenosis and peripheral vascular disease: a comparison with healthy controls. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16:175–183, doi: 10.1002/1099-1166(200102)16:2<175::aid-gps298>3.0.co;2-0
10. Sztrihá LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci* 2009, 283:36–40, doi: 10.1016/j.jns.2009.02.307
11. Rocque BG, Jackson D, Varghese T, Hermann B, McCormick M, Kliewer M et al. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements. *J Neurol Sc* 2012, 322:20–24, doi: 10.1016/j.jns.2012.05.020
12. Piegza M, Więckiewicz G, Wierzba D, Piegza J. Cognitive Functions in Patients after Carotid Artery Revascularization-A Narrative Review. *Brain Sci* 2021, 11:1307, doi: 10.3390/brainsci11101307
13. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002, 203–204:103–107, doi: 10.1016/s0022-510x(02)00262-9
14. Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A et al. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *J Neurol* 2003, 250:1340–1347, doi: 10.1007/s00415-003-0222-1
15. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, Butters MA, Diniz BS, Jaiswal MK et al. Vascular depression consensus report - a critical update. *BMC Med* 2016, 3:161, doi: 10.1186/s12916-016-0720-5
16. Pucite E, Krievina I, Miglane E, Erts R, Krievins D, Millers A. Changes in Cognition, Depression and Quality of Life after Carotid Stenosis Treatment. *Curr Neurovasc Res* 2019, 16:47–62, doi: 10.2174/1567202616666190129153409
17. Gupta A, Chazen JL, Hartman M et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012, 43: 2884–2891, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663716
18. Evans NR, Tarkin JM, Walsh J, Chowdhury MM, Patterson AJ, Graves MJ et al. Carotid Atheroinflammation Is Associated With Cerebral Small Vessel Disease Severity. *Front Neurol* 2021, 31 :690935. doi: 10.3389/fneur.2021.690935
19. Barnes D, Alexopoulos G, Lopez O, Williamson J, Yaffe K. Depressive Symptoms, Vascular Disease, and Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:273–280, doi: 10.1001/archpsyc.63.3.273
20. Steffens D, Taylor W, Krishnan R. Progression of Subcortical Ischemic Disease. From Vascular Depression to Vascular Dementia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:1751–1756, doi: 10.1176/appi.ajp.160.10.1751
21. Brand N, Bossema ER, Ommen Mv M, Moll FL, Ackerstaff RG. Left or right carotid endarterectomy in patients with atherosclerotic disease: ipsilateral effects on cognition? *Brain Cogn* 2004, 54:117–123, doi: 10.1016/j.bandc.2003.12.001
22. Coumans JV, McGrail K. Psychiatric presentation of carotid stenosis. *Surgery* 2000, 127: 713–715, doi: 10.1067/msy.2000.105035
23. Faramawi M, Gustat J, Wildman R, Rice J, Johnson E, Sherwin R. Relation Between Depressive Symptoms and Common Carotid Artery Atherosclerosis in American Persons >65 Years of Age. *Am J Cardiol* 2007, 99:1610–1613, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.090
24. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida M. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003, 213:19–24, doi: 10.1016/s0022-510x(03)00128-x
25. Porcu M, Garofalo P, Craboledda D, Suri JS, Suri HS, Montisci R et al. Carotid artery stenosis and brain connectivity: the role of white matter hyperintensities. *Neuroradiology* 2020, 62:377–387, doi: 10.1007/s00234-019-02327-5
26. De la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2010, 9:218–225, doi: 10.1016/j.arr.2010.04.002
27. Kang KM, Byun MS, Lee JH, Yi D, Choi HJ, Lee E et al. Association of carotid and intracranial stenosis with Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 2020, 10:106, doi: 10.1186/s13195-020-00675-6
28. De la Torre JC. The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. *Neurodegener Dis* 2010, 7:116–121, doi: 10.1159/000285520
29. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, New York, 1995
30. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Should computed tomography appearance of lacunar stroke influence patient management? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67:682–684, doi: 10.1136/jnnp.67.5.682
31. Salo KI, Scharfen J, Wilden ID, Schubotz RI, Holling H. Confining the Concept of Vascular Depression to Late-Onset Depression: A Meta-Analysis of MRI-Defined Hyperintensity Burden in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Front Psychol* 2019, 10:1241, doi: 10.3389/fpsyg.2019.01241
32. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004 9:695–701, doi: 10.1212/01.wnl.0000113759.80877.1f
33. Rajapakse A, Rajapakse S, Sharma JC. Is investigating for carotid artery disease warranted in non-cortical lacunar infarction? *Stroke* 2011, 42:217–220, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.600064
34. Braaten AJ, Parsons TD, McCue R, Sellers A, Burns WJ. Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *Int J Neurosci* 2006, 116:1271–1293, doi: 10.1080/00207450600920928
35. Hassanin A, Ramsamaroo Z, Barry M, Cassidy T. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis in a patient who presented with psychosis. *BMJ Case Rep* 2022, 15:e242457, doi: 10.1136/bcr-2021-242457
36. Bodoano Sánchez I, Fernández-Pérez MD, Molera Manzano D, Gutiérrez-Rojas L, Romero-Fábrega JC. Visual Hallucinations in a Patient With Moyamoya Disease: A Review and Case Report. *Cogn Behav Neurol* 2021, 34:63–69, doi: 10.1097/WNN.0000000000000260. PMID: 33652470
37. Singh S, Hooda P, Singh N, Shekhawat L. Neurology-Psychiatry Interface: Uncommon Presentation of Moyamoya Disease. *J Neurosci Rural Pract* 2019, 10:526–528, doi: 10.1055/s-0039-1697246
38. Kaźmierski P, Kasielska A, Bogusiak K, Lysakowski M, Stelągowski M. Influence of internal carotid endarterectomy on patients' life quality. *Pol Przegl Chir* 2012, 84:17–22, doi: 10.2478/v10035-012-0003-6
39. Stolker JM, Mahoney EM, Safley DM, Pomposelli FB Jr, Yadav JS, Cohen DJ. Health-Related Quality of Life Following Carotid Stenting Versus Endarterectomy Results From the SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010, 3:515–523, doi: 10.1016/j.jcin.2010.02.009
40. Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ. Concentration Changes of Malondialdehyde Across the Cerebral Vascular Bed and Shedding of L-Selectin During Carotid Endarterectomy. *Stroke* 1999, 30:306–311, doi: 10.1161/01.str.30.2.306

