



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο σύνταξης

Ψυχιατρική και Φύση

N. Τζαβάρας, Δ.Κ. Αναγνωστόπουλος..... 8

Ανασκοπήσεις

Η σημασία του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών για την Ψυχιατρική

H. Μουρίκης, I. Ζέρβας..... 21

Το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο: Φαρμακοθεραπεία και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Γ.Δ. Γαρυφαλλος..... 31

Ερευνητικές εργασίες

Το κόστος αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας στην Ελλάδα

M. Γείτονα, M. Ολλανδέζος, X. Κουσουλάκου, H. Αγγελόπουλος, K. Ζαχαράκης, Π. Κακαβάς, B. Καρπούζα, Σ. Κεσίδου, N. Μπιλανάκης, E. Παπαμιχαήλ, Σ. Παπανικολάου, A. Χαϊδεμένος, Θ. Χαμογεωργάκης, Γ. Κυριόπουλος..... 49

Αξιολόγηση της ύφεσης της μανιακής συμπτωματολογίας μετά από χορήγηση αντιψυχωσικής αγωγής

M. Γεωργιάδης, Δ. Κατσιαμάνης, Δ. Γρηγοριάδης, I. Σταθάκης..... 61

Ο ρόλος των σεροτονινεργικών 2C υποδοχέων στη νευροβιολογία και στη θεραπεία των διαταραχών πρόσληψης τροφής

Σ. Αντωνάτος..... 69

Γενικό άρθρο

Το ειδικό ψυχιατρικό νοσοκομείο και η πορεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης

X. Βαρουχάκης..... 80

Νέες εκδόσεις..... 86

Προσεχείς επιστημονικές εκδηλώσεις..... 87

Ευρετήριο θεμάτων, τόμος 17, 2006..... 92

Ευρετήριο συγγραφέων, τόμος 17, 2006..... 92

Οδηγίες για τους συγγραφείς..... 95



PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association

11, Papadiamantopoulou str., 115 28 Athens, Greece

CONTENTS

Editorial

Psychiatry and Nature

N. Tzavaras, D.A. Anagnostopoulos 9

Reviews

Polycystic ovary syndrome

H. Mourikis, J. Zervas 21

First-episode schizophrenia: Pharmacotherapy and psychosocial interventions

G. Garyfallos 31

Research articles

The cost of treating schizophrenia in Greece

M. Geitona, M. Ollandezos, C. Kousoulakou, E. Agelopoulos, K. Zaharakis, P. Kakavas, B. Karpouza, S. Kesidou, N. Bilanakis, E. Papamichael, S. Papanicolaou, A. Chaidemenos, Th. Chamogeorgakis, J. Kyriopoulos 49

Evaluation of remission of manic symptoms after treatment with antipsychotics

M. Georgiades, D. Katsiamanis, D. Grigoriadis, J. Stathakis 61

The role of serotonergic 2C receptors in neurobiology and treatment of eating disorders

S. Antonatos 69

General article

Psychiatric hospital and the progress of psychiatric reform

Ch. Varouhakis 80

New Editions 86

Future Scientific Meetings 87

Authors' Index, Volume 17, 2006 94

Subjects' Index, Volume 17, 2006 94

Instructions to contributors 96

Ψυχιατρική και Φύση

Οι πρόσφατες πυρκαγιές που προστίθενται στο συνεχιζόμενο κύκλο των αδιάλειπτων φυσικών καταστροφών μας αφορούν τόσο ως πολίτες της χώρας μας όσο και ως μέλη της ψυχιατρικής κοινότητας. Είμαστε υποχρεωμένοι να αναδείξουμε και να επισημάνουμε ιδιαίτερα εκείνους τους κινδύνους που πλήττουν την ψυχική υπόσταση όταν αφαιρείται από το σημερινό άνθρωπο η ήδη μειωμένη δυνατότητα να καταφεύγει στη Φύση. Το πόσο απαιτητικά παρούσα είναι η ροπή απόδρασης των κατοίκων από τις βιομηχανικές περιοχές και τα αστικά κέντρα του κόσμου καταδεικνύει η περιοδική μετατροπή τους σε τουρίστες, οι οποίοι διεκδικούν την επανάκτηση της επαφής με το δάσος ή τη θάλασσα στη διάρκεια των διακοπών.

Βεβαίως, η σχέση του Ανθρώπου με τη Φύση είναι πανάρχαια και συμπλέκεται με τις φυλογονικές διαφοροποιήσεις που οδήγησαν στην επικράτηση του είδους του. Η ίδια η εξέλιξη του πολιτισμού υπαγορεύτηκε αρχικώς από τη συγκρότηση της συλλογικής προσπάθειας να επιτευχθεί η αντιμετώπιση των φυσικών απειλών, να τιθασεύσει η κοινωνία τις καταστροφικές εξωτερικές δυνάμεις και εν μέρει να «εξανθρωπίσει» τη φύση. Αυτό το τεράστιο έργο, που εξυφαίνεται παράλληλα με την πολιτισμική πρόοδο, συνοδεύτηκε εξαρχής από τη μοναδικότητα της αλληλεγγύης ανάμεσα στα απειλούμενα άτομα, εκείνης της αλληλέγγυας συσπείρωσής τους η οποία επανεμφανίζεται –πολλές φορές μάλιστα κατά εντυπωσιακό τρόπο αγνοώντας τα εθνικά όρια– και στη σημερινή εποχή. Σε αντίθεση με άλλες μορφές καταστροφής και αυτοκαταστροφής –όπως είναι ο πόλεμος, που χαρακτηρίζεται από την ανελέητη αγριότητα της εσωτερικής ανθρώπινης φύσης– η απειλή που προέρχεται από φυσικά, ως ένα σημείο ανεξέλεγκτα, φαινόμενα ενώνει τους ανθρώπους κατά το πρότυπο ενός αρχαϊκού παρελθόντος που έχει εγγραφεί στη μνήμη της ανθρωπότητας. Παράλληλα, ωστόσο, οι σημερινές κοινωνίες δεν φέρουν μόνον την ευθύνη της προστασίας των πολιτών τους αλλά και τη συνοδό αλληλέγγυα ευθύνη απέναντι στις περιβαλλοντικές μορφές της φύσης – η οποία πολλές φορές φαίνεται η ίδια πλέον να βρίσκεται στο έλεος καταστροφικών ανθρώπινων παρεμβάσεων.

Δυστυχώς –όπως σημειώνεται από ανθρωπολόγους– οι παροδικές εκφάνσεις μιας διευρυμένης αλληλεγγύης υποχωρούν σύντομα και αντικαθίστανται από τη λήθη των γεγονότων που την προκάλεσαν. Γι' αυτό, ένα μέλημα των επιστημών, και της επιστήμης μας, θα όφειλε να παραμένει η διαχρονική αντίσταση κατά της αμνησίας, η οποία τότε μόνον διακόπτεται από γνήσιες αλλά ανεπαρκείς εκδηλώσεις διαμαρτυρίας όταν μας αγγίζει η νέα συμφορά.

Για τους ασθενείς μας, για εκείνους που πάσχουν εξαιτίας της ψυχικής τους ευαλωτότητας, η εξασφάλιση της προσφυγής ή και καταφυγής τους σε μια διαφορετική οικολογική πραγματικότητα παραμένει ένα αίτημα άρρηκτα συνδεδεμένο με τη θεραπευτική προοπτική – ένα θέμα που αναζητά στη χώρα μας τη διείδυσή του στον επιστημονικό μας διάλογο. Δεν χρειάζεται να υπογραμμιστεί το πόσο η συνεύρεση και η ενασχόληση των ασθενών μας με τη φύση αποδεικνύεται πολλές φορές ευεργετική για την ανάγκη προστασίας τους από τις επιβαρυντικές ανθρώπινες σχέσεις, την περισυλλογή που χρειάζονται ή την επανάκτηση μιας νέας συμφιλίωσης με τον κόσμο. Κάτι που εντούτοις δεν σημαίνει πως οφείλουμε να ξεχνούμε το ότι η Ψυχιατρική καταχράστηκε στο παρελθόν τη Φύση, «τα ειδυλλιακά της τοπία», για την απομόνωση των ψυχασθενών εντός ασύλων μακριά από τα αστικά κέντρα.

Θέλουμε να πιστεύουμε πως οι πρόσφατες συμφορές θα μας επιτρέψουν, στο πλαίσιο επιστημονικών εκδηλώσεων που σχεδιάζει η ΕΨΕ, να επιμείνουμε και να επανεξετάσουμε τη σχέση της εσωτερικής μας και εξωτερικής φύσης, τη σχέση θεραπευτών και θεραπευομένων με τις καταστροφικές αλλοιώσεις του περιβάλλοντος, τη σχέση της Ψυχιατρικής με τη Φύση.

Νικόλαος Τζαβάρας, Δημήτρης Κ. Αναγνωστόπουλος

Βιβλιογραφία

- Horkheimer M, Adorno TW. *Dialectic of enlightenment*. Stanford University Press, 2002
 Foucault M. *History of madness*. Routledge, 2006
 Freud S. *Civilization and its discontents*. WW Norton & Co, 1989

Editorial

Άρθρο Σύνταξης

Psychiatry and Nature

The recent fires which are added to the continuing circle of natural disasters have a tremendous impact to all of us. The issue of the ecological disaster concerns us not only as citizens but also as members of the psychiatric community. We are obliged to identify, reveal and show the dangers that have implication to human beings, especially to their psychic well being, and minimize their resources to nature. It is evident that inhabitants of cities and industrial areas are in a great need of a relationship with the nature. This is why they seek, desperately, life close to the countryside during their vacations and they want to spend time either in the forest or the beach.

Of course the relation between Human and Nature is immemorial and comes to blows with the phylogenic alterations that lead to the dominance of its species. The civilization's advancement itself was firstly dictated by the composition of the corporate trials to manage to face the natural threats, to make the society deal with the catastrophic outer forces and, part of it, to "humanize" the nature. This huge action that is taking place at the same time with the progress of the civilization was accompanied from the beginning with the uniqueness of the solidarity between the threatened human beings, their fellow-feeling assembly which reappears –often in an impressive way, ignoring the national boundaries– and nowadays. In opposition to other forms of destruction and self-destruction (like the war that is characterized with the merciless savagery of the inner human nature), the threat that comes from natural, uncontrolled up to a point, phenomena connects people under the model of an archaic past which remains in the humanity's memory. Meanwhile, however, the societies of our days are not only responsible for their citizens' protection but also for the extra fellow-feeling responsibility towards the environmental forms of nature that often seem to be at the catastrophic human interferences' mercy.

Unfortunately, as it is noticed by anthropologists, the impermanent expressions of a broadened solidarity soon go down and are replaced by the facts' oblivion by which it was caused. For this reason a concern of the sciences and especially of our science should remain the classic resistance against this amnesia, which is only interrupted by original but insufficient actions of protest when we are struck by one more new tragedy.

It is mandatory for our patients who have psychiatric disorders to reassure their access to a different ecological reality. This is a request connected with the therapeutic perspective – an issue which must be included in our scientific dialogue. It is not necessary to underline the fact that the co-existence and the occupation of patients with nature was proved "therapeutic" and protected them from negative human relationships. It has also provided them with the opportunity to think in depth, as well as to reconcile with the world. However, we don't have to forget that in the past Psychiatry abused nature as it used "picturesque areas" in order to isolate mental health patients in asylums, far away from the cities and the "normal people".

We would like to believe that the recent disasters will provide us with the opportunity to insist and re-examine the relationship between our internal and external nature, the relationship between therapists and patients in relation to the natural disasters and the relationship between Psychiatry and Nature. We hope that we will be able to achieve the above in the context of the scientific events planned by Hellenic Psychiatric Association.

Nikolaos Tzavaras MD, Dimitris C. Anagnostopoulos MD

References

- Horkheimer M, Adorno TW. *Dialectic of enlightenment*. Stanford University Press, 2002
 Foucault M. *History of madness*. Routledge, 2006
 Freud S. *Civilization and its discontents*. WW Norton & Co, 1989

Ανασκόπηση Review

Η σημασία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών για την Ψυχιατρική

Η. Μουρίκης, Ι. Ζέρβας

*Ειδικό Ιατρείο Ψυχικής Υγείας Γυναικών, Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
«Αιγινήτειο» Νοσοκομείο*

Ψυχιατρική 2007, 18:19–28

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) αποτελεί τη συνηθέστερη ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και εμφανίζει μια περίπλοκη αλλά ενδιαφέρουσα αναπαραγωγική και μεταβολική διάσταση. Η επίδραση των ενδοκρινικών-ορμονικών δυσλειτουργιών στη ψυχική σφαίρα είναι γνωστή και αποτελεί από καιρό αντικείμενο επιστημονικής μελέτης. Τα τελευταία χρόνια, η ψυχιατρική έρευνα έχει επικεντρώσει το ενδιαφέρον της στο κυτταρικό επίπεδο. Τα στεροειδή, είτε προέρχονται από περιφερική σύνθεση (π.χ. ωοθήκες) είτε συντίθενται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νευροστεροειδή), έχουν νευροπλαστικές επιδράσεις και εμπλέκονται σε όλα σχεδόν τα γνωστά νευρομεταβιβαστικά συστήματα. Έτσι, η στεροειδική απορρύθμιση που προκαλείται στο PCOS σχετίζεται με τις ψυχικές εκδηλώσεις τόσο στο παθοφυσιολογικό όσο και στο κλινικό επίπεδο. Στην κλινική ψυχιατρική πράξη, το PCOS σχετίζεται με τη διπολική διαταραχή και τη θεραπεία της, την επιληψία, την κατάθλιψη, τις διαταραχές γνωστικών λειτουργιών, τις διαταραχές ύπνου, τις διαταραχές πρόσληψης τροφής και τις σωματόμορφες διαταραχές. Σε ψυχολογικό επίπεδο, οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο μπορεί να εμφανίζουν θλίψη, άγχος, δυσaréσκεια για την εικόνα του σώματός τους, έλλειψη σεξουαλικής ευχαρίστησης και μειωμένη ποιότητα ζωής. Είναι σκόπιμο λοιπόν ο κλινικός ψυχίατρος να έχει υπόψη του τόσο τις ψυχιατρικές όσο και τις ψυχολογικές διαστάσεις του συνδρόμου, ώστε να μπορεί να παρεμβαίνει αρτιότερα και ασφαλέστερα στη θεραπεία των ασθενών του.

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, Ψυχοενδοκρινολογία, Ψυχιατρική, στεροειδικές ορμόνες αναπαραγωγής, ανασκόπηση.

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) αποτελεί την πλέον συνήθη ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με επικράτηση που υπολογίζεται στο 4–11% (ανάλογα με τη μελέτη) των γυναικών αυτού του ηλικιακού φάσματος.^{1,2} Ωστόσο, θα πρέπει να διαχωρίζεται το απεικονιστικό εύρημα πολυκυστικών ωοθηκών (PCO) (συχνότητα μέχρι και 30% στο γυναικείο προεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό) από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Γυναίκες με πολλαπλές κύστες στις ωοθήκες δεν εμφανίζουν κατ' ανάγκη και PCOS.³

Η παρουσία του PCOS χαρακτηρίζεται από: (α) oligo-ωορρηξία και/ή ανωορρηξία, (β) στοιχεία υπερανδρογονισμού (κλινικά και/ή βιοχημικά), (γ) πολυκυστικές ωοθήκες. Για τη διάγνωση απαιτούνται δύο από τα παραπάνω τρία κριτήρια και πρέπει να έχουν αποκλειστεί άλλες διαταραχές (συγγενείς υπερπλασίες επινεφριδίων, ανδρογόνο-εκκριτικοί όγκοι, σύνδρομο Cushing κ.λπ.).⁴ Οι ωοθήκες εμφανίζονται σε σημαντικό ποσοστό μεγαλύτερες του φυσιολογικού, με σκληρή και παχυσμένη κάψα. Ιστολογικά, διαπιστώνεται η ύπαρξη ωοθυλακίων σε όλα τα στάδια ανάπτυξης και με πυκνό στρώμα. Η εικόνα αυτή οφείλεται στη συνεχή τονική διέγερση των θυλακίων, αλλά όχι μέχρι σημείου ωοθυλακιωρρηξίας. Μπορεί επομένως τα ωοθυλακία να παραμείνουν επί μήνες ως θυλακικές κύστες.⁵

Το PCOS σχετίζεται με αναπαραγωγικές διαταραχές, όπως είναι οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως και η υπογονιμότητα (κυρίως ως αποτέλεσμα δυσχέρειας σύλληψης), ενώ όταν επιτυγχάνεται κύηση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αποβολές. Επιπλέον, εμφανίζεται συχνά διαβήτης και υπέρταση κατά την κύηση. Το PCOS σχετίζεται επίσης με γυναικολογικούς καρκίνους (ενδομητρίου, ωοθηκών, αλλά και μαστού).^{6–9}

Στο 50% των ασθενών εμφανίζεται παχυσαρκία, συχνά ανδροειδούς τύπου,¹ και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μεταβολικές διαταραχές εκτός κύησης, όπως αντίσταση (ανοχή) στη δράση της ινσουλίνης, διαβήτης τύπου II, υπερλιπιδαιμία και, ως επακόλουθο, καρδιαγγειακά προβλήματα.^{10–12} Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί συχνή μεταβολική ανωμαλία στο PCOS, εμφανιζόμενη στο 40% των πασχουσών, ενώ το 9% περίπου από αυτές έχει αδιάγνωστο διαβήτη τύπου II (εννεαπλάσια συχνότητα συγκριτι-

κά με το 1% επικράτησης αυτού του τύπου διαβήτη στο γενικό πληθυσμό).^{13,14}

Συχνή επίσης είναι η δυσλιπιδαιμία,¹⁵ η οποία σε συνδυασμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία οδηγεί συχνά σε μεταβολικό σύνδρομο.¹⁶ Η σημασία του γεγονότος αυτού για τον ψυχιατρικό πληθυσμό είναι προφανής.

Στο PCOS εμφανίζονται επιπλέον αυξημένα επίπεδα LH στο πλάσμα, αυξημένος λόγος LH/FSH και υψηλή στάθμη ανδρογόνων, στην οποία συμβάλλουν πιθανά και τα επινεφρίδια. Τα επίπεδα της SHBG (sex hormone binding globulin) είναι μειωμένα.^{1,10} Ο υπερανδρογονισμός και η δυσλειτουργική παραγωγή ωαρίων μπορούν να προκαλέσουν υπερτρίχωση, ακμή και αλωπεκία.

Αιτιολογικά, εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες που αφορούν στις ωοθήκες, τα επινεφρίδια και την παραγωγή ανδρογόνων και παραπέμπουν σε αυτοσωμική επικρατητικότητα πολλαπλώς επηρεαζόμενη.¹⁷

Η σχέση ωοθηκικών ορμονών και κεντρικού νευρικού συστήματος

Οι ορμόνες των ωοθηκών, εκτός από περιφερική, έχουν και κεντρική δράση, καθώς επηρεάζουν πλήθος νευρομεταβιβαστικών συστημάτων και εμπλέκονται στην παθογένεση ποικίλων διαταραχών. Στο γυναικείο οργανισμό, οι κύριες θέσεις παραγωγής στεροειδών είναι τα επινεφρίδια και οι ωοθήκες. Νεότερα στοιχεία αναφέρονται σε στεροειδή που παράγονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), τα νευροστεροειδή. Στο ΚΝΣ έχουν ταυτοποιηθεί πολλά ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στην παραγωγή νευροστεροειδών, ενώ παράλληλα προάγουν το μεταβολισμό ωοθηκικών στεροειδών σε πιο ενεργούς μεταβολίτες.¹⁸ Για παράδειγμα, στον ιππόκαμπο, που θεωρείται τόπος παραγωγής νευροστεροειδών,¹⁹ η συγκέντρωση οιστραδιόλης είναι εξαπλάσια από την περιφερική της συγκέντρωση στο πλάσμα.²⁰ Το σημαντικό για την Ψυχιατρική είναι ότι η δράση αυτής της «ενδογενούς» οιστραδιόλης φαίνεται να εμπλέκεται ενεργά στη νευροπλαστικότητα.²¹ Εξάλλου, πολλαπλές αναφορές έχουν γίνει για τη νευροπροστατευτική δράση των οιστρογόνων. Η οιστραδιόλη επιδρά στους ενδοπυρηνικούς υποδοχείς της και προκαλεί γονιδιακή έκφραση, που καταλήγει στην παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων BDNF και NGF (BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor, NGF: Nerve Growth Factor). Οι παράγοντες αυτοί ευοδώ-

νουν τη συναπτογένεση και προλαμβάνουν την απόπτωση, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών.²²⁻²⁶

Επίσης, νέα αποτελέσματα δημοσιεύονται σχετικά με το ρόλο των ανδρογόνων στο ΚΝΣ. Τα προκύπτοντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της εμπλοκής των ανδρογόνων τόσο στη γνωστική λειτουργία όσο και στη ρύθμιση της διάθεσης, πιθανά λόγω της νευροπλαστικής τους δράσης στον ιππόκαμπο. Η ειδική αυτή δράση φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω διαφορετικών μηχανισμών από τους μέχρι τώρα γνωστούς ως αρρενοποιητικούς μηχανισμούς σε μη νευρωνικούς στόχους και πιθανά χωρίς περιφερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, η χρήση 5α-διυδροτεστοστερόνης ή διυδροεπιανδροστερόνης σε συνδυασμό με φλουταμίδη προκαλεί μεγάλη συναπτική πυκνότητα στον ιππόκαμπο πειραματοζώων. Η ίδια αγωγή δεν φαίνεται να επιδρά στο βάρος του προστάτη.²⁷ Σε πιλοτικές μελέτες, οι ουσίες αυτές έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για την άνοια τύπου Alzheimer και την πολλαπλή σκλήρυνση.²⁸

Οι ωοθηκικές ορμόνες διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό παθητικά (είναι λιπόφιλα μόρια χαμηλού μοριακού βάρους)²⁹ και οι συγκεντρώσεις τους στο ΚΝΣ είναι μεγαλύτερες κατά την αναπαραγωγική περίοδο, ενώ μειώνονται μετά την εμμηνόπαυση.^{30,31}

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη μπορούν να επιδρούν στο νευρικό ιστό με τρεις τρόπους: (α) μέ-

σω σύνδεσής τους σε ειδικούς υποδοχείς με στόχο τη γονιδιακή έκφραση, (β) επηρεάζοντας τη σύνδεση υποδοχέα με το σύστημα δεύτερων αγγελιοφόρων ή (γ) ρυθμίζοντας ιοντικούς διαύλους.^{32,33} Έχουν βρεθεί δύο τύποι υποδοχέων οιστρογόνων, ERα και ERβ, με ευρεία κατανομή στο ΚΝΣ και στόχο τη γονιδιακή έκφραση μετά τη σύνδεσή τους με οιστρογόνα.³⁴⁻³⁷

Τα οιστρογόνα επιδρούν σε πληθώρα νευρομεταβιβαστικών συστημάτων (πίνακας 1): (α) Στο σεροτονινεργικό σύστημα αυξάνουν τη σύνθεση 5HT μέσω τρυπτοφάνης-υδροξυλάσης,³⁸ επηρεάζουν την επαναπρόσληψη της 5HT καθώς επιδρούν στην παραγωγή του SERT (Serotonin Reuptake Transporter) και επηρεάζουν την αποδόμηση 5HT μέσω MAO.³⁸⁻⁴¹ (β) Στο νοραδρενεργικό σύστημα έχουν βρεθεί ετεροϋποδοχείς ERα και ERβ, σε α1, α2 και α6 νευρώνες σε πειραματοζώα.⁴² Η παραγωγή νοραδρεναλίνης φαίνεται ότι επηρεάζεται από τα οιστρογόνα, καθώς αυτά επιδρούν στην τυροσίνη-υδροξυλάση.⁴³ (γ) Στο γλουταμινεργικό σύστημα, η χρόνια έκθεση σε οιστραδιόλη αυξάνει τον αριθμό των γλουταμινικών δενδριτικών απολήξεων μέσω αποκλεισμού GABA και άρσης αναστολής του BDNF.⁴⁴⁻⁴⁶ Τα οιστρογόνα επίσης αυξάνουν την παραγωγή της R υποομάδας του NMDA σε νευρώνες του ιπποκάμπου μέσω ευόδωσης της γονιδιακής έκφρασης.⁴⁷ (δ) Στο GABAεργικό σύστημα, τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκλυση GABA και μεταβάλλουν τον αριθμό των GABA υποδοχέων.⁴⁸ Επιπλέον, μέσω της αλοπρεγνανολόνης, που είναι μεταβολίτης της προγεστερόνης, αυξάνουν το χρόνο

Πίνακας 1. Δράσεις οιστρογόνων σε νευρομεταβιβαστικά συστήματα.