41. Bacon PJ, Love SA, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, Menon DK. Plasma Antioxidant Consumption Associated With Ischemia/Reperfusion During Carotid Endarterectomy. *Stroke* 1996, 27:1808–1811, doi: 10.1161/01.str.27.10.1808
42. Liapis CC, Ginieri-Coccosis M, Christidi F, Zalonis I, Liapis CD, Perrea D. *Evaluation of carotid revascularization on patient's mood and quality of life*. Paper presented at 12th Panhellenic Congress of the Hellenic Association of Geriatrics and Gerontology, 2012. Athens, Abstracts book, EA40, p51
43. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Demaerschalk BM et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011, 58:1557–1565, doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.054
44. Khan AA, Chaudhry SA, Sivagnanam K, Hassan AE, Suri MF, Qureshi AI. Cost-effectiveness of carotid artery stent placement versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 2012, 117:89–93, doi: 10.3171/2012.3.JNS111266
45. Krishnan P. Economics of carotid revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011, 77:473–474, doi: 10.1002/ccd.23001
46. Mahoney EM, Greenberg D, Lavelle TA, Natarajan A, Berezin R, Ishak KJ et al. Costs and cost-effectiveness of carotid stenting versus endarterectomy for patients at increased surgical risk: results from the SAPPHERE trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011, 77:463–472, doi: 10.1002/ccd.22869
47. Van der Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MM, Tio RA, Zeebregts CJ. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008, 195:259–269, doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.022.
48. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Meta-analysis of Randomized Trials Comparing Carotid Endarterectomy and Endovascular Treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007, 34:470–479, doi: 10.1016/j.ejvs.2007.06.001
49. Murad M, Flynn D, Elamin M, Guyatt G, Hobson R, Erwin P et al. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008, 48:487–493, doi: 10.1016/j.jvs.2008.05.035
50. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Liapis CD. Letter by Antonopoulos et al regarding article, "Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes". *Stroke* 2011, 42:399–400, author reply e401, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615914
51. Liapis CC, Ginieri-Coccosis M, Christidi F, Zalonis I, Liapis CD, Perrea D. *Evaluation of carotid revascularization on patient's cognitive function*. Paper presented at 25th Panhellenic Congress of Greek Neurologists, 2011. Athens.
52. Arba F, Vit F, Nesi M, Rinaldi C, Silvestrini M, Inzitari D. Carotid revascularization and cognitive impairment: the neglected role of cerebral small vessel disease. *Neurol Sci* 2022, 43:139–152, doi: 10.1007/s10072-021-05629-w