Σύστημα-στόχος	Τρόπος δράσης οιστρογόνων
Σεροτονινεργικό σύστημα	• Επίδραση σε σύνθεση-αποδόμηση-επαναπρόσληψη 5HT
Νοραδρενεργικό σύστημα	• Ετεροϋποδοχείς οιστρογόνων σε α1, α2 και α6 νευρώνες
	• Επίδρασεις στην παραγωγή νοραδρεναλίνης
Γλουταμινεργικό σύστημα	• Αύξηση γλουταμινικών δενδριτικών απολήξεων
	• Αύξηση παραγωγής R υποομάδας των NMDA υποδοχέων στον ιππόκαμπο
GABAεργικό σύστημα	• Αύξηση έκλυσης GABA
	• Μεταβολές στον αριθμό GABA υποδοχέων
	• Αύξηση του χρόνου που οι GABA υποδοχείς παραμένουν διαπερατοί
Χολινεργικό σύστημα	• Έκλυση νευροπλαστικών παραγόντων
	• Βελτίωση χολινεργικής μεταβίβασης μέσω παραγωγής ενζύμων και υποδοχέων
Σύστημα ενδογενών οπιοειδών	• Επίδρασεις σε μ και κ υποδοχείς οπιοειδών
	• Αύξηση εγκεφαλινών που έχουν υψηλή συγγένεια με μ και δ υποδοχείς οπιοειδών

που ο GABA_A υποδοχέας παραμένει διαπερατός.³³ (ε) Στο χολινεργικό σύστημα, η εμπλοκή οιστρογόνων σε χολινεργικούς νευρώνες του πυρήνα του Meynert προκαλεί έκλυση νευροπλαστικών παραγόντων BDNF και NGF. Επίσης, προάγει τη χολινεργική μεταβίβαση παράγοντας, μέσω γονιδιακής έκφρασης, ένζυμα και υποδοχείς που ευοδώνουν τη μνημονική λειτουργία. Τελικά, βελτιώνουν την απάντηση του χολινεργικού συστήματος σε πιθανή χρήση αναστολέων χολινεστεράσης.²² (στ) Τέλος, τα οιστρογόνα επιδρούν σε μ και κ οπιοειδείς υποδοχείς^{49,50} και αυξάνουν τις εγκεφαλίνες που έχουν υψηλή συγγένεια με τους μ και δ οπιοειδείς υποδοχείς.

Τα παραπάνω νευρομεταβιβαστικά συστήματα εμπλέκονται ενεργά, σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, στην παθογένεση ψυχιατρικών αλλά και νευρολογικών διαταραχών (π.χ. ημικρανία).⁵¹

Ψυχικές επιπτώσεις του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών

Το PCOS εμφανίζει και εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα, καθώς συσχετίζεται με κατάθλιψη, άγχος, δυσαρέσκεια από την εικόνα του σώματος, έλλειψη σεξουαλικής ευχαρίστησης και μειωμένη ποιότητα ζωής. Γενικά, υπολογίζεται πως περίπου 15% των γυναικών με PCOS βιώνουν αυξημένο ψυχολογικό stress.⁵²

Η κατάθλιψη, τόσο σε συμπτωματικό όσο και σε συνδρομικό επίπεδο, συναντάται συχνά στο PCOS, με άλλοτε άλλη συχνότητα (λόγω ασυμφωνίας στα κριτήρια PCOS και στα ερωτηματολόγια κατάθλιψης).⁵³⁻⁵⁹ Στα συμπτώματα θλίψης εμπλέκεται η στειρότητα και η παχυσαρκία, χωρίς όμως να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι διαδραματίζουν κάποιο σοβαρό ρόλο στην εμφάνιση υψηλότερων ποσοστών καταθλιπτικής συνδρομής.⁶⁰ Η αυξημένη συχνότητα αρνητικής εικόνας σώματος στις γυναίκες που πάσχουν από PCOS⁶¹ πιθανά επηρεάζει τη διάθεση, προκαλώντας θλίψη και άγχος.^{53,55} Στο πλαίσιο του άγχους, ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα αναφέρονται συχνότερα μεταξύ γυναικών με PCOS απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό.⁵³

Οι γυναίκες με PCOS φαίνεται να περιγράφουν χαμηλότερο επίπεδο σεξουαλικής ικανοποίησης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τα επίπεδα τεστοστερόνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διαταραχές κύκλου δεν φαίνεται να εμπλέκονται.^{53,57,62}

Η ψυχολογική επίδραση του PCOS μπορεί να καταγραφεί σε ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Το PCOSQ (Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire) έχει αναπτυχθεί με αυτόν το σκοπό και επικεντρώνεται σε συναίσθημα, υπερτρίχωση, προβλήματα βάρους, διαταραχές περιόδου και στειρότητα.⁶³ Στις ΗΠΑ και στη Μεγάλη Βρετανία φαίνεται ότι τα προβλήματα βάρους απασχολούν περισσότερο τις πάσχουσες, ενώ οι διαταραχές περιόδου και η στειρότητα έχουν ηπιότερη βαρύτητα στις εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής τους.⁶⁴⁻⁶⁶ Η υποκειμενική αξιολόγηση των παραπάνω διαταραχών επηρεάζεται από πολιτισμικές επιδράσεις. Έτσι, στις γυναίκες με καταγωγή από τη Βραζιλία ή από μουσουλμανικές χώρες υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερτρίχωση και η στειρότητα επηρεάζουν περισσότερο τις πάσχουσες.^{67,68}

Παρόλο που το PCOS φαίνεται να επηρεάζει ψυχολογικά σε μεγάλο βαθμό τις ασθενείς, συγκριτικά μικρός αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί σε αυτή τη διάσταση του συνδρόμου.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στην κλινική ψυχιατρική πράξη

Λόγω των πολλαπλών ορμονικών και μεταβολικών επιδράσεων, το PCOS εμπλέκεται συχνά στην καθημερινή ψυχιατρική πράξη και σχετίζεται με διπολική διαταραχή, επιληψία, ημικρανία, κατάθλιψη, διαταραχές γνωστικής λειτουργίας, διαταραχές ύπνου, διαταραχές πρόσληψης τροφής και σωματόμορφες διαταραχές.

Διπολική διαταραχή

Το ψυχιατρικό επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια κυρίως στη διπολική διαταραχή, στη χρήση σταθεροποιητικών φαρμάκων και στην αλληλοδιαπλοκή τους με το PCOS. Η επικράτηση αναπαραγωγικών-ορμονικών διαταραχών σε πάσχουσες από διπολική διαταραχή φαίνεται να είναι αυξημένη: Η μελέτη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων έχει δείξει διαταραχές στα επίπεδα LH-FSH με συχνότητα μέχρι και 67%, διαταραχές διάρκειας του κύκλου μέχρι και 59% και ολιγομηνόρροια έως και 18% (ωστόσο, οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν σχετικά μικρά δείγματα ασθενών). Οι παραπάνω διαταραχές φαίνεται να επηρεάζονται από τη χρήση σταθεροποιητών της διάθεσης, αλλά συχνά προϋπάρχουν της λήψης φαρμακευτικής αγωγής. Η χρήση όμως των σταθεροποιητικών φαρμάκων, κυρίως του βαλπροϊκού, περιπλέκει την εικόνα,

καθώς επηρεάζει την ορμονική ομοιόσταση. Σε μια πρόσφατη μελέτη⁶⁹ βρέθηκε ότι σε 86 διπολικές γυναίκες υπό θεραπεία με βαλπροϊκό οι 9 (10,5%) παρουσίασαν πρωτοεμφανιζόμενες διαταραχές κύκλου και αύξηση ανδρογόνων στον πρώτο χρόνο λήψης της αγωγής. Η πιθανώς αιτιολογική σχέση βαλπροϊκού-PCOS αυξάνει την έκθεση διπολικών γυναικών σε κινδύνους υπερπλασίας του ενδομητρίου, μειωμένης γονιμότητας και μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την ποιότητα ζωής και την ψυχολογική ισορροπία.⁷⁰

Έχουν εκφραστεί τρεις θέσεις που αφορούν στη σχέση βαλπροϊκού-διπολικής διαταραχής-PCOS:

- Το βαλπροϊκό πιθανά προκαλεί άμεσα PCOS. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της προκαλούμενης από την αγωγή αύξησης του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) και της αντίστασης στην ινσουλίνη, με παράλληλη αύξηση ανδρογόνων.⁷¹ Σε βιοχημικό επίπεδο, το βαλπροϊκό πιθανώς επιδρά στην παραγωγή ωθητικών ανδρογόνων μέσω δράσης στη χρωματίνη και αύξησης έκφρασης στεροειδοπαραγωγών γονιδίων.⁷² Νεότερα δεδομένα (2006), τα οποία προέκυψαν μετά από 17μηνη παρακολούθηση γυναικών με διπολική διαταραχή που ελάμβαναν βαλπροϊκό (N=14), υποδεικνύουν ότι η διακοπή της λήψης βαλπροϊκού οδηγεί σε βελτίωση των σχετιζόμενων με το PCOS αναπαραγωγικών ανωμαλιών χωρίς παράλληλη μεταβολή του BMI.⁷⁰ Επίσης, όταν χρησιμοποιείται σταθεροποιητική αγωγή άλλη από το βαλπροϊκό το ποσοστό εμφάνισης ολιγομηνόρροιας με αύξηση των ανδρογόνων είναι μόλις 1,4% (N=144), ενώ με τη χορήγηση βαλπροϊκού ανέρχεται στο 10,5% (N=86).⁷¹ Τα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να συνεκτιμηθούν με τη μη πρόκληση ορμονικών διαταραχών ή ιστολογικών και μορφολογικών ανωμαλιών στις ωθητικές υγιών πειραματοζώνων μετά από 15μηνη έκθεσή τους σε βαλπροϊκό, παρά τη σαφή επίδρασή του στην αύξηση του βάρους του σώματός τους.⁷³
- Οι διαταραχές της διάθεσης καθώς και η επιληψία προκαλούν την ανάπτυξη πολυκυστικών ωθηκών: Λόγω της ανατομολειτουργικής συνάφειας αμυγδαλής-ιπποκάμπου-υποθαλάμου, πιθανές επιληπτοειδείς εκφορτίσεις οδηγούν σε ανωμαλίες του υποθαλαμικού GNRH, διαταράσσοντας την έκλυση γοναδοτροπινών και την ωθηλακική ορμονοσύνοθεση, προκαλώντας τελικά PCOS.^{71,74}
- Η τρίτη εκδοχή πρόκλησης PCOS υποστηρίζει ότι τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωθηκών φαί-

νεται να είναι συχνότερα σε εξαρχής πάσχουσες, πριν από τη χρήση σταθεροποιητικής αγωγής. Η χρήση καρβαμαζεπίνης ως ενζυμικού επαγωγέα του P450 επιταχύνει το μεταβολισμό των ανδρογόνων στο ήπαρ, μειώνοντας τη βιολογικά δραστική τεστοστερόνη πλάσματος. Αντίθετα, το βαλπροϊκό, ένας ενζυμικός αναστολέας, δεν επιταχύνει το μεταβολισμό των ανδρογόνων. Ορισμένα σταθεροποιητικά φάρμακα, λοιπόν, αντισταθμίζουν την αύξηση των ανδρογόνων μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης PCOS και κάποια άλλα όχι. Έτσι, το βαλπροϊκό δεν είναι ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης PCOS, αλλά πιθανά εμπλέκεται στη διατήρηση υψηλού επιπέδου ανδρογόνων, καθώς δεν ευοδώνει το μεταβολισμό τους.⁷¹

Επιληψία-ημικρανία

Ανάλογα θέματα αντιμετωπίζονται και σε διαταραχές όπως η επιληψία και η ημικρανία, που συχνά εμπλέκονται στην καθημερινή κλινική πρακτική της Ψυχιατρικής, χωρίς ωστόσο να αποτελούν κύριους θεραπευτικούς στόχους της. Στην επιληψία, η συννοσηρότητα με PCOS μελετάται εδώ και δεκαετίες και, παρόμοια με τη διπολική διαταραχή, λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων και μικρών δειγμάτων, δεν είναι ξεκάθαρη η σχέση επιληψίας-πολυκυστικών ωθηκών-βαλπροϊκού. Στην επιληψία, η επικράτηση του PCOS κυμαίνεται από 6,5–27,8%, το απεικονιστικό εύρημα πολυκυστικών ωθηκών κυμαίνεται από 10,8–6,1%⁷⁵ και διαταραχές κύκλου διαπιστώνονται περίπου στο 30% (έναντι 14% στο γενικό πληθυσμό).⁷⁶ Στην ημικρανία, οι ωθητικές ορμόνες φαίνεται να διαδραματίζουν σοβαρό ρόλο και υπάρχουν κλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι ωθητικές ορμονικές μεταβολές επηρεάζουν τον ημικρανικό πόνο.⁵¹ Ημικρανικές κρίσεις με ή χωρίς αύρα φαίνεται να απαντούν διαφορετικά σε μεταβολές των ωθητικών ορμονών.⁷⁷ Απ' όσο γνωρίζουμε, διαταραχές όπου υπο-ουδικά επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα γίνονται ουδικά εγκαθιστώντας αυτόματη δραστηριότητα (φαινόμενο συνδούλισης-kindling, σε διπολική διαταραχή, επιληψία και ημικρανία) δεν έχουν μελετηθεί παράλληλα υπό το πρίσμα των ωθητικών ορμονών και των διαταραχών τους.

Κατάθλιψη

Πέραν της διπολικής διαταραχής, το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών σχετίζεται και με άλλες διαταραχές της διάθεσης. Η κατάθλιψη φαίνεται να έχει

μεγαλύτερη επικράτηση μεταξύ των γυναικών με PCOS απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Αναλυτικότερα, η μηνιαία επικράτηση συμπτωμάτων κατάθλιψης και καταθλιπτικού συνδρόμου για τις πάσχουσες από PCOS υπολογίζεται ότι φθάνει μέχρι και 50% (ενώ για το γενικό πληθυσμό είναι 10%), λαμβανομένων υπόψη βέβαια μεθοδολογικών περιορισμών που αφορούν κυρίως στο δείγμα.⁷⁸

Παλαιότερες μελέτες έχουν δώσει ανάλογα αποτελέσματα, με αυξημένα –συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό– καταθλιπτικά συμπτώματα σε γυναίκες με PCOS. Ωστόσο, τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να συνεκτιμώνται με τα προβλήματα και τις αποτυχίες προσπαθειών τεκνοποίησης σε γυναίκες με PCOS, που προδιαθέτουν για ποικίλες καταθλιπτικές αντιδράσεις και συμπτώματα πένθους (42% έναντι 6% του γενικού πληθυσμού).⁷⁹

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το PCOS φαίνεται επίσης να σχετίζεται με την αυξημένη περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και τον υψηλότερο BMI. Μάλιστα, η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ότι αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου.¹⁰ Η αυξημένη περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την κατάθλιψη, όπως επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα πολλών ερευνών ήδη από 20ετίας.⁷⁸ Η ινσουλίνη επηρεάζει τα επίπεδα 5HT στο ΚΝΣ.⁸⁰ Η απορρύθμιση της κεντρικής 5HT πιθανά οδηγεί σε δυσλειτουργία της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω νευροενδοκρινικών μηχανισμών.⁸¹ Τελικά, ο συνδεδεμένος παθοφυσιολογικός μηχανισμός μεταξύ PCOS και κατάθλιψης δεν είναι σαφής, αλλά ο ρόλος της ινσουλίνης φαίνεται πρωταρχικός.⁷⁸ Η καταθλιπτική διάθεση έχει επίσης συσχετιστεί με τον BMI. Η παχυσαρκία και η αύξηση βάρους αποτελούν ψυχοπαιστικά ερεθίσματα και θα μπορούσαν να αποτελούν αίτιο. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο και με άλλα δυναμικά ψυχοπαιστικά συμπτώματα των PCOS, όπως η ακμή, η αλωπεκία και η υπερτρίχωση. Πιθανολογείται και εδώ ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί κοινό αιτιολογικό παράγοντα, καθώς συσχετίζεται θετικά με τον BMI.⁷⁸ Έχει παρατηρηθεί επίσης μικρότερο ποσοστό κατάθλιψης μεταξύ γυναικών που πάσχουν από PCOS και λαμβάνουν συστηματικά αντισυλληπτικά, συγκριτικά με εκείνες που δεν λαμβάνουν, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα δεδομένα του γενικού πληθυσμού, καθώς στο PCOS τα αντισυλληπτικά φαίνεται να έχουν, με άγνωστο μηχανισμό, αντικαταθλιπτική δράση.⁷⁸ Στην καταθλιπτική διάθεση πιθανόν να εμπλέκεται και η παρου-

σία αυξημένων ανδρογόνων στο PCOS. Τα ανδρογόνα ενοχοποιούνται τόσο για κατάθλιψη στο γυναικείο πληθυσμό, όταν τα επίπεδά τους είναι αυξημένα, όσο και για αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ευδώνοντας έτσι καταθλιπτικογόνους μηχανισμούς και οδηγώντας ορισμένους να χορηγούν αντιδιαβητικά δισκία (μετφορμίνη) σε συνδυασμό με σκευάσματα που έχουν αντιανδρογονική δράση (π.χ. σπείρονο-λακτόνη), στην προσπάθεια βελτίωσης περιπτώσεων ανθεκτικής κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS.⁸²

Άνοια

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που παρατηρείται στο PCOS, φαίνεται να εμπλέκεται ως συνδεδεμένος κρίκος μεταξύ των καταθλιπτικών διαταραχών και της άνοιας τύπου Alzheimer.⁸³ Αν και ο μηχανισμός ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη στο ΚΝΣ δεν είναι γνωστός, το αποτέλεσμα πιθανόν είναι πέραν της διαταραχής μεταβολισμού της γλυκόζης και οδηγεί στην εμφάνιση νευρωνικών αλλοιώσεων σε κρίσιμες περιοχές (π.χ. στο μεταιχμιακό σύστημα), που οδηγούν τελικά σε προοδευτική νευροεκφύλιση.⁸³ Πληθυσμοί όπως οι γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, βρίσκονται πιθανά σε αυξημένο κίνδυνο για γνωστική έκπτωση συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό,⁸³ καθώς η ινσουλινική απορρύθμιση αυξάνει τις πιθανότητες για γνωστική δυσλειτουργία και άνοια τύπου Alzheimer.^{84,85}

Διαταραχές ύπνου

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ως προεξάρχουσα δυσλειτουργία στο PCOS, αλλά και η παχυσαρκία, φαίνεται να συνδέουν το PCOS με την υπνική άπνοια. Σε δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις^{86,87} υποστηρίζεται ότι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αποτελεί το βασικότερο παράγοντα κινδύνου (συγκριτικά με άλλους παράγοντες, όπως ο BMI, η ηλικία, τα επίπεδα τεστοστερόνης) σε γυναίκες με PCOS για αποφρακτική υπνική άπνοια και εξεσημασμένη υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας: Γυναίκες πάσχουσες από PCOS βρέθηκαν να έχουν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα υπνικής αναπνευστικής δυσλειτουργίας από την ομάδα ελέγχου (17% έναντι 0,6%).^{86,87} Ανάλογα αποτελέσματα, που εμπλέκουν το PCOS μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας με την υπνική άπνοια, έχουν βρεθεί και σε άλλες μελέτες.⁸⁸⁻⁹¹

Διαταραχές πρόσληψης τροφής

Το PCOS και η σχέση του με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής αποτελεί αντικείμενο έρευνας τα τελευταία χρόνια, καθώς όλο και νεότερα στοιχεία προστίθενται υπογραμμίζοντας τη συσχέτισή τους. Στη βουλιμία, η οποία έχει συγκεντρώσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, φαίνεται να εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα υπερηχογραφικά πολυκυστικές ωθήκες, υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης, ακμή και διαταραχή εμμηνου ρύσεως, ενώ στις ασθενείς με PCOS φαίνεται να υπάρχει απορρύθμιση της όρεξης.⁷⁴ Τα υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων έχουν ενοχοποιηθεί στο PCOS για αδυναμία ελέγχου της παρορμητικής συμπεριφοράς λήψης τροφής και την έντονη επιθυμία ("craving") για υδατάνθρακες.^{92,93} Η χρήση ανταγωνιστών τεστοστερόνης (flutamide) έχει δείξει βελτίωση της εικόνας.⁷⁴ Σε μια μελέτη του 2001⁹⁴ δεν βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας (binge eating) ή ψυχογενούς βουλιμίας και υπερηχογραφικής εικόνας πολυκυστικών ωθηκών.⁹⁴ Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη,⁹⁵ που επιβεβαίωσε την αυξημένη συχνότητα PCOS σε βουλιμικές γυναίκες (επικράτηση PCOS σε βουλιμικές γυναίκες 16,6%, έναντι 5–10% στο γενικό πληθυσμό), υποστηρίζεται ότι η πρωτοπαθής ενδοκρινική μεταβολική διαταραχή ευθύνεται για τη βουλιμική συμπεριφορά κυρίως λόγω αυξημένων ανδρογόνων (υψηλότερος δείκτης T/SHBG: Testosterone-sex hormone-binding globulin), που προκαλούν τελικά και αυξημένη συχνότητα υπερτρίχωσης (20,8%).

Από την άλλη πλευρά, έχει υποστηριχθεί και η άποψη ότι τον αιτιολογικό σύνδεσμο μεταξύ απεικονιστικά διαγνωσμένων πολυκυστικών ωθηκών και βουλιμίας αποτελεί η ίδια η υπερβολική διατροφική συμπεριφορά, καθώς η επίλυση της διατροφικής διαταραχής έχει τελικά θετική επίπτωση στη μορφολογία των ωθηκών.⁹⁶

Εκτός όμως από τη βουλιμία, το PCOS εμπλέκεται και στην ψυχογενή ανορεξία. Από τις 38 ασθενείς με αμηνόρροια που εξετάστηκαν σε πρόσφατη μελέτη,⁹⁷ οι 11 πληρούσαν τα κριτήρια για ψυχογενή ανορεξία και PCOS. Υποστηρίζεται ότι οι υπέρβαρες γυναίκες με PCOS παροτρύνονται να χάσουν βάρος και στην πορεία δημιουργείται ανορεκτική συμπεριφορά, που επιβαρύνει τις διαταραχές του κύκλου. Ωστόσο, η επάνοδος του BMI στα φυσιολογικά επίπεδα δεν επαναφέρει την κανονικότητα της εμμή-

νου ρύσεως, εξαιτίας της πρωτοπαθούς διαταραχής. Κλινικά, ο σχετικά υψηλότερος BMI πριν από την απώλεια βάρους, οι διαταραχές κύκλου που προϋπάρχουν της διατροφικής στέρησης, η ακμή και η υπερτρίχωση οδηγούν το θεράποντα σε υποψία συννοσηρότητας PCOS-ψυχογενούς ανορεξίας. Σε περίπτωση συννοσηρότητας ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα LH και οιστραδιόλης. Τα παραπάνω κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία κατευθύνουν τη διάγνωση, ώστε να γίνει τελικά διαφορετική φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση (αντισυλληπτική αγωγή κ.λπ.).⁷³

Σωματόμορφες διαταραχές

Το PCOS έχει επίσης συσχετιστεί με σωματόμορφες διαταραχές.^{98,99} Έτσι, συμπτώματα που παραπέμπουν σε σωματική πάθηση αλλά που δεν εξηγούνται πλήρως από αυτή, φαίνεται να συνυπάρχουν με το PCOS σε ποσοστό μεγαλύτερο από το αναμενόμενο και συχνά προκαλούν σωματοποιητική διαταραχή ή αδιαφοροποίητη σωματόμορφη διαταραχή. Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι οι γυναίκες που παραπονούνται για σωματικά συμπτώματα είναι πιθανότερο να ελέγχονται λεπτομερέστερα, με αποτέλεσμα τη συχνότερη διάγνωση του PCOS.

Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στην ωθηκική λειτουργία

Στην κλινική πράξη είναι γνωστό ότι η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στα επίπεδα προλακτίνης. Έτσι, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προϋπάρχον PCOS ή άλλες ωθηκικές δυσλειτουργίες όταν χρησιμοποιούνται αντιντοπαμινεργικοί παράγοντες. Η φαρμακοεπόμενη υπερπρολακτιναιμία φαίνεται να μην εξηγεί πλήρως τις διαταραχές κύκλου και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων που παρατηρούνται σε γυναίκες πάσχουσες από σχιζοφρένεια.¹⁰⁰ Η επιδείνωση της παραπάνω εικόνας επηρεάζει τη συμμόρφωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συμπερασματικά, το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών αποτελεί μια συχνή ορμονική δυσλειτουργία των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι σκόπιμο ο κλινικός ψυχίατρος να έχει υπόψη του τις ψυχολογικές και ψυχιατρικές του προεκτάσεις, ώστε να μπορεί να επεμβαίνει αρτιότερα και ασφαλέστερα στη θεραπεία των ασθενών του.

Polycystic ovary syndrome

H. Mourikis, J. Zervas

Department of Psychiatry, University of Athens, "Eginition" Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:19–28

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age with complex but interesting reproductive and metabolic ramifications. The effects of various endocrine-hormonal dysfunctions in psychiatry are well known and have been targeted by scientific study for quite some time. During the past few years, psychiatric research has shifted its interest to the cellular level. Steroids that originate in the periphery (e.g. ovaries), as well as those synthesized by the central nervous system (neurosteroids), have neuroplastic effects and interfere with almost all known neurotransmitter systems. Therefore steroid de-regulation that is caused by the PCOS is related to psychiatric symptomatology on both a pathophysiological and a clinical level. In medical psychiatric practice, PCOS is related to many disorders: bipolar disorder and its treatment, epilepsy, depression, cognitive disorders, sleep disorders, eating disorders, and somatoform disorders. On a psychological level, women suffering from PCOS may display depressive symptoms, anxiety, body image dissatisfaction, diminished sexual interest, and compromised quality of life. Therefore, we believe that it is useful for the clinical psychiatrist to keep in mind the psychiatric and the psychological aspects of PCOS, and their impact on patient diagnosis, course and treatment.

Key words: Polycystic ovary syndrome, Psychoendocrinology, Psychiatry, reproductive steroids, review.

Βιβλιογραφία

1. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000, 132:989–993
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:3078–3082
3. Polson DW, Adams J, Wadsworth J et al. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988, i:870–872
4. The Rotterdam ESHRE/SRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, 19:41–47 (Review)
5. Αραβαντινού ΔΙ. *Παθολογία της γυναίκας*, 1985:144–145
6. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003, 361:1810–1812
7. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001, 7:522–525
8. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983, 61:403–407
9. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996, 88:554–559
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333:853–861
11. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001, 52:401–419
12. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, 71:599–604
13. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Care* 1999, 22:141–146
14. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:165–169
15. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001, 111:607–613
16. Gluck CJ, Papananna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003, 52:908–915
17. Legro RS, Strauss JF III, Fox J et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:14956–14960

18. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid biosynthesis in the human brain and its clinical implications. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1007:64–78
19. Prange-Kiel J, Wehrenberg U, Jarry H et al. Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. *Hippocampus* 2003, 13:226–234
20. Hojo Y, Hattori TA, Enami T et al. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017 α and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:865–870
21. von Schassen C et al. Oestrogen synthesis in the hippocampus: Role in axon outgrowth. *J Neuroendocrinol* 2006, 18:847–856
22. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. 2nd ed, 2000:551–558
23. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001, 63:29–60
24. Wise PM. Estrogens and neuroprotection. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13:229–230
25. Bisagno V, Bowman R, Luine V. Functional aspects of estrogen in neuroprotection. *Endocrine* 2003, 21:33–41
26. Kajta M, Beyer C. Cellular strategies of estrogen-mediated neuroprotection during brain development. *Endocrine* 2003, 21:3–9
27. MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J et al. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006, 138:957–965, Epub 2006 Feb 20 (Review)
28. Gold SM, Voskuhl RR. Testosterone replacement therapy for the treatment of neurological and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7:625–630
29. Aloisi AM. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin J Pain* 2003, 19:168–174
30. Bixo M, Andersson A, Winblad B et al. Progesterone, 5 α -pregnane-3,20-dione and 3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Brain Res* 1997, 764:173–178
31. Bixo M, Backstrom T, Winblad B et al. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, 55:297–303
32. Kelly MJ, Qiu J, Wagner EJ et al. Rapid effects of estrogen on G protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system (CNS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002, 83:187–193
33. Twyman RE, Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABA_A receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol* 1992, 456:215–245
34. Welch KM, Choudhuri R, Cui L et al. Estrogen regulation of gene expression in cortical spreading depression: relevance to menstrual migraine. *Headache* 2002, 42:440
35. Gundlach C, Kohama SG, Mirkes SJ et al. Distribution of estrogen receptor beta (ER β) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. *Brain Res Mol Brain Res* 2000, 76:191–204
36. McEwen BS. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001, 91:2785–2801
37. Pau CY, Pau KY, Spies HG. Putative estrogen receptor beta and alpha mRNA expression in male and female rhesus macaques. *Mol Cell Endocrinol* 1998, 146:59–68
38. Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG et al. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques. *J Neurosci* 1996, 16:7021–7029
39. Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, 53:120–129
40. Smith LJ, Henderson JA, Abell CW et al. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:2035–2045
41. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002, 23:41–100
42. Simonian SX, Herbison AE. Differential expression of estrogen receptor and neuropeptide Y by brainstem A1 and A2 noradrenaline neurons. *Neuroscience* 1997, 76:517–529
43. Kandel E, Schwartz JH, Jessell T. *Principles of neural science*. 4th ed. McGraw Hill Medical, 2000
44. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992, 12:2549–2554
45. Woolley CS. Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. *Horm Behav* 1998, 34:140–148
46. Murphy DD, Segal M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *J Neurosci* 1996, 16:4059–4068
47. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS et al. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1996, 16:6830–6838
48. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a “sex hormone” novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol* 2000, 21:95–101
49. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL et al. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain* 1999, 83:243–248
50. Gordon FT, Soliman MR. The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats. *Horm Behav* 1996, 30:244–250
51. Martin VT, Behbehni M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis—Part I. *Headache* 2006, 46:3–23
52. Derogatis LR. SCL-90-R. Administration, scoring and procedures manual. Baltimore, Clinical Psychometric Research, 1983
53. Eisenbruch S, Hahn S, Kowalsky D et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5801–5807
54. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 2004, 66:356–362
55. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol* (In press)
56. Hollinrake EM, Abreu A, Sparks A. *Increased risk of depression in women with polycystic ovary syndrome*. Proceedings of the 61st Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Montreal, Canada, 2005
57. McCook JG. The influence of hyperandrogenism, obesity and infertility on the psychosocial health and well-being of women with polycystic ovary syndrome (Dissertation). *Ann Arbor MI, University of Michigan*, 2002
58. Keegan A, Liao LM, Boyle M. “Hirsutism”: a psychological analysis. *J Health Psychol* 2003, 8:327–345

59. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003, 74:299–304
60. Himelein, Melissa J, Thatcher et al. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2006, 61: 723–732
61. Kitzinger C, Willmott J. “The thief of womanhood”: women’s experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med* 2002, 54:349–361
62. Hahn S, Janssen OE, Tan S et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005, 153:853–860
63. Cronin L, Guyatt G, Griffith L et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1976–1987
64. Guyatt G, Weaver B, Cronin L et al. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. *J Clin Epidemiol* 2004, 57:1279–1287
65. Jones GL, Benes K, Clark TL et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod* 2004, 19:371–377
66. McCook JG, Reame NE, Thatcher SS. Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005, 34:12–20
67. Hashimoto DM, Schmid J, Martins FM et al. The impact of the weight status on subjective symptomatology of the polycystic ovary syndrome: a cross-cultural comparison between Brazilian and Austrian women. *Anthropol Anz* 2003, 61:297–310
68. Schmid J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E et al. Infertility caused by PCOS—health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Hum Reprod* 2004, 19:2251–2257
69. Joffe H, Cohen LS, Suppes T et al. Valproate. Is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2006, 59:1078–1086
70. Joffe H et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 2006, 60:1978–1381
71. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: A review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24:322–334
72. Nelson-DeGrave VL et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004, 145:799–808
73. Ferin M, Morrell M, Xiao E et al. Endocrine and metabolic responses to long-term monotherapy with antiepileptic drug valproate in the normally cycling Rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2908–2915
74. Klipstein KG, Goldberg J. Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *J Affect Disord* 2006, 91:205–209
75. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: A review of the evidence. *Drugs* 2003, 63:1185–1223
76. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006, 6(Suppl 3):23
77. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis-Part 2. *Headache* 2006, 46:365–386
78. Rasgon NL et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003, 74:299–304
79. Brown AJ. Depression and insulin resistance: Applications to polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47:592–596
80. Finleiwicz DP. Endocrine regulation neurotransmitter transporters. *Epilepsy Res* 1999, 37:203–210
81. Okamura F et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000, 49:1255–1260
82. Rasgon NL et al. Common treatment of polycystic ovarian syndrome and major depressive disorder: Case report and review. Current drug. *Endocr Metab Immune Disord Drugs Targets* 2002, 2:97–102
83. Rasgon NL, Kenna HA. Insulin resistance in depressive disorders and Alzheimer’s disease: Revisiting the missing link hypothesis. *Neurobiol Aging* 2005:103-107
84. Luchsinger J, Tang M, Shea S et al. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004, 63:1187–1992
85. Messier C. Diabetes, Alzheimer’s disease and apolipoprotein genotype. *Exp Gerontol* 2003, 38:941–946
86. Vgontzas AN et al. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005, 9:211–224
87. Vgontzas AN et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: Role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:517–520
88. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997, 18:774–800
89. Fogel RBMA, Pillar G, Pittman SD et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1175–1178
90. Gopal M, Duntley S, Uhles M et al. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002, 3:401–404
91. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep-disordered breathing, sleepiness, and insulin resistance: is the latter a consequence, a pathogenetic factor, or both? *Sleep Med* 2002, 3:389–391
92. Sund C et al. High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90:397–398
93. Cotrufo P et al. Aggressive behavioural characteristics and endogenous hormones in women with bulimia nervosa. *Neuropsychobiology* 2000, 42:58–61
94. Michelmore KF et al. Polycystic ovaries and eating disorders: are they related? *Hum Reprod* 2001, 16:765–769
95. Naessen S et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women – a review evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006, 22:388–394
96. Morgan JF et al. Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertil Steril* 2002, 77:928–931
97. Pinhas-Hamiel Orit et al. Clinical and laboratory characteristics of adolescent with both polycystic ovary disease and anorexia nervosa. *Fertil Steril* 2006, 85:1949–1851
98. Orestein H, Raskind MA, Wyllie D et al. Polysymptomatic complaints and Briquet’s syndrome in polycystic ovary disease. *Am J Psychiatry* 1986, 143:768–771
99. Bruce-Jones W, Zoless G, White P. Polycystic ovary syndrome and psychiatric morbidity. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993, 14:111–116
100. Canuso CM et al. Antipsychotic medication prolactin elevation and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002, 111:11–20

Αλληλογραφία: Η. Μουρίκης, Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο Νοσοκομείο», Βασ. Σοφίας 72–74, 115 28, Αθήνα, Τηλ.: 210-80 67 794, 694 488 1249

Ανασκόπηση Review

Το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο: Φαρμακοθεραπεία και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Γ.Δ. Γαρύφαλλος

Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ψυχιατρική 2007, 18:29–46

Το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο αποτελεί πεδίο εξαιρετικού ενδιαφέροντος τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση, που έχει ως συνέπεια τη μείωση του χρονικού διαστήματος της μη θεραπευμένης ψύχωσης, είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή, καθώς καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την πορεία και τη μακροπρόθεσμη έκβαση. Η φαρμακοθεραπεία και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις αποτελούν τις βασικές συνιστώσες της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί το θεμέλιο λίθο της όλης θεραπευτικής προσπάθειας. Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο χρειάζονται μικρότερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων και είναι πιο ευαίσθητοι στις παρενέργειες από εκείνους με πολλαπλά επεισόδια. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς αποτελούν την πρώτη επιλογή. Τα στοιχεία από τις λίγες διπλές τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες καταδεικνύουν ότι έχουν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα από τα νευροληπτικά και κατά ένα ποσοστό λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, με δυνατό σημείο υπεροχής τους τα λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Αν και υψηλό ποσοστό ασθενών απαντά ικανοποιητικά στη φαρμακοθεραπεία, εντούτοις η πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων, ιδίως αν χρησιμοποιηθούν αυστηρά κριτήρια για τον καθορισμό της, πολύ δε περισσότερο η πλήρης ανάρρωση από το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, δεν είναι ιδιαίτερα ευοίωνη. Επιπρόσθετα, η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή είναι προβληματική ήδη από το πρώτο εξάμηνο. Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις συμβάλλουν πολλαπλά στο ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Στον τομέα αυτό χρειάζονται περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες με στόχο την ανίχνευση και εφαρμογή συγκεκριμένων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων ή συνδυασμού τους προς όφελος των ασθενών.

Λέξεις ευρετηρίου: Πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, φαρμακοθεραπεία, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή, αναπηρική νόσος, με καταστροφικές επιπτώσεις τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειές τους.^{1,2} Επηρεάζει τη συμπεριφορά, την αντίληψη, τις γνωστικές λειτουργίες και συνδέεται με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας σε πολλά επίπεδα^{2,3} αλλά και με σημαντικά αυξημένη θνητότητα, με το προσδόκιμο επιβίωσης να είναι μειωμένο περισσότερο από 20% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁴

Αν μελετήσει κάποιος την πορεία της σχιζοφρένειας σ' όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών, θα διαπιστώσει, αν και υπάρχουν και αξιοσημείωτες εξαιρέσεις, ένα χαρακτηριστικό τρόπο πορείας και έκβασης.⁵ Στους περισσότερους ασθενείς η νόσος αρχίζει στο τέλος της εφηβείας ή νωρίς στην ενήλικη ζωή, αλλά στη συνέχεια υπάρχει ανάρρωση από αυτό το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο. Κατόπιν, η πλειοψηφία εμφανίζει ένα ή περισσότερα επεισόδια, από τα οποία ένα ποσοστό ασθενών αποτυγχάνει να αναρρώσει και να επανέλθει στο επίπεδο που βρισκόταν μετά το πρώτο επεισόδιο. Μέσα από αυτή τη διεργασία, οι ασθενείς «συσσωρεύουν αυξημένα επίπεδα νοσηρότητας» με τη μορφή ενεργών ψυχωσικών συμπτωμάτων που επιμένουν ή με τη μορφή υπολειμματικών συμπτωμάτων και ελλειμμάτων στη λειτουργικότητα σε σχέση με την προνοσηρή τους κατάσταση.⁵ Αν και υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις, η διαδικασία της επιδείνωσης συνήθως συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της νόσου, δηλαδή κατά την προψυχωσική περίοδο και τα επόμενα 5 χρόνια από την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου.^{5,7} Στη συνέχεια, η νόσος φθάνει σ' ένα «πλατώ» και αν και στην πορεία ενδέχεται να εμφανιστούν παροξύνσεις της νόσου, δεν υπάρχει, σημαντική τουλάχιστον, αύξηση των υπολειμματικών συμπτωμάτων ούτε αξιοσημείωτη μείωση της λειτουργικότητας.⁵ Στις αρχικές φάσεις η νόσος φαίνεται να είναι πιο ενεργός.⁷ Οι Lieberman et al⁸ υποστηρίζουν ότι η μη θεραπευόμενη ψύχωση αποτελεί μια ενεργή νοσηρή διεργασία, τοξική για τον εγκέφαλο. Η διεργασία αυτή θα πρέπει να αντιμετωπιστεί και να υφεθεί αρκετά νωρίς, διότι σε αντίθετη περίπτωση το αποτέλεσμα θα είναι μόνιμη νοσηρή κατάσταση.⁸ Η αντιψυχωσική αγωγή αλλά και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σ' αυτή την ευαίσθητη φάση της νόσου μπορούν να διατηρήσουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη⁹ με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας βρέθηκε ότι τον πρώτο χρόνο μετά το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο υπήρχε μείωση του όγκου της εγκεφαλικής φαιάς ουσίας κατά 2,9% και αύξηση του μεγέθους των πλαγίων κοιλιών κατά 7,7%. Η έρευνα έδειξε επίσης

θετική συσχέτιση της μείωσης του όγκου της φαιάς ουσίας με αρνητική έκβαση της νόσου. Δεδομένου ότι, με βάση τα στοιχεία από μετα-ανάλυση,¹⁰ η συνολική μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας σε σχιζοφρενικούς ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο περίπου 4%, είναι εμφανές ότι η απώλεια της φαιάς ουσίας στη σχιζοφρένεια επισυμβαίνει κυρίως στα πρώτα στάδια της νόσου. Σε πλέον πρόσφατη έρευνα, οι Nierenberg et al¹¹ αναφέρουν ότι νοσηλευόμενοι ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο εμφάνιζαν μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας στην αριστερή γωνιώδη έλικα κατά 14,8% σε σύγκριση με υγιείς της ομάδας ελέγχου. Οι ερευνητές, αφού επισημαίνουν ότι τα παραπάνω ευρήματα δεν μπορεί να οφείλονται σε χρονιότητα της νόσου, καταλήγουν ότι πιθανόν είναι αποτέλεσμα εκφύλισης κατά την προψυχωσική περίοδο ή αμέσως μετά την εμφάνιση της ενεργού φάσης της σχιζοφρένειας. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία και δεδομένου ότι το τέλος της εφηβείας και τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής –χρονικές περιόδους που αρχίζει συνήθως η νόσος– είναι κρίσιμα για την κοινωνική και επαγγελματική ανέλιξη του ατόμου,⁷ γίνεται κατανοητό ότι η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για το σχιζοφρενικό ασθενή και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την πορεία, τη μακροπρόθεσμη έκβαση και τις καταστροφικές επιπτώσεις στη ζωή του.^{2,7,12} Επιπρόσθετα, η όλη διαδικασία της διαχείρισης ενός πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου αποτελεί και μια πρόκληση για τον ψυχίατρο.²

Διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ένα εξαιρετικά μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τις επιπτώσεις της διάρκειας της μη θεραπευόμενης ψύχωσης (duration of untreated psychoses) καθώς και της διάρκειας της μη θεραπευόμενης νόσου (duration of untreated illness). Ως διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης ορίζεται το χρονικό διάστημα από την εκδήλωση του πρώτου ψυχωσικού συμπτώματος μέχρι την έναρξη επαρκούς αντιψυχωσικής αγωγής.¹³ Η διάρκεια της μη θεραπευόμενης ψύχωσης θα πρέπει να διακρίνεται από τη διάρκεια της μη θεραπευόμενης νόσου, η οποία έχει την ίδια χρονική κατάληξη αλλά η αρχή της προσδιορίζεται από την έναρξη του πρώτου συμπτώματος, επομένως, όπως είναι ευνόητο, έχει μεγαλύτερη διάρκεια. Η καθυστέρηση αναζήτησης θεραπείας οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς και οι οικογένειές τους συχνά αρνούνται τις σοβαρές επιπτώσεις της νόσου και προσπαθούν να εκλογικεύσουν τις διαταραχές της συμπεριφοράς, που τις βλέπουν ως φυσιολογικές ή ως πρόσκαιρα προβληματικές.¹⁴

Σύμφωνα με διάφορες έρευνες, παρατεταμένη διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης, ιδίως αν αυτή υπερβαίνει το ένα έτος, σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ύφεσης,¹³ αλλά και πλήρους αποδρομής,¹⁵ αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας,¹⁶ περισσότερες υποτροπές,¹⁷ μεγαλύτερη έκπτωση λειτουργικότητας και χειρότερη ποιότητα ζωής.¹³ Μάλιστα, υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η μεγάλη διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη συνολική έκβαση της νόσου.¹⁷ Αν και υπάρχουν και κάποιες αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι δεν υφίσταται συσχέτιση παρατεταμένης διάρκειας μη θεραπευόμενης ψύχωσης και κακής πρόγνωσης¹⁸ ή ότι η παρατεταμένη διάρκεια είναι ασθενής προγνωστικός δείκτης της έκβασης,¹⁹ εντούτοις καμία μελέτη δεν ισχυρίζεται το αντίθετο, δηλαδή ότι η καθυστέρηση έναρξης της θεραπείας σχετίζεται με ευνοϊκό βραχυπρόθεσμο ή μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα.⁶ Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μεγαλύτερη προγνωστική σημασία δεν έχει η διάρκεια της μη θεραπευόμενης ψύχωσης αλλά εκείνη της μη θεραπευόμενης νόσου.²⁰ Η άποψη αυτή οδήγησε στην πρόταση για θεραπευτική παρέμβαση σε άτομα που δεν έχουν εκδηλώσει ενεργό ψύχωση αλλά συνιστούν «ομάδα κινδύνου» για να την εμφανίσουν. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία, μόνη²¹ ή και σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία,²² μειώνει αρκετά την πιθανότητα εκδήλωσης ενεργού ψύχωσης στο προσεχές διάστημα των 6–12 μηνών στην ομάδα αυτή. Τα κριτήρια για να ενταχθούν άτομα στην ομάδα είναι η ύπαρξη «εξασθενημένων» συμπτωμάτων, η μείωση στην GAF κατά 30 τουλάχιστον μονάδες σε διάστημα 6 εβδομάδων, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας και η σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας.²³ Στην πρόταση αυτή αντιτίθενται άλλες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι υπάρχουν πολλές πιθανότητες για μη ορθή διάγνωση και, κατά συνέπεια, ότι η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση προκαλεί περιττό άγχος, ταλαιπωρία και στιγματισμό των ατόμων και των οικογενειών τους.²³ Η σπουδαιότητα της έγκαιρης ανίχνευσης και αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας έχει γίνει κατανοητή και έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια σ' όλο τον κόσμο στην ανάπτυξη υπηρεσιών και προγραμμάτων για το σκοπό αυτόν, όπως για παράδειγμα στη Σκανδιναβία, στην Αυστραλία, στη Γερμανία κ.λπ.^{16,22,23}

Θεραπευτικός σχεδιασμός

Επειδή η σχιζοφρένεια είναι χρόνια νόσος που επηρεάζει όλες τις πτυχές της ζωής του ατόμου, ο θεραπευτικός σχεδιασμός έχει 3 στόχους: (α) Τη μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων, (β) την επίτευξη λειτουρ-

γικότητας και ποιότητας ζωής στο μέγιστο δυνατόν, (γ) την προώθηση και διατήρηση της ανάρρωσης.⁶ Οι στόχοι αυτοί θα πρέπει να τίθενται από το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Η ορθή διάγνωση παίζει σημαντικό ρόλο βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα στο θεραπευτικό σχεδιασμό. Όταν ένας ασθενής παρουσιαστεί με ψυχωσικό επεισόδιο, επιβάλλεται στενή παρακολούθηση και κατοχύρωση των συμπτωμάτων και σημείων που θα θέσουν την ορθή διάγνωση. Αυτό ενέχει αρκετές δυσκολίες, διότι το αρχικό επεισόδιο μπορεί να εμφανίζει πολυμορφία και να μην είναι από την αρχή ξεκάθαρο αν πρόκειται για σχιζοφρένεια, σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική ή διπολική διαταραχή.⁶ Υπάρχουν αρκετές διχογνωμίες για το αν ασθενείς με πρώτο επεισόδιο θα πρέπει να νοσηλεύονται σε νοσοκομείο ή να θεραπεύονται ως εξωτερικοί ασθενείς.⁶