The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders

Christos Ch. Liapis¹⁻³

¹Therapy Center for Dependent Individuals, Athens,

²University of Athens, Psychiatric Clinic, General and Oncological Hospital of Kifisia "Agiou Anargyroi", Athens,

³Public Health Experts Committee, Athens, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 15 February 2022/Revised 14 May 2022/Published Online 26 May 2022

ABSTRACT

Carotid stenosis constitutes a common vascular disease that significantly affects cerebral blood flow and thus is associated with patients' cognitive functions. Carotid revascularization techniques [carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS)] may benefit cognition, though there are opposing findings, reporting an apparent decrement in cognitive function, no effect, or an apparent improvement after revascularization. A great number of studies are trying to evaluate the effect of carotid revascularization (CEA, CAS) on patients' cognitive functions, as well as on their psychological condition and quality of life through a baseline and follow-up neuropsychological examination. Recent reviews refer only to the narrow limits of cognitive deficits that may be attributed to carotid stenosis, rather than elucidating the outfit of all aspects of mental and cognitive correlations. Most of those findings depict controversy in current literature as far as the neuropsychological effects of carotid revascularization techniques are concerned, while clinical entities of "vascular dementia" and "vascular depression", as well as intercurrent vascular risk factors are also addressed. This might be taken into consideration, when determining the optimal therapeutic strategy for tackling carotid artery occlusive disease, while best practice clinical decisions should be still focused on stroke prevention and symptoms alleviation, until further research on the field of neuroangiology presents undisputable conclusions regarding the underlying effects of revascularization on mood and cognition. The neurovascular interface, as far as mental and neurocognitive impact of carotid stenosis is concerned, also, comprises, the conceptual pathophysiological entity of "atheroinflammation", underscoring the association of vascular lesions with cognitive impairment, major depressive disorder and bipolar disorder. Chronic recurrent ischemia and chronic low perfusion are also addressed from neurocognitive aspect, regarding therapeutic strategies that might be preferred so as to reduce the burden of chronic cerebrovascular disease in both symptomatic and asymptomatic patients, given the fact that inflammatory processes of vascular complexation underlie both neuroinflammation and atherosclerosis, affecting cerebral perfusion as well as cortical blood flow.

KEYWORDS: Carotid stenosis, cognitive function, vascular dementia, vascular depression, carotid endarterectomy, carotid artery stenting psychiatry.

Letter to the Editor

Depression and driving

ARTICLE HISTORY: Received 28 April 2023/Published Online 12 May 2023

To the Editors,

We have recently published an article in the *International Journal of Environmental Research and Public Health* presenting the results of our study on the driving behaviour of patients with depression.¹ This is the first study conducted on the Greek population assessing the fitness-to-drive of patients with psychiatric disorders through the use of questionnaires and driving simulator. Similar studies in Greece have only been performed among patients with neurological conditions such as Parkinson's disease and mild cognitive impairment.^{2,3} The aim of the present communication is to discuss our findings in the light of the Greek law and regulations on driving licensure and on the evaluation of driving ability.

The main findings of our study add evidence in this discussion by indicating that patients with depression (N=39) do not differ from controls (N=30) regarding their scores on the self-report questionnaires Driver Stress Inventory and Driver Behaviour Questionnaire. The DSI assesses the propensity to develop stress reactions while driving and consists of subscales for driving aggression, dislike of driving, hazard monitoring, thrill seeking, and proneness to fatigue. The DBQ assesses driving behaviour by the subscales of driving errors, traffic violations, and attention lapses. Driving simulator results showed very few differences between patients and controls in terms of their performance on the three selected driving scenarios. The sole difference found between patients and controls was that the former exhibited lower ability to maintain a stable track of the vehicle (measured as the standard deviation of lateral position) only in the rural road scenario. On the other hand, safety distance from the preceding vehicle was found to be higher in patients than in controls, indicating that patients, possibly aware of their somewhat impaired driving ability, tend to drive more carefully.¹ These findings provide a plausible explanation for existing conflicting study results, which do not clearly show depression to be associated with susceptibility to traffic accidents and increased crash risk.⁴⁻⁶