Από τη μια μεριά, η εμπειρία μιας πρώτης ψυχιατρικής νοσηλείας, ιδίως αν αυτή γίνεται σε ψυχιατρεία με πολλούς χρόνιους σοβαρά ασθενείς, μπορεί να είναι εκφοβιστική και να βιωθεί από τον ασθενή ως τραυματικό γεγονός.⁶ Για το λόγο αυτό, σε περίπτωση που προκριθεί νοσηλεία, καλό είναι να γίνεται σε ψυχιατρικό τμήμα γενικού νοσοκομείου. Από την άλλη μεριά, η φύση και σοβαρότητα του πρώτου επεισοδίου είναι συχνά άγνωστη και απρόβλεπτη και ο ασθενής χρειάζεται κάτι περισσότερο από την επιτήρηση και φροντίδα του οικογενειακού περιβάλλοντος. Η παραμονή του σε ένα θεραπευτικό περιβάλλον μπορεί να είναι ανακουφιστική και ευεργετική. Επιπρόσθετα, δίνει τη δυνατότητα για προσεκτική παρατήρηση και καταγραφή των ψυχωσικών συμπτωμάτων, την πορεία τους με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιψυχωσικά φάρμακα.⁶ Το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο είναι κομβικό σημείο αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή και παίζει σημαντικότατο ρόλο για τη συμμόρφωση του ασθενούς στο μέλλον.⁷ Απαραίτητη προϋπόθεση, βέβαια, είναι η προσπάθεια εγκαθίδρυσης υποστηρικτικής θεραπευτικής συμμαχίας, που επιτρέπει στον ψυχίατρο να αντλεί ουσιώδεις πληροφορίες και στον ασθενή να αναπτύξει εμπιστοσύνη προς τον ψυχίατρο και επιθυμία συνεργασίας στη θεραπεία συνολικά.⁶ Σημαντική είναι επίσης η επαφή, από την αρχή, με τα μέλη της οικογένειας. Σε ορισμένα κέντρα που ασχολούνται ειδικά με τα πρώτα ψυχωσικά επεισόδια, όπως για παράδειγμα στη Σουηδία, υπάρχει μέσα στο θεραπευτικό πλάνο, ως ουσιώδες στοιχείο, η επαφή με τα μέλη της οικογένειας ή τους ανθρώπους που είναι πιο κοντά στον ασθενή μέσα στο πρώτο 24ωρο από την

εισαγωγή. Οι άνθρωποι αυτοί θεωρούνται και αντιμετώπιζονται ως μελλοντικοί συνεργάτες.²⁴

Όπως είναι γνωστό, η φαρμακοθεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Πριν από τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής είναι απαραίτητη η πλήρης φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης και της νευρολογικής, καθώς και εργαστηριακές εξετάσεις, με στόχο την ανίχνευση πιθανών σωματικών νόσων οι οποίες μπορεί να συνδέονται αιτιολογικά με την εμφάνιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων ή δυνητικά μπορεί να περιπλέκουν τη φαρμακοθεραπεία.¹⁴ Σε παλαιότερη μελέτη, οι Johnstone et al²⁵ αναφέρουν ότι στο 5,6% των ασθενών με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο βρέθηκε ως αιτία της ψυχωσικής συμπτωματολογίας σωματική νόσος, όπως επιληψία, σύφιλη, σαρκοείδωση, θυρεοτοξίκωση, καρκίνος του πνεύμονα κ.λπ. Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν γενική αίματος, μέτρηση σακχάρου, λιπιδίων, ηλεκτρολυτών, εξετάσεις για την ηπατική, νεφρική, θυρεοειδική λειτουργία και ηλεκτροκαρδιογράφημα για τους ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρδιακής νόσου ή σε εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο.^{6,26}

Επίσης, συνιστάται ο τοξικολογικός έλεγχος για την εκτίμηση της πιθανής χρήσης τοξικών ουσιών.⁶ Αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις υπάρχουν όσον αφορά στο αν θα πρέπει στον έλεγχο ρουτίνας να συμπεριλαμβάνονται και οι νευροαπεικονιστικές εξετάσεις. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ομάδας εργασίας της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας,⁶ η διενέργεια νευροαπεικονιστικών εξετάσεων (αξονική και μαγνητική τομογραφία) καθώς και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ενδείκνυται στους ασθενείς εκείνους όπου η κλινική εικόνα δεν είναι σαφής ή υπάρχουν ευρήματα από τις άλλες εξετάσεις ρουτίνας. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αναφορές ότι σε σχιζοφρενικούς ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, το 6–10% είχε κάποιες εγκεφαλικές βλάβες χωρίς να υφίσταται κάποια προηγούμενη ένδειξη.¹⁴ Σημειώνεται επίσης ότι ανευρίσκονται σαφή παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία στο 6,6% των ασθενών και προτείνεται η διενέργεια της αξονικής τομογραφίας σε όλα τα άτομα με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο.¹⁴

Φαρμακοθεραπεία

Η ακολουθία της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του πρώτου σχιζοφρενικού επεισοδίου περιλαμβάνει το οξύ στάδιο, τη φάση της σταθεροποίησης και τη φάση της συντήρησης. Ο στόχος, κατά το οξύ στάδιο, είναι

η ανακούφιση του ασθενούς από τα οξέα, σοβαρά ψυχωσικά συμπτώματα. Μετά την οξεία φάση ο ασθενής εισέρχεται στη φάση της σταθεροποίησης, όπου τα οξέα συμπτώματα έχουν ελεγχθεί. Ελλοχεύει όμως ο κίνδυνος υποτροπής αν διακοπεί η θεραπεία ή αν υπάρξει κάποιος στρεσογόνος παράγοντας. Στόχος, κατά τη φάση της σταθεροποίησης, είναι η εδραίωση των θεραπευτικών κερδών. Κατά την τρίτη φάση, εκείνη της συντήρησης, ο στόχος είναι η πρόληψη της υποτροπής και η κατά το δυνατόν μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς.²⁶ Για να θεωρηθεί ότι ένας ασθενής βρίσκεται στη φάση της σταθεροποίησης, δηλαδή ότι έχει επιτευχθεί η ύφεση των συμπτωμάτων, θα πρέπει για τουλάχιστον 6 μήνες να βιώνει βελτίωση στα βασικά συμπτώματα και σημεία σε τέτοιο βαθμό, ώστε τα εναπομείναντα να έχουν τόσο χαμηλή ένταση που να μην επηρεάζουν πλέον σημαντικά τη συμπεριφορά του και να είναι κάτω από τον ουδό που χρησιμοποιείται για να αιτιολογηθεί η αρχική διάγνωση της σχιζοφρένειας.²⁷ Σε πρακτικό επίπεδο και σε σχέση με τις διάφορες κλίμακες που χρησιμοποιούνται, αυτό σημαίνει: Τιμή ≤ 3 στην κλίμακα PANSS για τις ερωτήσεις P₁, P₂, P₃, G₅, G₉, N₁, N₄ και N₆. Τιμή ≤ 3 στην κλίμακα BPRS, με εύρος βαθμολόγησης 1–7, για τις ερωτήσεις 4, 7, 8, 11, 12, 15 και 16. Τιμή ≤ 2 στην κλίμακα SAPS για τις ερωτήσεις 7, 20, 25 και 34. Τιμή ≤ 2 στην κλίμακα SANS για τις ερωτήσεις 7, 13, 17 και 22.²⁷

Επιλογή αντιψυχωσικού φαρμάκου

Η επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωσικού φαρμάκου είναι μείζονος σημασίας γενικά, αλλά ιδιαίτερα για τους ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, διότι θα παίξει σημαντικό ρόλο στη στάση του ασθενούς απέναντι στη φαρμακοθεραπεία στο μέλλον. Από πολλές ομάδες που έχουν διαμορφώσει οδηγίες (guidelines), όπως η Texas Medication Algorithm Project (TMAP), η Schizophrenia Patients Outcome Research Team (PORT) και η Mount Sinai Consensus Conference (MSCC), συνιστάται ως πρώτη επιλογή κάποιο αντιψυχωσικό 2ης γενιάς για τους σχιζοφρενικούς γενικά, αλλά κυρίως για εκείνους που εκδηλώνουν το πρώτο τους επεισόδιο.²⁶ Αντίστοιχες είναι οι προτάσεις από την WPA (World Psychiatric Association)²⁸ αλλά και τη βρετανική ομάδα NICE (National Institute for Clinical Excellence).²⁹ Σε πρόσφατη σχετικά μελέτη,³⁰ σύμφωνα με τη γνώμη 47 ειδικών στις ΗΠΑ, τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς θεωρούνται κατά συντριπτική πλειοψηφία η πρώτη επιλογή. Υπήρχε μια σχετική προτίμηση της ρισπεριδόνης, ως πρώτης προτίμησης, αλλά, όπως επισημαίνουν οι συγγραφείς, η διαβάθμιση των φαρμάκων σε πρώτης γραμμής (first

line) ή υψηλής δεύτερης γραμμής (high second line) είναι σχηματική, καθώς οι διαφορές μεταξύ τους είναι πολύ μικρές και το τελικό συμπέρασμα που εξάγεται είναι ότι όλα τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς πρέπει πρακτικά να θεωρούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής. Αντίθετα, τα αντιψυχωσικά 1ης γενιάς, με ομοφωνία, αποτελούν δεύτερη επιλογή. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι υπάρχουν λίγες τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς με τις αντίστοιχες των νευροληπτικών και μάλιστα όχι για όλα τα νεότερα φάρμακα, όσον αφορά σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο. Έτσι, οι παραπάνω οδηγίες βασίζονται, σε ένα βαθμό τουλάχιστον, στα δεδομένα αντίστοιχων ερευνών που αναφέρονται σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια.³¹

Διπλές τυφλές μελέτες υπάρχουν για τη ρισπεριδόνη και την ολανζαπίνη. Όσον αφορά στη ρισπεριδόνη, η πιο παλιά από τις έρευνες³² δεν βρίσκει σημαντική διαφορά μεταξύ ρισπεριδόνης και αλοπεριδόλης ως προς τα ποσοστά απάντησης (63% έναντι 56%) μετά από 8 εβδομάδες. Σε νεότερη μελέτη, οι Schooler et al⁷ αναφέρουν παρόμοια ποσοστά κλινικής βελτίωσης μετά από θεραπεία 3 μηνών για την αλοπεριδόλη (76%) και τη ρισπεριδόνη (74%). Από τους ασθενείς όμως που βελτιώθηκαν, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό από την ομάδα της αλοπεριδόλης υποτροπίασε (55%), σε σχέση με την ομάδα της ρισπεριδόνης (42%). Επιπρόσθετα, ο χρόνος υποτροπής ήταν πολύ μακρύτερος για τα άτομα υπό ρισπεριδόνη (διάμεση τιμή: 466 ημέρες) έναντι εκείνων υπό αλοπεριδόλη (διάμεση τιμή: 205 ημέρες). Σε άλλη έρευνα, σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης, οι Malla et al³³ αναφέρουν ότι σημαντικά μικρότερος αριθμός ασθενών που ελάμβαναν ρισπεριδόνη χρειάστηκαν εκ νέου νοσηλεία (5%), έναντι εκείνων που ελάμβαναν αλοπεριδόλη (32%), κατά το προσεχές 1 έτος μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο.

Όσον αφορά στην ολανζαπίνη, οι Sanger et al¹ αναφέρουν ότι μετά από 6 εβδομάδες οι ασθενείς υπό ολανζαπίνη εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των τιμών στις κλίμακες BPRS και PANSS σε σχέση με εκείνους υπό αλοπεριδόλη. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ασθενών που θεωρήθηκε ότι απάντησαν στη θεραπεία, δηλαδή εμφάνισαν $\geq 40\%$ βελτίωση στην BPRS, ήταν κατά πολύ υψηλότερο στην ομάδα της ολανζαπίνης (67%) έναντι της ομάδας της αλοπεριδόλης (29%). Σε νεότερη μελέτη, οι Lieberman et al⁸ αναφέρουν ότι υπάρχουν κάποια περιορισμένα θεραπευτικά πλεονεκτήματα για την ολανζαπίνη σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη. Μετά από 12 εβδομάδες, οι ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη παρουσίαζαν

σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην PANSS, όσον αφορά στη συνολική βαθμολογία, στη βαθμολογία στην υποκλίμακα των αρνητικών συμπτωμάτων και σε εκείνη της γενικής ψυχοπαθολογίας, καθώς επίσης και στην κλίμακα μέτρησης καταθλιπτικών συμπτωμάτων MADRS. Αντίθετα, δεν υπήρχε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη βαθμολογία υποκλίμακας θετικών συμπτωμάτων της PANSS, τη βαθμολογία της CGI, αλλά και ως προς το ποσοστό εκείνων που θεωρήθηκε ότι απάντησαν στη θεραπεία (55% για την ολανζαπίνη και 46% για την αλοπεριδόλη). Παρακολούθηση των ίδιων ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 ετών) έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη μείωση των τιμών στις κλίμακες PANSS και CGI, σημειώθηκαν όμως σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης για την ομάδα της ολανζαπίνης (57% έναντι 44%).³⁴ Σύμφωνα με άλλη μελέτη, στο ίδιο δείγμα ασθενών, η ολανζαπίνη επέφερε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών από την αλοπεριδόλη.³⁵ Η διαφορά της βελτίωσης μειωνόταν όμως, σε σχέση με τα δύο φάρμακα, αν η σύγκριση αφορούσε σε χαμηλές δόσεις αλοπεριδόλης.³⁵ Στο ίδιο δείγμα ασθενών, οι Lieberman et al³⁶ βρήκαν, μέσω μαγνητικής τομογραφίας, ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αλοπεριδόλη εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας συνολικά, σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν ολανζαπίνη. Αυτό ίσχυε για τα χρονικά διαστήματα 12, 24 και 52 εβδομάδων. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι η μικρότερη βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες σχετίζεται με μεγαλύτερη απώλεια φαιάς ουσίας συνολικά και ιδιαίτερα στο μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό. Τα ευρήματα αυτά θεωρητικά μπορεί να εξηγηθούν είτε με το ότι η αλοπεριδόλη έχει άμεση νευροτοξική επίδραση στη φαιά ουσία, ενώ η ολανζαπίνη όχι, είτε με το ότι η ολανζαπίνη, αλλά όχι η αλοπεριδόλη, έχει προστατευτική επίδραση στην απώλεια της φαιάς ουσίας που προκαλείται από την υποκείμενη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.³⁷

Υπάρχουν και κάποιες «ανοιχτές» μελέτες που διερευνούν το συγκεκριμένο θέμα. Σε μια από αυτές αναφέρεται ότι η ολανζαπίνη παρουσίαζε μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής απάντησης, σύμφωνα με τις κλίμακες BPRS και CGI, σε σχέση με τα νευροληπτικά.³⁸ Σε μια άλλη φαίνεται ότι μετά από 24 εβδομάδες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ ολανζαπίνης, ρισπεριδόνης και νευροληπτικών, αν και τα δύο αντιψυχωσικά 2ης γενιάς επέφεραν καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τα κλασικά.³⁹ Από άλλη μελέτη προκύπτει ίση αποτελεσματικότητα για τις ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη και αλοπεριδόλη,⁴⁰

ενώ και η πλέον πρόσφατη συγκριτική μελέτη καταγράφει παρόμοια ποσοστά απάντησης μεταξύ ολανζαπίνης (44%) και ρισπεριδόνης (54%).⁴¹

Εκτός από τις έρευνες για την ολανζαπίνη και τη ρισπεριδόνη, υπάρχει μία ακόμη τυχαίοποιημένη μελέτη που συγκρίνει την κλοζαπίνη με τη χλωροπρομαζίνη, σε 160 Κινέζους ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, τα ποσοστά απάντησης στις 12 εβδομάδες ήταν 62% για την κλοζαπίνη και 50% για τη χλωροπρομαζίνη, αλλά στις 52 εβδομάδες τα ποσοστά ήταν σχεδόν ταυτόσημα (81% έναντι 79%).⁴² Επειδή είναι γνωστή η υπεροχή της κλοζαπίνης σε σχιζοφρενικούς ανθεκτικούς στη θεραπεία (treatment resistant), μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η υπεροχή της κλοζαπίνης, αλλά ίσως και άλλων αντιψυχωσικών 2ης γενιάς, αφορά σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ σε εκείνους με πρώτο επεισόδιο η διαφοροποίηση από τα νευροληπτικά δεν είναι τόσο εμφανής.⁴³

Για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς δεν υπάρχουν αξιόπιστες, συγκριτικές με τα νευροληπτικά, μελέτες για ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Υπάρχουν κάποιες αναφορές, μη συγκριτικές, που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στους ασθενείς αυτούς,^{2,44} καθώς και μελέτες που βρίσκονται υπό εξέλιξη, όπως για παράδειγμα μια μεγάλη ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη σε 14 χώρες. Η μελέτη αφορά στη σύγκριση ολανζαπίνης, κουετιαπίνης, ζιπρασιδόνης, αμισουλπρίδης και αλοπεριδόλης και τα πρώτα αποτελέσματα αναμένονται πολύ σύντομα.⁴⁵

Συμπερασματικά, από την παράθεση των ανωτέρω δεδομένων φαίνεται ότι τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς έχουν ίση ή και καλύτερη, ως προς κάποιους παραμέτρους, αποτελεσματικότητα από εκείνα της 1ης γενιάς σε ασθενείς που βιώνουν το πρώτο ψυχωσικό τους επεισόδιο, επομένως δικαιολογημένα προτείνονται ως πρώτη επιλογή. Θα πρέπει να σημειωθεί, βέβαια, ότι η επιλογή ενός φαρμάκου δεν βασίζεται μόνο στην αποτελεσματικότητα αλλά και σε άλλες παραμέτρους, όπως για παράδειγμα στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες θα αναφερθούμε στη συνέχεια. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να τονισθεί ότι η απάντηση σε κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο είναι εξατομικευμένη. Για παράδειγμα, όπως προκύπτει από δύο πρόσφατες μελέτες, το 35% ασθενών με πρώτο επεισόδιο που δεν απάντησε στην ολανζαπίνη απάντησε στη ρισπεριδόνη⁴⁶ και, αντίστροφα, το 29% όσων δεν απάντησαν στη ρισπεριδόνη απάντησαν στην ολανζαπίνη.⁴⁷

Δοσολογία

Μετά την επιλογή του αντιψυχωσικού, ο κλινικός θα πρέπει να αποφασίσει για τη δοσολογία, κάτι που είναι σημαντικό και δύσκολο. Από τις περισσότερες μελέτες που υπάρχουν, προκύπτει ότι οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο συνήθως απαντούν σε χαμηλότερες δόσεις σε σχέση με εκείνους με πολλαπλά επεισόδια και αυτό ισχύει τόσο για τα αντιψυχωσικά 1ης όσο και για εκείνα της 2ης γενιάς.⁶ Στην πιο παλιά από τις σχετικές έρευνες δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά ως προς την επιτευχθείσα βελτίωση μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν 3,5 mg αλοπεριδόλης και εκείνων που ελάμβαναν 12 mg σε εκτίμηση μετά από 5 εβδομάδες.⁴⁸ Από άλλη μελέτη προκύπτει ότι ασθενείς υπό αλοπεριδόλη 2 mg εμφάνιζαν μεγαλύτερη βελτίωση από εκείνους που ελάμβαναν υψηλότερες δόσεις, 5, 10 και 20 mg.⁴⁹ Παρόμοια είναι και τα ευρήματα των Oosthuizen et al,⁵⁰ που προτείνουν ως βέλτιστη δόση τα 2 mg περίπου. Ανάλογα στοιχεία προκύπτουν και από μελέτες που αφορούν στα νεότερα αντιψυχωσικά. Οι Korala et al⁵¹ αναφέρουν μεγαλύτερη βελτίωση στις τιμές της κλίμακας PANSS για τους ασθενείς που ελάμβαναν μικρές δόσεις (2–4 mg) ρισπεριδόνης έναντι εκείνων που ελάμβαναν υψηλές (5–8 mg). Σε διπλή τυφλή συγκριτική μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων μεταξύ 3 mg και 6 mg ρισπεριδόνης δεν προκύπτουν διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο δόσεων.⁵² Παρόμοια ευρήματα καταγράφονται και από άλλη διπλή τυφλή συγκριτική έρευνα μεταξύ 2 mg και 4 mg ρισπεριδόνης.⁵³ Σημαντική είναι στο θέμα αυτό και η ελληνική εμπειρία από τους Kontaxakis et al,⁵⁴ οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η βέλτιστη δόση για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών τους (76%) ήταν 3 mg, ενώ για κανένα δεν χρειάστηκε δόση μεγαλύτερη των 5 mg ρισπεριδόνης. Ανάλογες αναφορές υπάρχουν και για την ολανζαπίνη, με προτεινόμενη δόση περί τα 10 mg,^{8,34} αν και υπάρχουν απόψεις για μεγαλύτερες δόσεις, όπως συμβαίνει και με τους ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, όπου η ανώτερη δόση των 20 mg, που αναφέρεται από την εταιρεία, δεν είναι επαρκής για κάποιους ασθενείς και προτείνονται δόσεις μέχρι και διπλάσιες (40 mg).³⁰ Για την κουετιαπίνη, οι μέσες προτεινόμενες δόσεις είναι περί τα 500 mg.^{2,44} Για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς, οι δόσεις που συνιστώνται είναι για τη ζιπρασιδόνη 100–160 mg, για την αριπιπραζόλη 10–20 mg και για την κλοζαπίνη 300–500 mg.³⁰

Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος

Ένα επόμενο ερώτημα που τίθεται, είναι για πόσο χρονικό διάστημα ο κλινικός θα πρέπει να περιμένει για να εκτιμήσει το αποτέλεσμα, πριν προβεί σε κά-

ποια σημαντική αλλαγή. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες από τις διάφορες ομάδες για το θέμα αυτό, ειδικά για το πρώτο επεισόδιο. Σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν για τους σχιζοφρενικούς ασθενείς συνολικά, το διάστημα αναμονής είναι 3 ή 4 εβδομάδες το ελάχιστο και 6 εβδομάδες το μέγιστο, στην περίπτωση που δεν υπάρχει απάντηση ή εκείνη που υπάρχει είναι αμελητέα, και μέχρι 11 εβδομάδες αν υπάρχει μερική απάντηση.^{26,30} Οι παραπάνω προτάσεις βασίζονται στην υπόθεση της καθυστερημένης έναρξης της δράσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Σύμφωνα με αυτήν, όταν το φάρμακο φθάσει σε θεραπευτικά επίπεδα, υπάρχει μια περίοδος καθυστέρησης 2–3 εβδομάδων πριν αρχίσει η απάντηση. Πιο πρόσφατα αναπτύχθηκε η αντίθετη υπόθεση, σύμφωνα με την οποία το κλινικό αποτέλεσμα αρχίζει να εμφανίζεται σύντομα, μέσα σε λίγες ημέρες, από τη στιγμή που το φάρμακο φθάσει σε θεραπευτικά επίπεδα και στη συνέχεια αθροίζεται συσσωρευτικά το επόμενο διάστημα.⁵⁵ Σε μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι Agid et al⁵⁵ αναφέρουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο την 1η εβδομάδα και στη συνέχεια τη 2η, ενώ τις δύο επόμενες εβδομάδες τα ποσοστά βελτίωσης είναι σημαντικά μικρότερα. Αντίστοιχα, οι Correll et al⁵⁶ υποστηρίζουν ότι κανένας ασθενής που δεν παρουσίασε $\geq 20\%$ μείωση στη συνολική τιμή της BPRS την 1η εβδομάδα, δεν το πέτυχε την 4η εβδομάδα. Στη μόνη όμως πρόσφατη μελέτη που αναφέρεται σε σχιζοφρενικούς με πρώτο επεισόδιο, οι Emsley et al⁵⁷ αναφέρουν ότι από αυτούς που απάντησαν στη θεραπεία, το 23,3% το πέτυχε την 1η εβδομάδα, το 23,3% τη 2η, το 18,5% την 3η, το 12,5% την 4η και το 11,2% μετά την 8η εβδομάδα. Ως απάντηση θεωρήθηκε η μείωση κατά $\geq 20\%$ των τιμών της κλίμακας PANSS. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι υπάρχει μια ευρεία διακύμανση ως προς το χρόνο απάντησης στα αντιψυχωσικά φάρμακα για τους ασθενείς με πρώτο επεισόδιο. Απ' ό,τι φαίνεται από την παραπάνω μελέτη, τα μεγαλύτερα ποσοστά απάντησης σημειώνονται τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, υπάρχουν όμως ασθενείς που θ' απαντήσουν αργότερα. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την πρόταση για αναμονή του αποτελέσματος τουλάχιστον μέχρι τις 6 εβδομάδες πριν ο κλινικός προβεί σε σημαντική αλλαγή. Ως σημαντική αλλαγή ορίζεται είτε σημαντική αύξηση της δόσης ή αλλαγή αντιψυχωσικού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για το ποια από τις δύο αυτές ενέργειες είναι προτιμητέα σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο. Στην περίπτωση ασθενών με περισσότερα επεισόδια, σύμφωνα με τη γνώμη 47 ειδικών στις ΗΠΑ,³⁰ αυτό εξαρτάται από το χορηγούμενο φάρμακο. Το 90% των ειδικών για την ολανζαπίνη και την κλοζαπίνη, το 80%

για τη ρισπεριδόνη και την κουετιαπίνη, το 60% για τη ζιπρασιδόνη και την αριπιπραζόλη προτείνει αύξηση της δόσης, ενώ για την αλοπεριδόλη το ποσοστό ήταν 50%. Βλέπουμε ότι υπάρχει απροθυμία για αύξηση της δόσης στην αλοπεριδόλη, πιθανόν λόγω φόβου εξωπυραμιδικών, αλλά και σχετική απροθυμία για τα νεότερα από τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς.

Ύφεση

Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο εμφανίζουν ύφεση σε σημαντικά μεγάλη αναλογία. Σε παλαιότερη μελέτη, οι Lieberman et al⁵⁸ αναφέρουν ότι το 70% των ασθενών παρουσίασε ύφεση των συμπτωμάτων μετά από 3–4 μήνες, ποσοστό που αυξήθηκε στο 83% στο τέλος του πρώτου χρόνου. Οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο απαντούν σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνους με πολλαπλά επεισόδια. Σε μια μελέτη, οι Tollefson et al⁵⁹ αναφέρουν ποσοστά απάντησης με ολανζαπίνη 65% και 45%, αντίστοιχα. Επίσης, οι ασθενείς κατά το πρώτο επεισόδιό τους απαντούν στη θεραπεία πιο γρήγορα σε σύγκριση με τα επόμενα επεισόδια. Οι Lieberman et al⁶⁰ διαπίστωσαν ότι ο χρόνος απάντησης των ασθενών που είχαν 3 επεισόδια ήταν στο πρώτο επεισόδιο 47 ημέρες, στο δεύτερο περίπου 65 και στο τρίτο περίπου 125 ημέρες.

Υψηλά ποσοστά ύφεσης αναφέρονται και από νεότερες μελέτες, όπως για παράδειγμα από τους Lieberman et al⁴² (80% σε μελέτη διάρκειας 1 έτους) και από τους Malla et al²⁰ (82% σε μελέτη διάρκειας 2 ετών). Υπάρχουν όμως και έρευνες που αναφέρουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά. Οι Emsley et al,⁶¹ σε μια πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 2 ετών σε 11 χώρες, ακολουθώντας τα προαναφερθέντα κριτήρια ύφεσης των Andreasen et al²⁷ πλην του κριτηρίου της διάρκειας των 6 μηνών, αναφέρουν ύφεση στο 70% των ασθενών. Αν όμως ληφθεί υπόψη και το κριτήριο της διάρκειας, το ποσοστό των υφεθέντων μειώνεται δραματικά στο 23,6%. Οι ίδιοι ερευνητές, σε άλλη μελέτη σε μικρότερο δείγμα ασθενών, βρήκαν κάπως μεγαλύτερο ποσοστό υφεθέντων (40%).⁶²

Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στο πώς ορίζεται η έννοια «ύφεση». Οι Malla et al²⁰ θεωρούν υφεθέντα τον ασθενή που έχει τιμή ≤ 2 στην κλίμακα SAPS για 1 μήνα, ενώ οι Lieberman et al⁴² αν υπάρχει μείωση $>50\%$ στη συνολική τιμή της BPRS και αν ο χαρακτηρισμός στα 5 ψυχωσικά λήμματα δεν είναι πάνω από «ήπιο», χωρίς να θέτουν προϋπόθεση χρονικής διάρκειας. Είναι σαφές ότι τα προταθέντα κριτήρια των Andreasen et al,²⁷ που χρησιμοποιούν οι μελέτες που βρίσκουν πολύ μικρότερα ποσοστά ύφεσης, είναι πολύ πιο αυστηρά. Επιπρόσθετα, πολύ μικρότερος αριθμός ασθενών εμφανίζει πλήρη

ανάρρωση που διαρκεί. Οι Robinson et al¹⁵ αναφέρουν ότι το 47% των ασθενών τους εμφάνιζε ύφεση των συμπτωμάτων που διαρκούσε για τουλάχιστον 2 χρόνια. Μόνο όμως το 25% είχε σχετική κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα και πολλοί λιγότεροι (13,7%) εμφάνιζαν πλήρη ανάρρωση. Σε άλλη μελέτη, οι Tohen et al⁶³ βρήκαν ότι αν και το 75% των ασθενών τους εμφάνιζε ύφεση των συμπτωμάτων στους 6 μήνες, οι περισσότεροι (80%) δεν είχαν καθόλου καλή λειτουργικότητα. Από όλα τα παραπάνω διαφαίνεται ότι, παρά την αρχική καλή απάντηση στη θεραπεία, η συνολική έκβαση και κυρίως η πλήρης ανάρρωση από τα πρώτα χρόνια δεν είναι ικανοποιητική.

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την πορεία της νόσου, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, αποτελούν το ανδρικό φύλο^{3,64,65} (αν και υπάρχουν και μελέτες που δεν διαπιστώνουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων),^{1,62} οι περιγεννητικές βλάβες,⁶ τα «μαλακά» νευρολογικά σημεία,⁶² το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο,^{3,18,65} το να είναι κάποιος ανύπαντρός,⁶² η μικρή ηλικία έναρξης^{20,66} και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας.⁶² Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η ύπαρξη σοβαρών θετικών συμπτωμάτων,⁶⁴ η ύπαρξη σοβαρών θετικών αλλά και αρνητικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων συνολικά³ (αν και υπάρχουν και αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι η ψυχοπαθολογία κατά την αρχική εκτίμηση δεν προδικάζει την έκβαση),⁶⁶ η ύπαρξη οσφρητικών ελλειμμάτων,⁶⁷ η κακή προνοσηρή λειτουργικότητα συνολικά^{3,20,65} και κυρίως κατά την εφηβεία.⁶⁶ Σημαντικός κακός προγνωστικός παράγοντας θεωρείται ακόμη η ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων κατά την αρχική εκτίμηση. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Carlsson et al¹⁹ υποστηρίζουν ότι οι γνωστικές λειτουργίες κατά την εισαγωγή σε νοσοκομείο είναι ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την πορεία της νόσου σε βάθος 1–3 ετών, ενώ οι Robinson et al¹⁵ αναφέρουν ότι η καλή γνωστική λειτουργικότητα στη φάση της σταθεροποίησης προδικάζει μέχρι και πλήρη ανάρρωση. Προγνωστικοί δείκτες προκύπτουν και από νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Οι Wood et al,⁶⁸ με τη χρήση φασματοσκοπικής μαγνητικής τομογραφίας πρωτονίων, βρήκαν ότι νευρωνική δυσλειτουργία στην περιοχή του προμετωπιαίου λοβού κατά την αρχική εκτίμηση συνδυάζεται με φτωχή πρόγνωση 18 μήνες αργότερα. Επίσης, οι Cahn et al⁹ υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μείωσης όγκου φαιάς ουσίας και πτωχής έκβασης ένα χρόνο μετά. Υπάρχουν και προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φαρμακοθεραπεία. Κακή πρόγνωση προδικάζουν η εμφάνιση εξωπυραμιδικών σημείων,⁶⁴ όψιμης δυσκινησίας χωρίς στη θεραπεία,^{64,69} καθώς και η μη απάντηση

στη θεραπεία μετά από 6 εβδομάδες.⁶² Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, επιβαρυντικό προγνωστικό ρόλο έχουν η παρατεταμένη διάρκεια της μη θεραπευόμενης ψύχωσης καθώς και εκείνη της μη θεραπευόμενης νόσου.

Θεραπεία συντήρησης

Όταν ο ασθενής, μετά την αντιμετώπιση της οξείας φάσης, εισέλθει στη φάση της σταθεροποίησης, όπου υπάρχει ύφεση των συμπτωμάτων και σημείων,²⁷ βρίσκεται σε μια εξαιρετικά κρίσιμη περίοδο, κατά την οποία είναι ιδιαίτερα ευάλωτος. Κατά το διάστημα αυτό θα πρέπει να συνεχίσει τη φαρμακοθεραπεία, διότι έχει αποδειχθεί ότι στην περίπτωση αυτή ο κίνδυνος υποτροπής είναι πολύ μικρότερος. Μετά τη σταθεροποίηση για 6 μήνες, πολλοί ειδικοί προτείνουν σταδιακή μείωση της δόσης. Δεν υπάρχουν όμως συγκεκριμένα, αξιόπιστα δεδομένα για το ποια είναι η ελάχιστη ασφαλής δόση στη θεραπεία συντήρησης.²⁶ Στη μελέτη που προαναφέρθηκε, σύμφωνα με τη γνώμη των 47 ειδικών στις ΗΠΑ,³⁰ οι προτεινόμενες δόσεις για τη θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ήταν ελάχιστα μειωμένες. Ενδεικτικά, για την κουετιαπίνη η πρόταση ήταν από 350–700 mg σε 300–600 mg, για τη ρισπεριδόνη από 2,5–5 mg σε 2–4,5 mg, για τη ζιπρασιδόνη από 100–160 mg σε 80–160 mg και για την αλοπεριδόλη από 3–13,5 mg σε 1,5–10,5 mg. Για την ολανζαπίνη και την αριπιπραζόλη το εύρος των προτεινόμενων δόσεων στη φάση συντήρησης ήταν ταυτόσημο με εκείνο της οξείας φάσης, 10–20 mg και για τα δύο αντιψυχωσικά.

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα και οδηγίες για τη διάρκεια της αντιψυχωσικής θεραπείας συντήρησης μετά το πρώτο επεισόδιο. Έχουν διατυπωθεί απόψεις για διάρκεια 2 ετών, αλλά πιο πρόσφατα στοιχεία επισημαίνουν ότι αυτό το διάστημα πιθανόν δεν είναι επαρκές.²⁶ Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για τους ασθενείς που έχουν επιτύχει ένα καλό επαγγελματικό ή σπουδαστικό επίπεδο και έχουν πάρα πολλά να χάσουν από ένα νέο επεισόδιο.²⁶ Μετά την ύφεση, οι ασθενείς, οι οικογένειές τους αλλά και οι θεράποντες ιατροί πιστεύουν ότι η νόσος δεν θα ξαναεμφανιστεί, αν και αυτό είναι πραγματικότητα για μια μειοψηφία ασθενών που δεν ξεπερνά το 10–20%.⁶ Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής πενταπλασιάζει την πιθανότητα υποτροπής σε διάστημα ενός έτους.⁶

Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιψυχωσικών φαρμάκων

Ένα μείζον πρόβλημα της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής, με πολλές προεκτάσεις, είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Ειδικά για τους

ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών αποτελούν πεδίο ιδιαίτερης σημασίας και προσοχής, μια και οι ασθενείς αυτοί είναι πιο ευαίσθητοι στην ανάδυση ανεπιθύμητων ενεργειών, η εμφάνιση των οποίων μπορεί να παίξει πρωτεύοντα ρόλο στη μελλοντική στάση του ατόμου απέναντι στο φάρμακο.⁶ Η υπ' αριθμόν ένα παρενέργεια των νευροληπτικών είναι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν την ακαθισία, που εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες, τα παρκινσονικά συμπτώματα, με την τριάδα δυσκαμψία, τρόμος, βραδυκινησία, και την οξεία δυστονία, που εμφανίζεται νωρίς στη θεραπεία, κυρίως σε νεαρούς άνδρες και αποτελεί μια από τις πρώτες αιτίες για άρνηση λήψης της αγωγής. Απώτερη εξωπυραμιδική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η όψιμη δυσκινησία. Τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς φαίνεται σε γενικές γραμμές ότι προκαλούν λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε σύγκριση με τα νευροληπτικά. Η μεγαλύτερη ερευνητική εμπειρία, βέβαια, προέρχεται από μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια. Εναρμονισμένα με τα ευρήματα αυτά όμως είναι και τα ευρήματα των λιγότερων μελετών που υπάρχουν και αναφέρονται σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Συγκριτικά με τη ρισπεριδόνη, η αλοπεριδόλη προκαλεί πιο συχνά και πιο σοβαρά εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όπως προκύπτει από τις τιμές στις αντίστοιχες κλίμακες, ενώ και σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών χρειάστηκε να χορηγηθούν αντιχολινεργικά φάρμακα.^{7,32,33,40} Ανάλογα ευρήματα προκύπτουν και από συγκριτικές μελέτες μεταξύ ολανζαπίνης και αλοπεριδόλης^{1,8,40} ή ολανζαπίνης και νευροληπτικών γενικά.^{38,39} Οι Lieberman et al,⁸ για παράδειγμα, αναφέρουν ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων για την αλοπεριδόλη 54% έναντι 26% για την ολανζαπίνη και ποσοστά χρήσης αντιχολινεργικών 52% και 17%, αντίστοιχα, σε διάρκεια 12 εβδομάδων. Εκτίμηση του ίδιου δείγματος ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 χρόνια) καταλήγει σε γενικές γραμμές στα ίδια συμπεράσματα.³⁴ Συγκριτικές μελέτες για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς σε σχέση με τα νευροληπτικά δεν υπάρχουν. Δύο όμως έρευνες, που αφορούν στην κουετιαπίνη, αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικά εξωπυραμιδικά συμπτώματα στις 12⁴⁴ και 48 εβδομάδες.² Διαφοροποιήσεις όμως υπάρχουν και μεταξύ των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς. Για παράδειγμα, συγκριτικές μελέτες μεταξύ ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης αποκαλύπτουν περισσότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα για τη ρισπεριδόνη^{38,39} και σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό χρήσης αντιχολινεργικών, 33% έναντι 4%.⁴⁰ Η εμφάνιση εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων από τη ρισπεριδόνη φαίνεται ότι εί-

ναι δόσοεξαρτώμενη,^{52,54} κάτι το οποίο ισχύει και για τους ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια.⁷⁰ Το ίδιο ισχύει και για την αμισουλπρίδη, όπως προκύπτει από μελέτες ασθενών επίσης με πολλαπλά επεισόδια.²⁸ Ένας άλλος κίνδυνος από τη χρήση νευροληπτικών είναι η εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας. Η ετήσια επίπτωση σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο κυμαίνεται για τον 1ο χρόνο θεραπείας μεταξύ 4,8% και 7%,^{69,71} ενώ στον 4ο χρόνο φθάνει στο 15%.⁶⁹ Η ανάδυση της όψιμης δυσκινησίας μπορεί να προκληθεί και από πολύ μικρή δόση, όπως φαίνεται από τη μελέτη των Osthuizen et al,⁷¹ που αναφέρεται σε μέση δόση 1,68 mg αλοπεριδόλης. Τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς προκαλούν σε μικρότερο ποσοστό όψιμη δυσκινησία. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών, που αναφέρονταν ωστόσο κυρίως σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, βρέθηκε ότι η ετήσια επίπτωση όψιμης δυσκινησίας ήταν συνολικά για τα νεότερα φάρμακα (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη, αμισουλπρίδη) 0,8% έναντι 5,4% για την αλοπεριδόλη.⁷² Στη μόνη μελέτη που αφορά αποκλειστικά ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, οι Green et al³⁴ βρήκαν σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία όψιμης δυσκινησίας, στις 24, 52 και 104 εβδομάδες, στους ασθενείς υπό αλοπεριδόλη σε σχέση με εκείνους υπό ολανζαπίνη.

Οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυτές που χαρακτηρίζουν κάποια από τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς. Φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους, ανάλογα με τη δράση τους σε συγκεκριμένους υποδοχείς.

Ως προς την αύξηση βάρους, από τις λίγες μελέτες που υπάρχουν σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, κατά πρώτο λόγο η ολανζαπίνη και κατά δεύτερο λόγο η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη είναι τα φάρμακα που προκαλούν αύξηση βάρους. Τα στοιχεία αυτά είναι σε πλήρη αντιστοιχία με εκείνα ερευνών και μετα-ανάλυσεων που είναι πολυάριθμες και αναφέρονται σε σχιζοφρενικούς ασθενείς συνολικά.^{73,74} Οι Sanger et al¹ διαπίστωσαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη, 4 kg, έναντι εκείνων υπό αλοπεριδόλη, 0,5 kg, μετά από 6 εβδομάδες θεραπεία. Σε άλλη μελέτη,⁸ μετά από 12 εβδομάδες, η αύξηση βάρους για τα άτομα που ελάμβαναν ολανζαπίνη ήταν πάνω από 7 kg, ενώ για εκείνα που ελάμβαναν αλοπεριδόλη 2,5 kg. Πιο μακροχρόνια (2 έτη) παρακολούθηση στο ίδιο δείγμα ασθενών αποκαλύπτει αύξηση βάρους κατά 10 kg έναντι 4 kg, αντίστοιχα.³⁴ Επιπρόσθετα, το 72% των ασθενών της ομάδας της ολανζαπίνης, έναντι 42% της ομάδας της αλοπεριδόλης, εμφάνιζε αύξηση βάρους >7%. Αναφορικά με τη ρισπεριδόνη, οι Schooler et al⁷ αναφέρουν στατιστικά σημαντική αύξηση βάρους σε σύγκριση με την

αλοπεριδόλη μετά από 3 μήνες θεραπεία. Η διαφορά όμως αυτή έπαυε να είναι σημαντική μετά από 2 έτη. Υπάρχουν αναφορές για τη ρισπεριδόνη, όπως και για την κουετιαπίνη, ότι η αύξηση βάρους αφορά στους πρώτους μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια εμφανίζεται ένα plateau, κάτι το οποίο δεν ισχύει για την ολανζαπίνη όπως επίσης και για την κλοζαπίνη.⁷⁵ Σε άλλη συγκριτική μελέτη ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης, διάρκειας 6 εβδομάδων, η ρισπεριδόνη προκαλούσε σημαντική αύξηση βάρους σε σχέση με την αλοπεριδόλη και η ολανζαπίνη σε σύγκριση και με τα δύο άλλα φάρμακα.⁴⁰ Για την κουετιαπίνη αναφέρεται αύξηση βάρους περίπου 4 kg μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων.⁴⁴ Δεν υπάρχουν σχετικές αναφορές για τη ζιπρασιδόνη και την αριπιπραζόλη. Για την αμισουλπρίδη υπάρχει αναφορά μίας περίπτωσης και μάλιστα από τον ελληνικό χώρο, που καταγράφει αύξηση βάρους 13 kg μετά από δίμηνη μονοθεραπεία.⁷⁶ Τα δεδομένα όμως από μελέτες που αφορούν σε σχιζοφρενικούς συνολικά καταδεικνύουν ότι τα φάρμακα αυτά δεν προκαλούν σημαντική αύξηση βάρους.⁷⁴

Η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη προκαλούν αύξηση των τριγλυκεριδίων^{77,78} ή και της χοληστερόλης⁷⁹ σε σχιζοφρενικούς ασθενείς. Σε αντιστοιχία με τα παραπάνω είναι και τα ευρήματα από τις λίγες μελέτες που αναφέρονται στο πρώτο επεισόδιο. Οι Green et al³⁴ βρήκαν σημαντική αύξηση χοληστερόλης στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη σε σύγκριση με εκείνους υπό αλοπεριδόλη, ενώ οι Wu et al⁸⁰ αναφέρουν ότι μετά από 8 εβδομάδες η ομάδα της ολανζαπίνης και κλοζαπίνης παρουσίαζε σημαντική αύξηση των λιπιδίων σε σχέση με την αρχή της θεραπείας, ενώ κάτι τέτοιο δεν ίσχυε για την ομάδα της ρισπεριδόνης και σουλπρίδης. Η κλινική σημασία των παραπάνω είναι μεγάλη, διότι η αύξηση των λιπιδίων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η αύξηση των τριγλυκεριδίων συνδέεται με αυξημένα ποσοστά παγκρεατίτιδας.⁷⁴

Κάποια από τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα του σακχάρου και να προκαλούν υπεργλυκαιμία, παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη ή εμφάνιση διαβήτη τύπου II.⁷⁴ Τα πλέον ενεχόμενα φάρμακα είναι η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη, ενώ για την κουετιαπίνη και τη ρισπεριδόνη τα ευρήματα είναι αντιφατικά. Σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο βρέθηκε ότι η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη δημιουργούν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, C-πεπτιδίου και δείκτη αντίστασης ινσουλίνης, σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη και τη σουλπρίδη.⁸⁰ Η εμφάνιση του διαβήτη συνδέεται με την αύξηση βάρους και την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, αν και νεότερες απόψεις υποστηρίζουν ότι αυτό δεν είναι

αρκετό και μπορεί να συνεισφέρει και η επίδραση των φαρμάκων στα β-κύτταρα του παγκρέατος.⁸¹

Οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ξεχωριστά και ως σύνολο, συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα, η αύξηση βάρους ειδικά έχει σημαντική επίδραση στην ψυχολογική ευεξία και αυτοεκτίμηση του ασθενούς και αποτελεί σπουδαίο παράγοντα για τη συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία.⁷⁴ Προλαμβάνοντας την αύξηση βάρους σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο το κέρδος είναι σημαντικό, διότι, όπως έχει δείχθει, οι ψυχοκοινωνικές εκ των υστέρων παρεμβάσεις έχουν μικρή θετική επίδραση στους ήδη παχύσαρκους ασθενείς.² Επομένως, οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στην επιλογή του αντιψυχωσικού. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, διότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η σχιζοφρένεια αυτή καθαυτή συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές, ανεξάρτητα από τη λήψη φαρμάκων, πιθανόν λόγω δυσλειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.⁴

Ένα άλλο πρόβλημα των αντιψυχωσικών, με σημαντικές προεκτάσεις, είναι η υπερπρολακτιναιμία, αποτέλεσμα της δέσμευσης των D₂ υποδοχέων. Οι Karur et al⁸² υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα εμφάνισης υπερπρολακτιναιμίας αυξάνει σημαντικά αν η κατάληψη των D₂ υποδοχέων υπερβαίνει το 72%. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς τόσο με πρώτο όσο και με πολλαπλά επεισόδια, οι οποίοι δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα προλακτίνης ανάλογα με τον τύπο της σχιζοφρένειας.⁸³ Τα υψηλότερα επίπεδα ανιχνεύθηκαν στον αποδιοργανωμένο και τα χαμηλότερα στον παρανοϊκό τύπο, καταδεικνύοντας μια υπερντοπαμινεργική δραστηριότητα στον τελευταίο. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν πως από τα ανωτέρω προκύπτει ότι υπάρχει ένας διαφορετικός υποθαλαμικο-υποφυσιακός ντοπαμινεργικός «τόνος» στους διάφορους τύπους της νόσου.

Από τις υφιστάμενες έρευνες για την επίδραση των αντιψυχωσικών στα επίπεδα της προλακτίνης, σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, φαίνεται ότι η ολανζαπίνη προκαλεί σημαντικά μικρότερη αύξηση σε σχέση με την αλοπεριδόλη,^{1,8} ενώ αντίθετα, η ρισπεριδόνη προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση από την αλοπεριδόλη.⁷ Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι αλλαγή από ολανζαπίνη σε ρισπεριδόνη επέφερε σημαντική αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης⁴⁶ και, αντίστροφα, υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων μετά από αλλαγή ρισπεριδόνης σε ολανζαπίνη.⁴⁷ Για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες, αλλά από τα υπάρχοντα στοιχεία, από ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, δεν προκύπτει

επηρεασμός των επιπέδων της προλακτίνης από τη ζιπρασιδόνη, την κουετιαπίνη και την αριπιπραζόλη.⁸⁴ Αντίθετα, η αμισουλπρίδη αυξάνει τα επίπεδα.²⁸ Η δράση αυτή, κάτι που ισχύει και για τη ρισπεριδόνη, φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη, αν και υπάρχουν και αναφορές περί του αντιθέτου.⁸⁵

Η αύξηση της προλακτίνης προκαλεί μείωση των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης. Η υπερπρολακτιναιμία έχει βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις στις γυναίκες είναι διαταραχές του κύκλου ή και αμηνόρροια, διόγκωση του μαστού, γαλακτόρροια, μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας και ανοργασμία.^{86,87} Οι αντίστοιχες επιπτώσεις στους άνδρες είναι γυναικομαστία, πολύ σπάνια γαλακτόρροια, μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, διαταραχή στη στυτική λειτουργία και την εκσπερμάτιση, καθώς και μειωμένη σπερματογένεση.^{86,87} Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αφορούν σε μείωση της οστικής πυκνότητας, λόγω μείωσης των οιστρογόνων στις γυναίκες και της τεστοστερόνης στους άνδρες, που προδιαθέτει για την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Ο κίνδυνος για την επίπτωση αυτή υπάρχει μόνον όταν υφίστανται, επί μακρό χρονικό διάστημα, κλινικές εκδηλώσεις των βραχυπρόθεσμων επιπτώσεων και όχι απλά αυξημένα επίπεδα προλακτίνης.⁸⁴ Υπάρχουν, τέλος, αναφορές για αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, κυρίως στις γυναίκες, λόγω μείωσης των οιστρογόνων, καθώς και για εμφάνιση καρκίνου του μαστού ή του ενδομητρίου.⁸⁷ Αξίζει να τονισθεί ότι δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη η σχέση επιπέδων προλακτίνης με τις συνακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, το 74% των ατόμων που ελάμβαναν ρισπεριδόνη και το 50% εκείνων που ελάμβαναν αλοπεριδόλη παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα προλακτίνης. Από αυτούς, όμως, μόνο το 7% και το 0,8%, αντίστοιχα, παρουσίασαν κλινικές εκδηλώσεις.⁷

Συμπερασματικά, ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, το ισχυρό σημείο υπεροχής των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς έναντι των νευροληπτικών είναι ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Από την άλλη πλευρά, βέβαια, η χρήση ορισμένων τουλάχιστον από τα νεότερα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει αύξηση βάρους, λιπιδίων, σακχάρου και υπερπρολακτιναιμία. Ο κλινικός θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός και να λαμβάνει σοβαρά υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες όταν θα επιλέξει αντιψυχωσικό σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, διότι αυτές παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αποδοχή του φαρμάκου από τον ασθενή και στη μελλοντική συμμόρφωση.