International guidelines do not suggest a blanket restriction on the driving licensure of individuals with psychiatric disorders. Instead, there are recommendations for an approach based on the severity of the disorder, insight, adherence to treatment, level of cognitive impairment, and period of stability.^{7,8} Regulations in Greece are more restrictive, guided by laws 148/08.08.2016 and 5703/09.12.2021, which define the minimum requirements for licensure in certain medical conditions. A psychiatric examination is requested by internists, upon suspicion of a mental health issue and the psychiatric diagnosis assigns a competence level to the patient ("competent" or "non-competent"). The condition can be re-evaluated upon the patient's request after the lapse of one year from the initial examination; in certain conditions, renewal of driving licensure is permitted after a three-year interval in euthymia for individuals manifesting good functionality and social adjustment, provided that no sedative medication is prescribed.

There is a need, therefore, for the Greek government to reconsider the minimum requirements for the licensure of patients with depression and the time intervals for evaluation of driving competence, which are not supported by research evidence. Setting a minimum time restriction of 1 year, unconditionally for all patients, does not seem to contribute to risk reduction, while on the contrary, it reduces patient autonomy and social connectivity, increases stigma, and may result in social exclusion, isolation, and the development of depression.⁹ Thus, it is important

for the law to introduce an individualised approach with pros and cons being weighed per case, based on the existing scientific knowledge regarding the contribution of each disease to the risk of road traffic collisions and the clinical status of the patient at the time of the assessment.

Vagioula Tsoutsi

Sleep Research Unit, First Department of Psychiatry, Medical School, National & Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece & Laboratory of Health and Road Safety, Department of Social Work, School of Health Sciences, Hellenic Mediterranean University, Heraklion, Crete, Greece
e-mail: vagia.ts@gmail.com

Maria Papadakaki

Laboratory of Health and Road Safety, Department of Social Work, School of Health Sciences, Hellenic Mediterranean University, Heraklion, Crete, Greece

Dimitris Dikeos

Sleep Research Unit, First Department of Psychiatry, Medical School, National & Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

References

1. Tsoutsi V, Papadakaki M, Yannis G, Pavlou D, Basta M, Chliaoutakis J, Dikeos D. Driving behaviour in depression based on subjective evaluation and data from a driving simulator. *Int J Environ Res Public Health* 2023, 20, 5609, doi: 10.3390/ijerph20085609
2. Vardaki S, Devos H, Beratis I, Yannis G, Papageorgiou SG. Exploring the association between working memory and driving performance in Parkinson's disease. *Traffic Inj Prev* 2016, 17:359–366, doi: 10.1080/15389588.2015.1091926
3. Beratis IN, Pavlou D, Papadimitriou E, Andronas N, Kontaxopoulou D, Fragkiadaki S et al. Mild cognitive impairment and driving: Does in-vehicle distraction affect driving performance? *Accid Anal Prev* 2017, 103:148–155, doi: 10.1016/j.aap.2017.03.014
4. Wickens CM, Smart RG, Mann RE. The impact of depression on driver performance. *Int J Ment Health Addict* 2014, 12:524–537, doi: 10.1007/s11469-014-9487-0
5. Alavi SS, Mohammadi MR, Soori H, Ghanizadeh M. The cognitive and psychological factors (personality, driving behavior, and mental illnesses) as predictors in traffic violations. *Iran J Psychiatry* 2017, 12:78–86, PMID: 28659979
6. Liang OS, Yang CC. Mental health conditions and unsafe driving behaviors: A naturalistic driving study on ADHD and depression. *J Safety Res* 2022, 82:233–240, doi: 10.1016/j.jsr.2022.05.014
7. Charlton JL, Di Stefano M, Dow J, Rapoport MJ, O'Neill D, Odell M, et al. *Influence of Chronic Illness on Crash Involvement of Motor Vehicle Drivers*. 3rd ed. Monash University Accident Research Centre, Melbourne, Australia, 2021
8. UK Government. Guidance: Psychiatric Disorders: Assessing Fitness to Drive. Available from: www.gov.uk/guidance/psychiatric-disorders-assessing-fitness-to-drive (accessed on 5 February 2023)
9. Chihuri S, Mielenz TJ, DiMaggio CJ, Betz ME, DiGuseppi C, Jones VC, Li G. Driving cessation and health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2016, 64: 332–341, doi: 10.1111/jgs.13931