Συμμόρφωση

Η συμμόρφωση είναι ένα σημαντικότερο θέμα για τη φαρμακευτική αγωγή της σχιζοφρένειας. Έχει υποστηριχθεί ότι τα ποσοστά αρνητικής έκβασης της νόσου είναι συντριπτικά μεγαλύτερα απ' ό,τι θα ήταν αν όλοι οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν αγωγή.⁸⁸ Για παράδειγμα, τα ποσοστά υποτροπής σε ένα χρόνο είναι >70% για τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή, έναντι 10–15% για εκείνους που λαμβάνουν ακολουθώντας πιστά τις οδηγίες.⁸⁹ Σε μια πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι σημαντικό ρόλο για τη συνέχιση της συμμόρφωσης παίζει η συμμόρφωση κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Το 81% των ασθενών που είχαν ικανοποιητική συμμόρφωση τον πρώτο χρόνο εμφάνιζαν επίσης ικανοποιητική συμμόρφωση και το δεύτερο, ενώ αντίθετα, από τους μη συμμορφούμενους κατά τον πρώτο χρόνο μόνο το 39% παρουσίαζε επαρκή συμμόρφωση κατά το δεύτερο χρόνο της θεραπείας.⁹⁰

Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι σημαντικό ρόλο για τη συμμόρφωση στο μέλλον, άρα και για την έκβαση της νόσου, παίζει η συμμόρφωση του ασθενούς το αμέσως προσεχές διάστημα μετά το πρώτο επεισόδιο. Υπάρχουν λίγα ερευνητικά δεδομένα που αναφέρονται στο θέμα αυτό. Οι Verdoux et al⁹¹ διαπίστωσαν ότι στο πρώτο εξάμηνο τα ποσοστά μη συμμόρφωσης κυμαίνονταν από 33–44%. Σε νεότερη μελέτη και για το ίδιο χρονικό διάστημα αναφέρεται ποσοστό 33%.⁹² Σημαντικός όμως αριθμός ασθενών (40%) δεν προσήλθε στην επανεκτίμηση (follow up) και συμπεραίνεται ότι στη συντριπτική τους πλειονότητα τα άτομα αυτά ανήκαν στην ομάδα των μη συμμορφούμενων, άρα τα ποσοστά μη συμμόρφωσης πρέπει να ήταν κατά πολύ μεγαλύτερα. Οι Coldham et al⁹³ βρήκαν ότι, για διάστημα 1 έτους, το 39% των ασθενών με πρώτο επεισόδιο ήταν μη συμμορφούμενοι, το 20% εμφάνιζαν μερική συμμόρφωση και το 41% επαρκή. Πολλοί παράγοντες συνεισφέρουν στη μη συμμόρφωση στην αντιψυχωσική αγωγή. Ειδικά για τους ασθενείς με πρώτο επεισόδιο αναφέρονται το ανδρικό φύλο, η μικρή ηλικία, το χαμηλό επαγγελματικό επίπεδο, η έλλειψη εναισθησίας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, η ύπαρξη σοβαρών θετικών συμπτωμάτων αρχικά, η χρήση αλκοόλ και ουσιών, η μη επαρκής εμπλοκή και υποστήριξη του ασθενούς από την οικογένεια, η αντίληψη για το στίγμα της νόσου, η αρχική σχέση με το γιατρό και οι συνθήκες εισαγωγής στο νοσοκομείο, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.^{91,95} Παρότι θα περίμενε κανείς τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς να υπερέχουν των νευροληπτικών στον τομέα της συμμόρφωσης, εντούτοις φαίνεται ότι αυτό δεν είναι

πρόδηλο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα για τους σχιζοφρενικούς ασθενείς συνολικά. Από μια σχετική μετα-ανάλυση προκύπτει ότι υπάρχει μια τάση για καλύτερη συμμόρφωση με τα νεότερα φάρμακα, αλλά αυτό δεν είναι απόλυτα σαφές.⁹⁶

Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Η φαρμακοθεραπεία από μόνη της δεν είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Από την αρχή της νόσου θα πρέπει να συνδυάζεται με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, διότι ο συνδυασμός διευκολύνει την ανάρρωση από το αρχικό επεισόδιο, μειώνει τη συχνότητα των υποτροπών και προδικάζει καλύτερη μελλοντική πορεία και έκβαση της νόσου.^{12,18,97} Διάφορες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν προταθεί, όπως για παράδειγμα υποστηρικτική ψυχοθεραπεία, γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία, οικογενειακή θεραπεία, ομαδική ψυχοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και της γνωστικής-συμπεριφορικής, προσωπική ψυχοθεραπεία, ψυχοθεραπεία συμμόρφωσης και, τελευταία στη Μ. Βρετανία, γνωστική-αναλυτική ψυχοθεραπεία. Δεν υπάρχουν πολλά ερευνητικά δεδομένα στον τομέα αυτόν και κυρίως δεν υπάρχουν πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου (randomized control trials), με βάση τις οποίες να διαμορφωθούν σαφείς θεραπευτικές οδηγίες όσον αφορά στις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο και έτσι οι κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται στην κλινική εμπειρία.¹²

Όσον αφορά στη γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία στην οξεία φάση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, σημαντική είναι η καλά μεθοδολογικά δομημένη μελέτη των Lewis et al.⁹⁸ Κατά τη μελέτη 309 ασθενών, όλοι με σοβαρό πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, σύμφωνα με τη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PANSS, κατανεμήθηκαν, μέσα στις πρώτες 10 ημέρες από την εισαγωγή τους και παράλληλα με τη φαρμακοθεραπεία, σε 3 ομάδες που ελάμβαναν: γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και «φροντίδα ρουτίνας», υποστηρικτική-συμβουλευτική ψυχοθεραπεία και «φροντίδα ρουτίνας», «φροντίδα ρουτίνας» μόνο, για διάρκεια 5 εβδομάδων. Όλες οι ομάδες εμφάνισαν βελτίωση, αλλά η βελτίωση ήταν ταχύτερη για την ομάδα της γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας αυτής βελτιώθηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό από εκείνους που ελάμβαναν «φροντίδα ρουτίνας» στις τιμές των θετικών συμπτωμάτων και των παραληρητικών ιδεών της PANSS την 4η εβδομάδα. Η διαφορά όμως αυτή εξαφανίστηκε την 6η εβδομάδα. Σε επανεκτίμηση των ασθενών στους 18 μήνες, οι ομάδες της γνωστικής-συμπερι-

φορικής και της υποστηρικτικής-συμβουλευτικής θεραπείας ήταν σημαντικά καλύτερες από την ομάδα της «φροντίδας ρουτίνας» όσον αφορά στη συνολική βαθμολογία και στη βαθμολογία της κλίμακας θετικών συμπτωμάτων της PANSS.⁹⁹ Δεν υπήρχαν όμως διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων όσον αφορά στις υποτροπές και στις επανεισαγωγές, που εμφανίζονταν σε μεγάλη αναλογία και στις 3 ομάδες. Επιπλέον, ενδιαφέροντα στοιχεία αποτελούν το ότι η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία είχε ευνοϊκότερη επίδραση στην ύφεση των ψευδαισθήσεων από την υποστηρικτική-συμβουλευτική, καθώς και το ότι τα νεότερα άτομα είχαν μεγαλύτερα οφέλη από τη συμβουλευτική-υποστηρικτική, ενώ τα μεγαλύτερα από τη γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία.¹⁰⁰

Ενδιαφέρουσα είναι μια άλλη μελέτη που αφορά σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, που βρίσκονταν όμως στο στάδιο της ύφεσης.¹⁰¹ Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο: μια που χρησιμοποιούσε όλες τις υπηρεσίες της μονάδας, μια που επιπρόσθετα ελάμβανε γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και μια που είχε παρακολουθήση από άλλες ψυχιατρικές μονάδες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μονάδα, η Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC), ασχολείται ειδικά με ψυχωσικούς ασθενείς στην αρχή της νόσου, προσφέροντας πολυδιάστατες θεραπευτικές και κοινωνικές υπηρεσίες. Μετά το τέλος της θεραπείας, η ομάδα που ελάμβανε και γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία εμφάνιζε καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα που είχε παρακολουθήση από άλλες ψυχιατρικές μονάδες, ως προς την εναισθησία, τη στάση απέναντι στη θεραπεία, την προσαρμογή στη νόσο, την ποιότητα ζωής και τα αρνητικά συμπτώματα. Σε σύγκριση όμως με την ομάδα που συμμετείχε σε όλες τις δραστηριότητες του EPPIC, υπερτερούσε μόνο ως προς στην προσαρμογή στη νόσο. Σε επανεκτίμηση, 1 έτος αργότερα, η διαφορά των δύο ομάδων αφορούσε και πάλι μόνο στην προσαρμογή στη νόσο.¹⁰² Επειδή η παραπάνω μελέτη δεν ήταν τυχαίοποιημένη, η ίδια ερευνητική ομάδα εκπόνησε μια νέα τυχαίοποιημένη μελέτη¹⁰³ συγκριτική δύο ομάδων ασθενών: μιας που χρησιμοποιούσε όλες τις υπηρεσίες του EPPIC και μιας που ελάμβανε επιπρόσθετα γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία. Μετά το τέλος της θεραπείας δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε 9 διαφορετικές παραμέτρους. Δεν υπήρχαν επίσης διαφορές ως προς το ποσοστό επανεισαγωγών για κάθε χρόνο, τα προσεχή 4 έτη μετά το τέλος της θεραπευτικής παρέμβασης.

Κάποιες άλλες μελέτες δείχνουν ορισμένα οφέλη από την εφαρμογή της γνωστικής-συμπεριφορικής

θεραπείας έναντι της «φροντίδας ρουτίνας», που αφορούν σε λιγότερες ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο,¹⁰⁴ μείωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, αύξηση της εναισθησίας και καλύτερη συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία.¹⁰⁵ Υπάρχουν επίσης κάποιες αναφορές για τη θετική επίδραση της γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας στην πρόληψη εμφάνισης ενεργού ψύχωσης σε άτομα που βρίσκονταν σε πρόδρομη φάση.²¹ Μετά από 1 έτος τα άτομα που είχαν ενταχθεί για 6 μήνες σε πρόγραμμα γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας εμφάνισαν ενεργό ψύχωση σε ποσοστό 6%, έναντι 22% της ομάδας ελέγχου.

Συμπερασματικά, από όλα τα ανωτέρω φαίνεται ότι η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία έχει κάποια θετικά αποτελέσματα ως προς την ταχύτερη μείωση των συμπτωμάτων, την προσαρμογή του ασθενούς στη νόσο και την υποκειμενική αίσθηση ποιότητας ζωής. Δεν επηρεάζει όμως τις υποτροπές και τις επανεισαγωγές.¹² Η μακροπρόθεσμη, επομένως, αποτελεσματικότητά της δεν είναι αρκετά εμφανής. Πιθανόν, η χρονική διάρκεια που προσφέρεται η ψυχοθεραπευτική αυτή παρέμβαση θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στις προαναφερθείσες μελέτες, για ένα διάστημα 2 τουλάχιστον ετών μετά το πρώτο επεισόδιο.¹⁰⁰ Εναλλακτικά, θα μπορούσαν να παρέχονται θεραπευτικές συνεδρίες με τις πρώτες ενδείξεις υποτροπής. Οι Gumley et al¹⁰⁶ αναφέρουν ότι, με την παραπάνω τακτική, το ποσοστό υποτροπής στην ομάδα της γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας ήταν 18% έναντι 35% της ομάδας ελέγχου. Το ίδιο, βέβαια, θα μπορούσε να ισχύσει και για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις συνολικά.

Όσον αφορά στην ομαδική θεραπεία, τα ερευνητικά δεδομένα είναι ακόμη πιο φτωχά, καθώς δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου. Από δύο έρευνες προκύπτει ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε ομαδική θεραπεία εμφάνιζαν βελτίωση ως προς τη συμμόρφωση¹⁰⁷ και μεγαλύτερη ικανοποίηση ως προς την παρεχόμενη θεραπεία.¹⁰⁸

Λίγο περισσότερα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν για την οικογενειακή θεραπεία. Οι Linszen et al¹⁰⁹ διερεύνησαν το θέμα σε 2 ομάδες ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο που πρόσφατα εξήλθαν από το νοσοκομείο μετά από τρίμηνη παραμονή σε αυτό. Η πρώτη ομάδα ελάμβανε ατομική θεραπεία και η δεύτερη ατομική και οικογενειακή. Η ατομική θεραπεία περιελάμβανε ψυχοεκπαίδευση και εστιασμό στην πρόληψη των υποτροπών, ενώ η οικογενειακή στόχευε κυρίως στην επικοινωνία και στη διαδικασία επίλυσης προβλημάτων. Μετά από ένα χρόνο δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις

υποτροπές, που και στις δύο εμφανίζονταν με χαμηλά ποσοστά (16%). Σε επανεκτίμηση μετά από 5 έτη^{110,111} δεν υπήρχε επίσης διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις υποτροπές, το 65% όμως του συνολικού δείγματος υποτροπίασε τουλάχιστον μία φορά κατά το ανωτέρω χρονικό διάστημα. Δεν υπήρχε ακόμα διαφορά ως προς την κοινωνική λειτουργικότητα και το εκπεφρασμένο συναίσθημα (expressed emotion). Πιο αισιόδοξα είναι τα αποτελέσματα άλλης έρευνας¹¹² σε δύο ομάδες εξωτερικών ασθενών, μια που ελάμβανε φροντίδα ρουτίνας και μια δεύτερη που επιπρόσθετα ελάμβανε οικογενειακή θεραπεία και ομαδική θεραπεία οικογενειών. Η οικογενειακή θεραπεία περιελάμβανε ψυχοεκπαίδευση, ανίχνευση των προειδοποιητικών σημείων υποτροπής, εκπαίδευση στις δεξιότητες επικοινωνίας, διαχείριση του stress κ.λπ. Μετά από 18 μήνες, οι ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε και οικογενειακή θεραπεία εμφάνιζαν 3,5 φορές λιγότερες επανεισαγωγές καθώς και λιγότερες ημέρες νοσοκομειακής νοσηλείας σε περίπτωση επανεισαγωγής απ' ό,τι η ομάδα ελέγχου. Όταν δε η σύγκριση αφορούσε στο σύνολο των ασθενών που δεν επανεισλήθησαν, η ομάδα μελέτης παρουσίαζε σημαντική βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων και της κοινωνικής λειτουργικότητας. Τέλος, οι Drury et al^{113,114} συνέκριναν μια πολυδιάστατη ψυχοθεραπευτική προσέγγιση, που περιελάμβανε ατομική και ομαδική γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία καθώς και οικογενειακή ψυχοθεραπεία, με απλή υποστήριξη και συμμετοχή σε διάφορες δραστηριότητες. Η πρώτη ομάδα εμφάνιζε μεγαλύτερη και ταχύτερη βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων, μείωση του απαιτούμενου χρόνου για ανάρρωση κατά 25–50% και καλύτερη εναισθησία. Σε επανεκτίμηση μετά από 5 έτη τα οφέλη διατηρήθηκαν, κυρίως όμως όσον αφορά στην υποομάδα των ασθενών που στο διάστημα αυτό είχε εμφανίσει το πολύ μία υποτροπή.¹¹⁵ Αν και τα ευρήματα είναι θετικά, η μελέτη δέχθηκε έντονη κριτική για μεθοδολογικές αδυναμίες.¹¹⁶

Συμπερασματικά, τα σημερινά αντικειμενικά δεδομένα για τη θετική συμβολή της ομαδικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου είναι ελάχιστα λόγω έλλειψης τυχαίοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου, παρόλο που η θεραπευτική αυτή προσέγγιση χρησιμοποιείται ευρέως. Ως προς την οικογενειακή θεραπεία, τα λίγα αξιόπιστα ερευνητικά στοιχεία που υπάρχουν είναι αντιφατικά. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η παρέμβαση στην οικογένεια είναι βοηθητική για τους ασθενείς, αλλά δεν έχει κάτι αξιοσημείωτο να προσθέσει αν ο ασθενής λαμβάνει ατομική ψυχοθεραπεία.¹²

Τα τελευταία χρόνια, σε πολλά μέρη αναπτύχθηκαν μονάδες ειδικές για τα πρώιμα στάδια των ψυχωσικών διαταραχών. Οι μονάδες αυτές αποτελούνται από ένα δίκτυο υπηρεσιών και στα θεραπευτικά τους προγράμματα περιέχονται και πολυδιάστατες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι, όπως προαναφέρθηκε, η μονάδα EPPIC στην Αυστραλία, η οποία περιλαμβάνει κινητή μονάδα για πρώιμη ανίχνευση περιπτώσεων, νοσοκομείο 16 κλινών και μετανοσοκομειακή παρακολούθηση. Εκτός από τη φαρμακοθεραπεία χρησιμοποιούνται ποικίλες ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως υποστηρικτική, γνωστική-συμπεριφορική, ομαδική και οικογενειακή ψυχοθεραπεία, αλλά και κοινωνικές παρεμβάσεις βοήθειας για θέματα στέγασης και επαγγελματικής λειτουργικότητας. Παρόμοιες μονάδες είναι η Prevention and Early Intervention Program for Psychosis (PEPP) στην Αγγλία, η Calgary Early Psychosis Program στον Καναδά, η Early Treatment and Identification of Psychosis (TIPS) στη Σκανδιναβία, το πρόγραμμα Parachute στη Σουηδία, το πρόγραμμα OPUS στη Δανία κ.λπ. Από τις μονάδες αυτές υπάρχουν κάποια ερευνητικά δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων τους. Δυστυχώς, υπάρχει μόνο μία τυχαίοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου από το πρόγραμμα OPUS της Δανίας, από την οποία προκύπτει ότι κατά την επανεκτίμηση 1 έτους οι ασθενείς που έλαβαν την ολοκληρωμένη θεραπεία του προγράμματος είχαν μεγαλύτερη βελτίωση ως προς τα θετικά, τα αρνητικά συμπτώματα και την ποιότητα ζωής, σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν τη «φροντίδα ρουτίνας».¹⁷ Από τις άλλες μη τυχαίοποιημένες μελέτες, από διάφορα από τα παραπάνω κέντρα, προκύπτει ότι οι πολυδιάστατες παρεμβάσεις έχουν ως αποτέλεσμα βελτίωση της ψυχοπαθολογίας, της κοινωνικής λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής, των γνωστικών λειτουργιών και της εναισθησίας, μείωση των επανεισαγωγών, της χρήσης ουσιών και των αυτοκαταστροφικών συμπεριφορών, καθώς και μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία.¹² Θα πρέπει βέβαια να επισημανθεί ότι καμία από τις παραπάνω έρευνες δεν επεκτείνεται πέραν του έτους, έτσι ώστε να εκτιμηθούν οι παρεμβάσεις μακροπρόθεσμα. Επομένως, χρειάζονται περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων βραχυπρόθεσμα αλλά και σε βάθος χρόνου. Επιπρόσθετα, επειδή τα προγράμματα αυτά περιέχουν ένα πλήθος θεραπευτικών παρεμβάσεων, θα πρέπει να σχεδιαστούν έρευνες που να ανιχνεύσουν, αν είναι εφικτό, τα «συστατικά» των προγραμμάτων που είναι τα πλέον αποτελεσματικά.¹² Αυτό θα βοηθήσει στην ανάπτυξη υπηρεσιών, ειδικών

για πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, σε περιοχές όπου δεν είναι δυνατόν για διαφόρους λόγους να αναπτυχθούν προγράμματα με την πλήρη έκταση όπως τα προαναφερθέντα.¹²

Συνοψίζοντας, φαίνεται απ' όλα τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα ότι οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο είναι ευεργετικές σε πολλά επίπεδα και βοηθούν στην ανάρρωση του ασθενούς όσον αφορά στην ψυχοπαθολογία αλλά και τη λειτουργικότητα.

Συμπεράσματα

Το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο αποτελεί ένα πεδίο εξαιρετικού ενδιαφέροντος τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Η έγκαιρη διάγνωση και, κατά συνέπεια, η μείωση του χρονικού διαστήματος της μη θεραπευόμενης ψύχωσης και η αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή, καθώς καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την πορεία και τη μακροπρόθεσμη έκβαση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει δύο βασικές συνιστώσες: τη φαρμακοθεραπεία και τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί το θεμέλιο λίθο της συνολικής θεραπευτικής προσπάθειας. Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο χρειάζονται μικρότερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων και είναι πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες, από εκείνους με πολλαπλά επεισόδια. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς είναι η πρώτη επιλογή, καθώς φαίνεται ότι έχουν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα από τα νευροληπτικά και κατά ένα ποσοστό λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, με ισχυρό σημείο υπεροχής τους τα λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Η εμφάνιση των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς δεν αποτέλεσε επανάσταση, όπως ήταν η εμφάνιση των νευροληπτικών. Ήταν ένα βήμα προόδου σημαντικό, αλλά ίσως όχι τόσο μεγάλο όσο αρχικά είχε θεωρηθεί.⁴³ Σήμερα, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών θεραπειών για τις ψυχωσικές διαταραχές. Η συμμόρφωση των ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο στη φαρμακοθεραπεία είναι προβληματική από το πρώτο εξάμηνο.

Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, που αποτελούν τη δεύτερη συνιστώσα της θεραπευτικής αντιμετώπισης, προσφέρουν πολλά και σε πολλά επίπεδα για την κατά το δυνατόν ευνοϊκότερη πορεία. Στον τομέα αυτό χρειάζονται περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες με στόχο την αξιοποίηση συγκεκριμένων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων ή συνδυασμούς τους προς όφελος των ασθενών.

First-episode schizophrenia: Pharmacotherapy and psychosocial interventions

G. Garyfallos

2nd University Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2007, 18:29–46

The first episode of schizophrenia is a field of great interest from both clinical and research perspectives. Most clinical and psychosocial deterioration in schizophrenia occurs within the first 5 years of the onset of the illness, suggesting that this is a critical period for treatment initiation. Therefore, early detection and subsequent effective therapeutic intervention are vital for the patient, as they significantly determine the course and the long term outcome of the disease. Pharmacotherapy is the cornerstone of the whole therapeutic approach. Patients with first-episode psychosis are comparatively more treatment responsive than patients with multiple episodes. They need lower doses of antipsychotic medication but at the same time are quite sensitive to side effects mainly to extrapyramidal symptoms and signs. All current guidelines consider second generation antipsychotics as first choice drug for first episode schizophrenics. Data from few double blind randomized clinical trials indicate that the newer agents show equal or even better efficacy than the neuroleptics and to a certain extent fewer side effects, mainly extrapyramidal symptoms. Despite initial symptom reduction, achievement of full remission –particularly if it is defined according to strict criteria– and even more, achievement of full recovery remains unsatisfactory. Predictors of poor short term and long term outcome include male gender, low educational level, “soft” neurological signs, severe positive symptoms at baseline, cognitive deficits at intake, poor premorbid functioning especially during adolescence, prefrontal neuronal dysfunction, extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia early in treatment, long duration of untreated psychosis or untreated illness. Although published guidelines do not make definitive recommendations about the duration of maintenance treatment after the first episode, recent data suggest that 1 or 2 years might not be adequate. Medication adherence is problematic in first episode schizophrenics even within the first six months. Poor adherence is predicted by male gender, younger age, poor insight after discharge, severe positive symptoms at baseline, alcohol and drug abuse, inadequate family involvement, lower occupational status, not positive relationship with the psychiatrist, bad admission experience and medication side effects. Adjunctive psychosocial interventions may be beneficial across a variety of domains and can assist with symptomatic and functional recovery. Cognitive-behavior therapy has shown modest efficacy in reducing symptoms and assisting patients in adjusting to their illness but has shown minimal efficacy in reducing relapse. Some reports support the benefits of family interventions, while there is a paucity of data evaluating group interventions. Comprehensive (i.e. multi element) treatment approaches show promise in reducing symptoms and hospital readmissions as well as improving functional outcomes. More randomized controlled trials are needed to evaluate the effectiveness of psychosocial interventions, in general, in first-episode psychosis patients.

Key words: First schizophrenic episode, pharmacotherapy, psychosocial interventions.

Βιβλιογραφία

- Sanger T, Lieberman J, Tohen M et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999, 156:79–87
- Ohlsen R, O'Toole M, Purvis R et al. Clinical effectiveness in first-episode patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004, 14: S445–S451
- Siegel S, Irani F, Brensinger C et al. Prognostic variables at intake and long-term level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006, 163:433–441
- Thakore J. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004, 184(Suppl 47):S76–S79
- Lieberman J. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rational and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996, 57(Suppl 11):68–71
- Lehman A, Lieberman J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004, 162(Suppl): 1–56
- Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005, 162:947–953
- Lieberman J, Tollefson G, Tohen M et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: A randomized double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 1396–1404
- Cahn W, Hulshoff H, Lems E et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:1002–1010
- Wright I, Rabe-Hesketh S, Bullmore E. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:16–25
- Nierenberg J, Salisbury D, Levitt J et al. Reduced left-angular gyrus volume in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1539–1541
- Penn D, Waldheter E, Perkins D et al. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: A research update. *Am J Psychiatry* 2005, 162:2220–2232
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:975–983
- DeQuardo J. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: Early intervention is key to outcome. *J Clin Psychiatry* 1998, 59(Suppl 19):9–17
- Robinson D, Woerner M, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 161:473–479
- Melle I, Johannesen J, Frils S et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2006, 163:800–804
- Altamura A, Bassetti R, Sassela F et al. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 2001, 52:29–36
- Menezes N, Arenovich T, Zipursky R. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006, 36:1349–1362
- Carlsson R, Nyman H, Ganse G et al. Neuropsychological function predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 113:106–111
- Malla A, Norman R, Schmitz N et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two year outcome study. *Psychol Med* 2006, 36:649–658
- Morrison A, Bentall R, French P et al. Randomized controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. *Br J Psychiatry* 2002, 181(Suppl 43):S78–S84
- McGorry P, Yung A, Phillips L et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:921–928
- Hafner H, Maurer K. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry* 2006, 5:130–138
- Cullberg J, Mattson M, Levander S et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute project" and two comparison groups. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 114:274–281
- Johnstone E, McMillan J, Crow T. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1987, 17:371–379
- Kane J, Marder S. Schizophrenia: somatic treatment. In: Sadock B, Sadock V (eds) *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005:1467–1476
- Andreasen N, Carpenter W, Cane J et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005, 162:441–449
- Sartorius N, Fleischhacker W, Gjerris A et al. The usefulness and use of second generation antipsychotic medication. *Curr Opin Psychiatry* 2002, 25(Suppl 1):S1–S51
- Barnett D. Guidance on new (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. National Institute for Clinical Excellence (NICE), London, 2002
- Kane J, Leucht S, Carpenter D et al. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 12):1–100
- Rummel C, Hamann J, Kissling W et al. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (CD004410) 2003:1–39
- Emsley R. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double blind multicenter study. *Schizophr Bull* 1999, 25:721–729
- Malla A, Norman R, Scholten D et al. A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with risperidone or a typical antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:179–184
- Green A, Lieberman J, Homer R et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two year data. *Schizophr Res* 2006, 86:234–243
- Keefe R, Seidman L, Christensen B et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004, 161:985–995
- Lieberman J, Tollefson G, Charles C et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:361–370
- Jarskog F. Neuroprotection in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:987–990
- Bobes J, Gilbert J, Ciudad A et al. Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:473–481
- Montes J, Ciudad A, Gomez J. Safety, effectiveness and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a

- naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:667–674
40. Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M et al. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone and olanzapine for the acute treatment of first episode non affective psychosis. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1511–1521
 41. Robinson D, Woerner M, Napolitano B et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* 2006, 163:2096–2102
 42. Lieberman J, Phillips M, Gu H et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive-first-episode schizophrenia: a 52 week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:995–1003
 43. Lieberman J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1069–1072
 44. Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J et al. Quetiapine: An effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:992–997
 45. Fleischhacker W, Keet I, Kahn R. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005, 78:147–156
 46. Takahashi H, Yoshida K, Ishigooka J. Switching to risperidone after unsuccessful treatment of olanzapine in the first-episode schizophrenia: an open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1067–1072
 47. Takahashi H, Kamata M, Yoshida K et al. Switching to olanzapine after unsuccessful treatment with risperidone during the first episode of schizophrenia: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1577–1582
 48. McEvoy J, Hogarty G, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48:739–745
 49. Zhang-Wong J, Zipursky R, Belser M et al. Optimal haloperidol dosage in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 1999, 44:164–167
 50. Oosthuizen P, Emsley R, Turner J et al. Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *J Psychopharmacol* 2001, 15:251–255
 51. Kopala L, Good K, Honer W. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17:308–313
 52. Lane H, Chang H, Chiu C et al. A pilot double-blind, dose-comparison study of risperidone in drug-naive, first episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:994–995
 53. Merlo M, Hofer H, Gekle W et al. Risperidone 2 mg/day vs 4 mg/day in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:885–891
 54. Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Stamouli S et al. Optimal risperidone dose in drug-naive first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1178–1179
 55. Agid O, Kapur S, Arenowich T et al. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1228–1235
 56. Correll C, Malhotra A, Kaushik S et al. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:2063–2065
 57. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course of antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006, 163:743–745
 58. Lieberman J, Jody D, Geisler S et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993, 50:369–376
 59. Tollefson G, Sanger T, Lieberman J. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res* 1997, 24:193
 60. Lieberman J, Koreen A, Chakos M et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996, 57(Suppl 9):5–9
 61. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: rates, predictors and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007, 89:129–139
 62. Emsley R, Oosthuizen P, Kidd M et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1707–1712
 63. Tohen M, Strakowski S, Zarate C et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6 month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000, 48:467–476
 64. Robinson D, Woerner M, Alvir J et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999, 156:544–549
 65. Flyckt L, Mattsson M, Edman G et al. Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:916–924
 66. Crespo-Facorro B, Pelayo-Teran J, Perez-Iglesias R et al. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of nonaffective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res* (in press)
 67. Good K, Whitehorn D, Rui Q et al. Olfactory identification deficits in first-episode psychosis may predict a risk for persistent negative disorganized or cognitive symptoms. *Am J Psychiatry* 2006, 163:932–933
 68. Wood S, Berger G, Lambert M et al. Prediction of functional outcome 18 months after a first psychotic episode. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:969–976
 69. Chakos M, Alvir J, Woerner M et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53:313–319
 70. Dossenbach M, Erol A, Mahfoud-Kessaci M et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:312–321
 71. Oosthuizen P, Emsley R, Maritz S et al. Incidence of tardive dyskinesia in first episode psychosis patients treated with low dose haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:1075–1080
 72. Correll C, Leucht S, Kane J. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004, 161:414–425
 73. Allison D, Mentore J, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999, 156:1686–1696
 74. Casey D, Haupt D, Newcomer J et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004, 65(Suppl 7):4–18
 75. Meyer J. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 27):27–34
 76. Papadimitriou G, Theleritis Ch, Dikeos D et al. Acute weight gain induced by amisulpride monotherapy in a first-episode schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21:181–184
 77. Osser D, Najarian D, Dufresne R. Olanzapine increases weight gain and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:767–770
 78. Garyfallos G, Dimelis D, Kouniakis Ph et al. Olanzapine versus risperidone: weight gain and serum triglyceride levels. *Eur Psychiatry* 2003, 18:320–321
 79. Lindenmayer J, Czabor P, Volavka J et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated

- with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003, 160:290–296
80. Wu R, Zhao J, Liu Z et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006, 186:572–578
 81. Bergman R, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:504–514
 82. Kapur S, Zipursky Z, Jones C et al. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response and side effects: a double blind PET study in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:514–520
 83. Segal M, Avital A, Rojas M et al. Serum prolactin levels in unmedicated first episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtype. *Psychiatry Res* 2004, 127:227–235
 84. Misra M, Papakostas G, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1607–1618
 85. McKeage K, Plosker G. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004, 18:933–956
 86. Findling R, Carlson G, Gaff D et al. Prolactin levels during long-term treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry (CME)* 2004, 65:11–14
 87. Maguire G. Prolactin elevations with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002, 63(Suppl 4):56–62
 88. Perkins D. Predictors of non-compliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:1121–1128
 89. Schooler N. Maintenance medication in schizophrenia: strategies for dose reduction. *Schizophr Bull* 1999, 17:311–351
 90. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D et al. A prospective study of risk factors for non adherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1114–1123
 91. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 102:203–210
 92. Kamali M, Kelly B, Clarke M et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006, 21:29–33
 93. Coldham E, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:286–290
 94. Compton M. Barriers to initial outpatient treatment engagement following first hospitalization for a first episode of non affective psychosis. *J Psychiatr Pract* 2005, 11:62–69
 95. Day J, Bentall R, Roberts Ch et al. Attitudes towards antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:717–724
 96. Lacro J, Dunn L, Dolder Ch et al. Prevalence and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia. A comprehensive review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:892–909
 97. Edwards J, Harris M, Bapat S. Developing services for first-episode psychosis and the critical period. *Br J Psychiatry* 2005, 187(Suppl 48):S91–S97
 98. Lewis S, Tarrrier N, Haddock G et al. Randomized control trial of cognitive-behavioral therapy in early schizophrenia: acute phase outcomes. *Br J Psychiatry* 2002, 181:91–97
 99. Tarrrier N, Lewis S, Haddock G et al. Cognitive-behavioral therapy in first-episode and early schizophrenia: 18-month follow-up of a randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004, 184:231–239
 100. Haddock G, Lewis S. Psychological interventions in early psychosis. *Schizophr Bull* 2005, 31:697–704
 101. Jackson H, McGorry P, Edwards J et al. Cognitively-oriented psychotherapy for early psychosis (COPE). Preliminary results. *Br J Psychiatry* 1998, 172(Suppl 33):93–100
 102. Jackson H, McGorry P, Henry L et al. Cognitively-oriented psychotherapy for early psychosis (COPE). An one-year follow-up. *Br J Clin Psychol* 2001, 40:57–70
 103. Jackson H, McGorry P, Edwards J et al. A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med* 2005, 35:1295–1306
 104. Jolley S, Garety P, Craig T et al. Cognitive therapy in early psychosis: a pilot randomized controlled trial. *Behav Cogn Psychother* 2003, 31:473–478
 105. Wang C, Zhao Z, Pan M et al. Controlled study on long-term effect of cognitive behavior intervention on first episode schizophrenia. *Chin Ment Health J* 2003, 17:200–202 (Abstract in English)
 106. Gumley A, O'Grady M, McNay L et al. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a randomized controlled trial of cognitive behavior. *Ther Psychol Med* 2003, 33:419–431
 107. Miller R, Mason S. Using group therapy to enhance treatment compliance in first episode schizophrenia. *Soc Work Groups* 2001, 24:37–51
 108. Lecomte T, Leclerc T, Wykes T et al. Group CBT for clients with a first episode of schizophrenia. *J Cogn Psychother* 2003, 17:375–383
 109. Linszen D, Dingemans P, Van der Does A et al. Treatment expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychol Med* 1996, 26:333–342
 110. Lenior M, Dingemans P, Linszen D et al. Social functioning and the course of early-onset schizophrenia: five-year follow-up of a psychosocial intervention. *Br J Psychiatry* 2001, 179:53–58
 111. Lenior M, Dingemans P, Schene A et al. The course of parental expressed emotion and psychotic episodes after family intervention in recent-onset schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2002, 57:183–190
 112. Zhang M, Wang W, Li J et al. Randomized-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients: an 18-month study in Suzhou, Jiang su. *Br J Psychiatry* 1994, 24:96–102
 113. Drury V, Birchwood M, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I: impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996, 169:593–601
 114. Drury V, Birchwood A, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. II: impact on recovery time. *Br J Psychiatry* 1996, 169:602–607
 115. Drury V, Birchwood A, Cochrane R. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. III: five-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2000, 177:8–14
 116. Tarrrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia—a review of development, evidence and implementation. *Psychother Psychosom* 2005, 74:136–144
 117. Nordentoft M, Jeppesen P, Kasso P et al. OPUS project: a randomized controlled trial of integrated psychiatric treatment in first-episode psychosis-clinical outcome improved (Abstract). *Schizophr Res* 2002, 53(Suppl 1):51

Ερευνητική εργασία Research article

Το κόστος αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας στην Ελλάδα

Μ. Γείτονα,¹ Μ. Ολλανδέζος,² Χ. Κουσουλάκου,³ Η. Αγγελόπουλος,⁴
Κ. Ζαχαράκης,⁵ Π. Κακαβάς,⁶ Β. Καρούζα,⁷ Σ. Κεσίδου,⁸ Ν. Μπιλανάκης,⁹
Ε. Παπαμιχαήλ,¹⁰ Σ. Παπανικολάου,¹¹ Α. Χαϊδεμένος,¹² Θ. Χαμογεωργάκης,¹³
Γ. Κυρίοπουλος²

¹Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Οικονομικών Επιστημών, ²Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας,
³Ίδρυμα Οικονομικών και Βιομηχανικών Ερευνών, ⁴Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
⁵Ιδιωτικό Θεραπευτήριο «Υγεία», Αθήνα, ⁶Ιδιωτική Ψυχιατρική Κλινική Σινούρη, Αθήνα, ⁷Ψυχιατρείο Θεσσαλονίκης,
⁸ΙΚΑ Γλυφάδας, ⁹Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ¹⁰Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»,
¹¹Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, ¹²Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, ¹³Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής «Δρομοκαΐτειο»

Ψυχιατρική 2007, 18:47–58

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η εκτίμηση του άμεσου ετήσιου κόστους της διαχείρισης της σχιζοφρένειας στην Ελλάδα το 2005. Δεδομένης της έλλειψης ποσοτικών δεδομένων αναφορικά με την κατανάλωση πόρων για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας στη χώρα μας, η παρούσα μελέτη βασίστηκε στην ποιοτική προσέγγιση μέσω των εργασιών ενός consensus panel, στο οποίο συμμετείχαν εννέα ψυχίατροι και πέντε οικονομολόγοι της υγείας. Οι ειδικοί κλήθηκαν να περιγράψουν τη διαδικασία διαχείρισης της νόσου και την κατανάλωση πόρων που προκύπτει ανά επίπεδο περίθαλψης και βαθμό σοβαρότητας. Βάσει αυτών των κριτηρίων ορίστηκαν οι παρακάτω τρεις κατηγορίες ασθενών, για τις οποίες και υπολογίστηκε το κόστος διαχείρισης της νόσου: (α) ασθενείς σε εξωνοσοκομειακή περίθαλψη, (β) ασθενείς σε ανοικτή περίθαλψη με χρήση νοσοκομειακής περίθαλψης και (γ) ασθενείς σε παρατεταμένη περίθαλψη/φροντίδα. Το ετήσιο κόστος θεραπείας εκτιμήθηκε σε 3.187 € (2.659–4.166 €) ανά ασθενή της πρώτης κατηγορίας, σε 10.135 € (7.439–13.977 €) ανά ασθενή της δεύτερης κατηγορίας και σε 17.577 € (17.482–25.462 €) ανά ασθενή της τρίτης κατηγορίας. Το κόστος του νοσήματος αυξανόταν με τη σοβαρότητα της νόσου και τη χρήση νοσοκομειακής περίθαλψης. Η έρευνα πάνω στον τομέα αυτόν πρέπει να διευρυνθεί, ώστε να καταστεί ακριβής ο υπολογισμός του κόστους της διαχείρισης του νοσήματος στην Ελλάδα, γεγονός που θα συμβάλει στην αποδοτική χρήση των πόρων και στη βελτίωση της υγειονομικής φροντίδας.

Λέξεις ευρετηρίου: Σχιζοφρένεια, κόστος, διαχείριση νοσήματος, Ελλάδα, οικονομική αξιολόγηση.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια αποτελεί την πλέον συχνή σοβαρή ψυχική διαταραχή, με ιδιαίτερα υψηλό κόστος, καθόσον απορροφά το 1,5–3% των δαπανών υγείας στις αναπτυγμένες χώρες.^{1–4} Ιδιαίτερο βάρος στη μελέτη της συγκεκριμένης νόσου δεν έχει τόσο η συχνότητα εμφάνισής της, δεδομένου ότι η επίπτωση της σχιζοφρένειας εκτιμάται στα 15,2 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό, όσο το εύρος των λειτουργιών που προσβάλλει, η διάρκειά της, καθώς και οι ατομικές και κοινωνικές επιπτώσεις της.^{5,6} Ως νόσος, προκαλεί διαταραχές στη σκέψη, την αντίληψη, το συναίσθημα και τη βούληση του ασθενούς, με αποτέλεσμα να μεταβάλλει τη συμπεριφορά του λόγω εμφάνισης των λεγόμενων θετικών (παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, αλλόκοτη συμπεριφορά κ.ά.) ή/και αρνητικών (φτωχή σκέψη, αμβλύτητα ή επιπέδωση του συναισθήματος, κοινωνική απόσυρση, απάθεια, υποβουλησία κ.ά.)⁷ συμπτωμάτων. Επίσης, συνδέεται με υψηλή συννοσηρότητα, εφόσον οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν διαβήτη, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και ισχαιμικά επεισόδια σε υψηλότερη συχνότητα από το γενικό πληθυσμό.⁸

Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας διαπιστώνεται ότι τα επικρατέστερα χαρακτηριστικά της νόσου είναι η πρώιμη εμφάνισή της, η χρονιότητα, η συχνότητα των υποτροπών, η ανάγκη νοσοκομειακής νοσηλείας, η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και η υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής των ασθενών.^{9–11} Πρέπει να επισημανθεί ότι τα χαρακτηριστικά αυτά θα πρέπει να διερευνώνται κατά την κοινωνικοοικονομική αξιολόγηση, δεδομένου ότι μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τα αποτελέσματα των αναλύσεων. Για παράδειγμα, το γεγονός ότι η σχιζοφρένεια εμφανίζεται κατά κανόνα στο τέλος της εφηβείας ή στην αρχή της ενηλικίωσης στα δύο φύλα αποτελεί χαρακτηριστικό το οποίο διαφοροποιεί τις επιπτώσεις της ανάλογα με την οπτική της ανάλυσης, την επιλεγείσα μεθοδολογία και το χρονικό ορίζοντα της μελέτης. Επιπρόσθετα, το ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες υποτροπές, οι οποίες οδηγούν σταδιακά στην κατάρρευση της κοινωνικής ζωής του ασθενούς και στη χρόνια ανικανότητα,^{12–14} αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό παράγοντα για την οικονομική αποτίμηση της νόσου, του οποίου οι επιπτώσεις επεκτείνονται και επιβαρύνουν οικονομικά και συναισθηματικά το άμεσο οικογενειακό περιβάλλον του ασθενούς.

Με δεδομένα αφενός την ιδιαιτερότητα της νόσου και την πολλαπλότητα των μεθοδολογικών δυσχερει-

ών που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά την αποτίμηση των κοινωνικών επιπτώσεων της και αφετέρου την απουσία ενιαίων επιδημιολογικών καταγραφών και αναλυτικών δεδομένων στη χώρα, η παρούσα μελέτη αποτελεί μια πρώτη προσέγγιση κοστολόγησης της νόσου. Ειδικότερα, η μεθοδολογία που έχει επιλεγεί επικεντρώνεται στον υπολογισμό του άμεσου ιατρικού κόστους αντιμετώπισης του πάσχοντος από σχιζοφρένεια στην Ελλάδα, το 2005.

Υλικό και μέθοδος

Η μεθοδολογία της έρευνας για την αποτίμηση της νόσου βασίστηκε στη χρησιμοποίηση ποιοτικής μεθόδου για τη συλλογή δεδομένων με τη δημιουργία ομάδας σύγκλισης (consensus panel). Η ομάδα σύγκλισης περιελάμβανε εμπειρογνώμονες (experts) ψυχιάτρους και οικονομολόγους υγείας, εξειδικευμένους στα πεδία της κλινικής διαχείρισης της σχιζοφρένειας, της έρευνας και της οικονομικής αξιολόγησης. Η ομάδα των εννέα ψυχιάτρων προερχόταν από διαφορετικά επίπεδα παροχής φροντίδας υγείας (πανεπιστημιακές κλινικές, γενικά νοσοκομεία του ΕΣΥ, ψυχιατρεία, ιδιωτικές ψυχιατρικές κλινικές, ιδιωτικά ιατρεία, ασφαλιστικά ταμεία), καθώς επίσης από διαφορετικές γεωγραφικές περιφέρειες, δηλαδή: Αιγινήτειο Νοσοκομείο Πανεπιστημίου Αθηνών, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής «Δρομοκαϊτειο», Γενικό Κρατικό Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», Ψυχιατρική Κλινική Σινούρη, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο «Υγεία», Κρατικό Ψυχιατρείο Θεσσαλονίκης, Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η επιλογή των ψυχιατρικών μονάδων έγινε με κριτήριο τη γεωγραφική κατανομή των δημόσιων ψυχιατρικών κλινών, η οποία αντιστοιχεί στο 65% της χώρας (περιφέρεια πρωτεύουσας, Μακεδονία, Ήπειρος).¹⁵ Με αυτόν τον τρόπο δίνεται η δυνατότητα επίτευξης της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος και γενίκευσης των αποτελεσμάτων.

Η ομάδα των οικονομολόγων υγείας, η οποία είχε συντονιστικό ρόλο, αποτελείτο από στελέχη ερευνητικών κέντρων και πανεπιστημιακών τμημάτων (ΕΣΔΥ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ΙΟΒΕ).

Κύριος στόχος της ομάδας εμπειρογνομένων ήταν η αποτύπωση της κλινικής διαχείρισης της νόσου, καθώς και ο προσδιορισμός και η ποσοτικοποίηση των υγειονομικών πόρων που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή φροντίδα των ασθενών. Η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε συνίσταται στα παρακάτω βήματα:

1. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.
2. Αναγνώριση και διαμόρφωση των πεδίων (ερωτήσεων) προς διερεύνηση.
3. Προκαταρκτικές συνεντεύξεις με ψυχιάτρους.
4. Καταγραφή καίριων ερευνητικών ερωτημάτων σε μορφή ερωτηματολογίου.
5. Συγκρότηση ομάδας ειδικών.
6. Διήμερη σύσκεψη της ομάδας των ειδικών, κατά την οποία ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:
 - α. Κατάθεση απόψεων και εμπειριών από τους ειδικούς αναφορικά με τη διαχείριση της νόσου, κατευθυνόμενη από το ήδη διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο.
 - β. Συζήτηση επί των απόψεων κατά τη διάρκεια της σύσκεψης.
 - γ. Προσδιορισμός των δισταμένων απόψεων.
 - δ. Συζήτηση και σύγκλιση των απόψεων.
7. Προκαταρκτική αναφορά αποτελεσμάτων.
8. Γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων στους ιατρούς για επεξεργασία.
9. Εξέταση των παρατηρήσεων των ιατρών.
10. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων.

Με την προαναφερθείσα διαδικασία δόθηκε η δυνατότητα στους ερευνητές να δημιουργήσουν τον αλγόριθμο της διαχείρισης ασθενούς με διαγνωσμένη σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, επισημάνθηκε η πορεία του ασθενούς μέσα στο σύστημα παροχής υγειονομικής φροντίδας κατά κατηγορία σοβαρότητας της νόσου, εντοπίστηκαν οι αναγκαίες υπηρεσίες (επιλογή, διάρκεια και δοσολογία φαρμακευτικής αγωγής, εργαστηριακές εξετάσεις, ιατρικές επισκέψεις, νοσοκομειακή φροντίδα, παραμονή σε εναλλακτικές δομές περίθαλψης), προσδιορίστηκε η μονάδα μέτρησης για καθμία από αυτές, καθώς και η συχνότητα χρήσης τους. Στη συνέχεια, οι ψυχίατροι κλήθηκαν να εκτιμήσουν το ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποιούν τις εκάστοτε υπηρεσίες κατά επίπεδο περίθαλψης (εξωνοσοκομειακή, νοσοκομειακή ή εναλλακτική φροντίδα) ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, τη συχνότητα της χρήσης υπηρεσιών και των υποτροπών, τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή και την επιδείνωση των συμπτωμάτων τους (πίνακας 1).

Όσον αφορά στη μεθοδολογία υπολογισμού του άμεσου ιατρικού κόστους της σχιζοφρένειας με κριτήριο την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας, τέθηκε ως εξεταζόμενη χρονική περίοδος το ένα έτος (2005). Συμπεριλαμβάνοντας το εκτιμημένο από

τους εμπειρογνώμονες ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποιούν τις εκάστοτε υπηρεσίες κατά επίπεδο περίθαλψης και τη μέση συχνότητα μηνιαίας κατανάλωσης, ορίστηκε η μηνιαία χρήση κάθε είδους φροντίδας (πίνακας 2). Συγκεκριμένα, για τη φαρμακευτική αγωγή, στον υπολογισμό του κόστους συμπεριλήφθηκαν οι θεραπείες που χορηγούνται συνολικά σε ποσοστό ασθενών μεγαλύτερο του 10%. Στη συνέχεια, το μηνιαίο κόστος υπολογίστηκε, πολλαπλασιάζοντας τη μηνιαία χρήση με τις μονάδες κόστους για κάθε είδος φροντίδας (πίνακας 2).

Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν βασίστηκαν στις υφιστάμενες τιμολογήσεις (ΦΕΚ, υπουργικές αποφάσεις) και σε πραγματικές τιμές. Η επιλογή των τιμών που χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση βασίστηκε στη διαθεσιμότητα οικονομικών δεδομένων κατά επίπεδο περίθαλψης και στον τύπο της παρεχόμενης φροντίδας υγείας. Πιο συγκεκριμένα, οι πηγές από τις οποίες αντλήθηκαν τα δεδομένα κόστους έχουν ως εξής:

Κόστος ιατρικής επίσκεψης

- Σε ελευθεροεπαγγελματία γιατρό, βασίστηκε στη μέση αμοιβή ιδιώτη γιατρού, όπως αυτή ορίστηκε από συνεντεύξεις γιατρών.
- Στα εξωτερικά ιατρεία (ΕΙ) γενικού νοσοκομείου και ψυχιατρικού νοσοκομείου, βασίστηκε στο μισθολογικό κόστος του προσωπικού που στελεχώνει τις εκάστοτε μονάδες και τον επιμερισμό του χρόνου εργασίας αυτών στα ΕΙ, στον αριθμό των πραγματοποιούμενων ιατρικών επισκέψεων κατά κατηγορία, συμπεριλαμβανομένου και ενός σταθερού ποσοστού αναφορικά με το λειτουργικό κόστος των μονάδων κατά περίπτωση. Τα δεδομένα προέρχονται από το Τζάνειο Νοσοκομείο, το Γενικό Κρατικό Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», το Γενικό Κρατικό Νίκαιας, το Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής και το Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Τριπόλεως.
- Σε κέντρο ψυχικής υγείας (ΚΨΥ), βασίστηκε στην κοστολόγηση της παρεχόμενης ψυχιατρικής φροντίδας του ΚΨΥ Χαλανδρίου.

Κόστος νοσοκομειακής περίθαλψης

- Το κόστος νοσηλείας βασίστηκε σε τρεις υποθέσεις εργασίας με τη χρήση ονομαστικών και πραγματικών τιμών. Στην πρώτη υπόθεση, ο υπολογισμός βασίστηκε στις τιμολογήσεις του νοσηλίου των ψυχιατρικών τομέων των νοσοκομείων της χώρας. Η τιμή του ημερήσιου νοσηλίου που χρησιμοποιήθηκε είναι η μέση τιμή της ισχύουσας τιμολόγησης για νοσηλεία στον ψυχιατρικό τομέα με βάση την υπ'

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση των ασθενών.

Είδος φροντίδας υγείας	Α κατηγορία ασθενών ¹		Β κατηγορία ασθενών ²		Γ κατηγορία ασθενών ³	
	Πιθανότητα	Χρήση	Πιθανότητα	Χρήση	Πιθανότητα	Χρήση
<i>Ανοικτή περιβαλψη</i>						
1. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/ιδιωτικό ιατρείο	70% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	50% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	90% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα
2. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/έξωτερικά ιατρεία γενικού νοσοκομείου	15% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	30% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	5% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα
3. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/έξωτερικά ιατρεία ψυχιατρικού νοσοκομείου	10% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	15% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	5% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα
3. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/κέντρο ψυχικής υγιεινής	5% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	5% των ασθενών	1 επίσκεψη ανά μήνα	0%	-
<i>Νοσοκομειακή περιβαλψη</i>						
1. Νοσηλεία σε γενικό νοσοκομείο	50% των ασθενών νοσηλεύονται. 85% των ασθενών που νοσηλεύονται, νοσηλεύονται σε γενικό νοσοκομείο	20 ημέρες το χρόνο	65% των ασθενών	50 ημέρες το χρόνο	65% των ασθενών	60 ημέρες το χρόνο
2. Νοσηλεία σε ψυχιατρικό νοσοκομείο	50% των ασθενών νοσηλεύονται. 15% των ασθενών που νοσηλεύονται, νοσηλεύονται σε ψυχιατρικό νοσοκομείο	20 ημέρες το χρόνο	35% των ασθενών	50 ημέρες το χρόνο	35% των ασθενών	60 ημέρες το χρόνο
<i>Φαρμακευτική περιβαλψη</i>						
1. Χορήγηση ρισπεριδόνης (PO ή/και LA) (6 mg/ημέρα, 50 mg/15 ημέρες)	65% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα	40-80% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα	30-80% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα
2. Χορήγηση αλοπεριδόλης depot (50 mg/3 mL/μήνα)	15% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα	-	-	-	-
3. Χορήγηση ολανζαπίνης (15 mg/ημέρα)	20% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα	20% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα	10% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα
4. Χορήγηση κλοζαπίνης (400 mg/ημέρα)	0%	-	0%	-	10% των ασθενών	22 ημέρες το μήνα

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Είδος φροντίδας υγείας	Α κατηγορία ασθενών ¹		Β κατηγορία ασθενών ²		Γ κατηγορία ασθενών ³	
	Πιθανότητες	Χρήση	Πιθανότητες	Χρήση	Πιθανότητες	Χρήση
<i>Εργαστηριακές εξετάσεις</i>						
1. Γενική αίματος	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση πριν από τη λήψη και 25 εξετάσεις το χρόνο
2. Ηπατικές δοκιμασίες	-	-	-	-	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο
3. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο
4. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο
5. Ψυχομετρικές δοκιμασίες	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο	100% των ασθενών	1 εξέταση το χρόνο
<i>Εναλλακτικές μορφές κοινωνικής φροντίδας</i>						
1. Παραμονή σε οικοτροφεία	0%	-	0%	-	40% των ασθενών που θα νοσηλευθούν, θα συνεχίσουν την περίθαλψή τους σε κάποια εναλλακτική δομή. 15% των ασθενών αυτών θα εισαχθούν σε οικοτροφείο	305 ημέρες το χρόνο

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Είδος φροντίδας υγείας	Α κατηγορία ασθενών ¹		Β κατηγορία ασθενών ²		Γ κατηγορία ασθενών ³	
	Πιθανότητες 0%	Χρήση -	Πιθανότητες 0%	Χρήση -	Πιθανότητες 40% των ασθενών που θα νοσηλευ- θούν, θα συνεχίσουν την περίθαλψή τους σε κάποια εναλλα- κτική δομή. 70% των ασθενών αυτών θα εισαχθούν σε ξενώνα	Χρήση 305 ημέρες το χρόνο
2. Παραμονή σε ξενώνες						
3. Παραμονή σε προστατευόμενα διαμερίσματα	0%	-	0%	-	40% των ασθενών που θα νοσηλευ- θούν, θα συνεχίσουν την περίθαλψή τους σε κάποια εναλλα- κτική δομή. 15% των ασθενών αυτών θα εισαχθούν σε προστατευόμενο διαμέρισμα	305 ημέρες το χρόνο

¹ Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εξωνοσοκομειακή φροντίδα υγείας (50% πιθανότητα νοσηλείας 20 ημερών το χρόνο σε γενικό ή ψυχιατρικό νοσοκομείο)

² Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εξωνοσοκομειακή φροντίδα υγείας, αλλά λόγω της σοβαρότητας της νόσου κάνουν μεγαλύτερη χρήση νοσοκομειακής περίθαλψης (100% πιθανότητα νοσηλείας 50 ημερών το χρόνο σε γενικό ή ψυχιατρικό νοσοκομείο)

³ Ασθενείς οι οποίοι κάνουν επί μακρόν χρήση ψυχιατρικής περίθαλψης και εναλλακτικών δομών (με 100% πιθανότητα νοσηλείας 60 ημερών το χρόνο σε γενικό ή ψυχιατρικό νοσοκομείο και 40% πιθανότητα διαμονής 305 ημερών το χρόνο σε οικοτροφείο, ξενώνα ή προστατευόμενο διαμέρισμα).

Πίνακας 2. Συνολική αποτίμηση του κόστους της σχιζοφρένειας.*

Είδος φροντίδας υγείας	Κατηγορία			
	Κόστος μονάδας σε €	Μηνιαίο κόστος	Μηνιαίο κόστος	Μηνιαίο κόστος
<i>Ανοικτή περίθαλψη</i>				
1. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/ιδιωτικό ιατρείο	60	42	30	54
2. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/εξωτερικά ιατρεία γενικού νοσοκομείου	15	2,25	4,5	0,75
3. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/εξωτερικά ιατρεία ψυχιατρικού νοσοκομείου	25	2,5	3,75	1,25
4. Επίσκεψη σε ψυχίατρο/κέντρο ψυχικής υγιεινής	86	4,3	4,3	–
Συνολικό μηνιαίο κόστος ανοικτής περίθαλψης		51,05	42,55	56
Ποσοστό (%) επί του συνολικού μηνιαίου κόστους		19,2	5,0	3,2
<i>Νοσοκομειακή περίθαλψη*</i>				
1. Ημερήσια νοσηλεία σε γενικό νοσοκομείο	120	81,6	319,8	390
2. Ημερήσια νοσηλεία σε ψυχιατρικό νοσοκομείο	120	14,4	172,2	210
Συνολικό μηνιαίο κόστος νοσοκομειακής περίθαλψης		96	492	600
Ποσοστό (%) επί του συνολικού μηνιαίου κόστους		0,4	58,3	34,3
<i>Φαρμακευτική περίθαλψη</i>				
Συνολικό μηνιαίο κόστος φαρμακευτικής περίθαλψης		106,9	298,3	333,8
Ποσοστό (%) επί του συνολικού μηνιαίου κόστους		40,2	35,3	19,3
<i>Εργαστηριακές εξετάσεις</i>				
1. Γενική αίματος	15	1,3	1,3	4,3
2. Ηπατικές δοκιμασίες	5	–	–	0
3. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	25	2,1	2,1	2,1
4. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου	75	6,3	6,3	6,3
5. Ψυχομετρικές δοκιμασίες	25	2,1	2,1	2,1
Συνολικό μηνιαίο κόστος εργαστηριακών εξετάσεων		11,7	11,7	14,7
Ποσοστό (%) επί του συνολικού μηνιαίου κόστους		4,4	1,4	0,8
<i>Εναλλακτικές μορφές κοινωνικής φροντίδας</i>				
1. Ημερήσια νοσηλεία σε οικοτροφεία	58	–	–	88,74
2. Ημερήσια νοσηλεία σε ξενώνες	62	–	–	442,68
3. Ημερήσια νοσηλεία σε προστατευόμενα διαμερίσματα	128	–	–	195,84
Συνολικό μηνιαίο κόστος μορφών κοινωνικής φροντίδας		–	–	727,26
Ποσοστό (%) επί του συνολικού μηνιαίου κόστους		–	–	42,0
		Υπόθεση 2*		
		(κόστος ημερήσιας νοσηλείας σε γενικό και ψυχιατρικό νοσοκομείο: 120 €)		
		Υπόθεση 1*		
Συνολικό μηνιαίο κόστος		(κόστος ημερήσιας νοσηλείας σε γενικό και ψυχιατρικό νοσοκομείο: 65 €)		
		Υπόθεση 3*		
		(κόστος ημερήσιας νοσηλείας σε γενικό νοσοκομείο: 240 € και σε ψυχιατρικό: 120 €)		

* Τρεις υποθέσεις εργασίας για το κόστος ημερήσιας νοσηλείας έχουν χρησιμοποιηθεί στον υπολογισμό του συνολικού κόστους. Αναλυτικά, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας τη δεύτερη υπόθεση εργασίας (μέση υπόθεση), ενώ συνοπτικά παρουσιάζονται τα τελικά αποτελέσματα για τις υποθέσεις εργασίας 1 (υποτιμημένη) και 3 (υπερτιμημένη υπόθεση), διατηρώντας όλα τα υπόλοιπα δεδομένα σταθερά

αριθ. Υ4α/οικ.1320 υπουργική απόφαση του ΦΕΚ Β' αριθ. 99. 10/2/1998. Μελέτες που υπολογίζουν το πραγματικό κόστος νοσηλείας σε ψυχιατρική κλινική γενικού και ψυχιατρικού νοσοκομείου δεν έχουν δημοσιευτεί. Για το λόγο αυτό, στηριχθήκαμε σε δύο μεθοδολογίες, που αποτέλεσαν τη δεύτερη και τρίτη υπόθεση εργασίας. Η δεύτερη υπόθεση στηρίχθηκε στη χρήση πραγματικών τιμών, οι οποίες προέκυψαν από τα απολογιστικά δεδομένα των ψυχιατρικών νοσοκομείων της χώρας.^{15,16} Η ίδια τιμή χρησιμοποιήθηκε και για τα δύο είδη νοσοκομείου, δεδομένου ότι στην προαναφερθείσα υπουργική απόφαση η νοσηλεία στον ψυχιατρικό τομέα κοστολογείται το ίδιο και στα δύο είδη νοσοκομείου (ψυχιατρικό, γενικό). Η τρίτη υπόθεση στηρίχθηκε πάλι στη χρήση πραγματικών τιμών, οι οποίες προέκυψαν από τα απολογιστικά δεδομένα των ψυχιατρικών νοσοκομείων της χώρας^{15,16} και, όσον αφορά στο κόστος νοσηλείας σε γενικό νοσοκομείο, χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή του ημερήσιου κόστους νοσηλείας σε γενικό¹⁷ και ψυχιατρικό νοσοκομείο της χώρας.^{15,16} Όλες οι τιμές ανάχθηκαν στο έτος 2005.

Λόγω της έλλειψης πηγών καταγραφής του πραγματικού κόστους νοσηλείας στην Ελλάδα, σκοπός της χρήσης των τριών αυτών υποθέσεων εργασίας ήταν να δοθεί το πιθανό εύρος απόκλισης του συνολικού κόστους διαχείρισης της σχιζοφρένειας με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια.

Κόστος φαρμακευτικής αγωγής και διαγνωστικών εξετάσεων

- Το κόστος των φαρμάκων βασίστηκε στις ισχύουσες λιανικές και νοσοκομειακές τιμές κατά περίπτωση.
- Το κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων αναφέρεται στη μέση τιμή χρέωσης των ανάλογων εξετάσεων σε διαγνωστικά κέντρα της Αθήνας.

Κόστος εναλλακτικών δομών

- Το κόστος της κοινωνικής ψυχιατρικής φροντίδας σε οικοτροφεία, ξενώνες και προστατευόμενα διαμερίσματα προήλθε από δεδομένα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.¹⁸

Αποτελέσματα

Διαχείριση της νόσου

Έπειτα από την κατάθεση των απόψεων των εμπειρογνομώνων και τη συζήτηση που επακολούθησε, εντοπίστηκαν αποκλίσεις και συγκλίσεις στον τρόπο

αντιμετώπισης των περιστατικών σχιζοφρένειας. Οι αποκλίσεις σχετίζονταν κυρίως με τη διαχείριση των ασθενών εντός των συγκεκριμένων δομών στις οποίες παρεχόταν η φροντίδα υγείας, ενώ οι συγκλίσεις αναφέρονταν κυρίως στη διαχείριση των ασθενών μεταξύ των διαφόρων επιπέδων περίθαλψης, στα κριτήρια προσδιορισμού της σοβαρότητας της νόσου και στις προοπτικές εξέλιξης των πασχόντων. Ως εκ τούτου, ως πρώτο και σημαντικό στοιχείο σύγκλισης προέκυψε η αδρή κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τρία βασικά επίπεδα-κατηγορίες (πίνακας 1), στα οποία ως κοινά σημεία αναδείχθηκαν η συχνότητα και η διάρκεια πιθανής νοσηλείας:

- Α κατηγορία: Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εξω-νοσοκομειακή φροντίδα υγείας (50% πιθανότητα νοσηλείας 20 ημερών το χρόνο σε γενικό ή ψυχιατρικό νοσοκομείο)
- Β κατηγορία: Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εξω-νοσοκομειακή φροντίδα υγείας, αλλά λόγω της σοβαρότητας της νόσου κάνουν μεγαλύτερη χρήση νοσοκομειακής περίθαλψης (100% πιθανότητα νοσηλείας 50 ημερών το χρόνο σε γενικό ή ψυχιατρικό νοσοκομείο)
- Γ κατηγορία: Ασθενείς οι οποίοι κάνουν επί μακρόν χρήση ψυχιατρικής περίθαλψης και εναλλακτικών δομών (με 100% πιθανότητα νοσηλείας 60 ημερών το χρόνο σε γενικό ή ψυχιατρικό νοσοκομείο και 40% πιθανότητα διαμονής 305 ημερών το χρόνο σε οικοτροφείο, ξενώνα ή προστατευόμενο διαμέρισμα).

Η σύγκλιση των απόψεων ως προς την αδρή κατηγοριοποίηση των ασθενών έδωσε τη δυνατότητα προσδιορισμού των συνολικών και επιμέρους κλινικών χαρακτηριστικών της ασθένειας, τα οποία συνέβαλαν σημαντικά στην προτυποποίηση της κλινικής διαχείρισης αυτής, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Με αυτόν τον τρόπο δόθηκε η δυνατότητα μέτρησης της κατανάλωσης πόρων από τους ερευνητές.

Κοστολόγηση της νόσου

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται αναλυτικά η ταξινόμηση των ασθενών στις τρεις κατηγορίες, τα είδη της παρεχόμενης φροντίδας υγείας (συνθετικά κόστους) και οι χρησιμοποιηθείσες μονάδες κόστους, πραγματικές ή ονομαστικές, ανάλογα με το επίπεδο ή τον τύπο περίθαλψης, στις οποίες βασίστηκε ο αλγόριθμος της κοστολόγησης σε μηνιαία και ετήσια βάση. Πιο συγκεκριμένα:

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται η κατανομή του κόστους του πάσχοντος από σχιζοφρένεια σύμφωνα

Πίνακας 3. Μέσο ετήσιο κόστος (σε €) αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας κατά κατηγορία περιθαλψής και σοβαρότητα του πάσχοντος, το 2005.

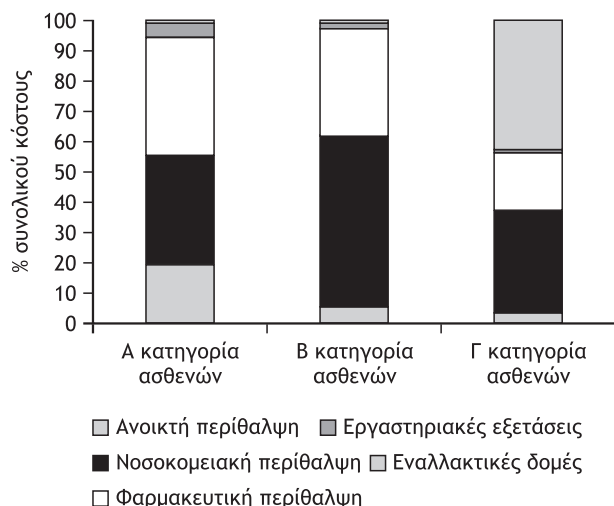
	Υπόθεση 1			Υπόθεση 2			Υπόθεση 3		
	1η κατηγορία	2η κατηγορία	3η κατηγορία	1η κατηγορία	2η κατηγορία	3η κατηγορία	1η κατηγορία	2η κατηγορία	3η κατηγορία
Μέσο ετήσιο κόστος ασθενούς									
Ανοικτή περιθαλψη									
Κόστος ασθενούς	613	511	672	613	511	672	613	511	672
Ποσοτό (%) επί του συνολικού ετήσιου κόστους	23	7	4	19	5	3	15	4	3
Νοσοκομειακή περιθαλψη									
Κόστος νοσοκομειακής περιθαλψης	624	3.198	3.900	1.152	5.904	7.200	2.131	9.742	11.880
Ποσοτό (%) επί του συνολικού ετήσιου κόστους	23	43	22	36	58	35	51	70	47
Φαρμακευτική περιθαλψη									
Κόστος φαρμακευτικής περιθαλψης	1.282	3.580	4.006	1.282	3.580	4.006	1.282	3.580	4.006
Ποσοτό (%) επί του συνολικού ετήσιου κόστους	48	48	23	40	35	19	31	26	16
Εργαστηριακές εξετάσεις									
Κόστος εργαστηριακών εξετάσεων	140	140	177	140	140	177	140	140	177
Ποσοτό (%) επί του συνολικού ετήσιου κόστους	5	1	1	4	1	1	3	1	1
Εναλλακτικές μορφές κοινωνικής φροντίδας									
Κόστος εναλλακτικών δομών	0	0	8.727	0	0	8.727	0	0	8.727
Ποσοτό (%) επί του συνολικού ετήσιου κόστους	0	0	50	0	0	42	0	0	34
Συνολικό ετήσιο κόστος	2.659	7.429	17.482	3.187	10.135	20.782	4.166	13.972	25.462

με τις τρεις υποθέσεις για το κόστος νοσηλείας, κατά είδος φροντίδας υγείας και κατηγορία. Από την επεξεργασία των δεδομένων προέκυψε ότι το μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας στην Ελλάδα, το 2005, εκτιμάται για τους ασθενείς που υπάγονται στην πρώτη κατηγορία από 2.659 έως 4.166 €, για τους ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας από 7.429 έως 13.972 € και για τους ασθενείς της τρίτης κατηγορίας από 17.482 έως 25.462 €. Η διακύμανση του συνολικού κόστους διαχείρισης των ασθενών κάθε κατηγορίας δείχνει πόσο επηρεάζει το κόστος της νοσηλείας το τελικό αποτέλεσμα.

Από τα δεδομένα του πίνακα 3 διαπιστώνεται ότι τα επιμέρους συνθετικά του κόστους διαφοροποιούνται κατά κατηγορία του πάσχοντος. Γενικότερα, η φαρμακευτική και νοσοκομειακή περίθαλψη αποτελούν σημαντικούς συντελεστές κόστους σε όλες τις κατηγορίες ασθενών, καθώς και το κόστος ανοικτής περίθαλψης και εναλλακτικής φροντίδας στην πρώτη και τρίτη κατηγορία, αντίστοιχα. Παρά το γεγονός ότι το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής αυξάνεται κατά κατηγορία, η κατά μέσο όρο συμβολή της φαρμακευτικής περίθαλψης στο συνολικό κόστος διαχείρισης της νόσου μειώνεται από 40% στην κατηγορία Α σε 19% στην κατηγορία Γ, καθώς αυξάνεται η κατά μέσο όρο συμβολή της περίθαλψης σε νοσοκομείο ή/και εναλλακτικές δομές (από 37% στην κατηγορία Α σε 77% στην κατηγορία Γ) (εικόνα 1).

Συζήτηση

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο υπολογισμός του άμεσου ιατρικού κόστους του πάσχοντος



Εικόνα 1. Τα επιμέρους συνθετικά του μέσου συνολικού κόστους κατά κατηγορία ασθενών.

από σχιζοφρένεια στην Ελλάδα το 2005 με βάση το μοντέλο διαχείρισης της ασθένειας που προέκυψε από σύγκλιση των απόψεων ομάδας εμπειρογνομώνων.

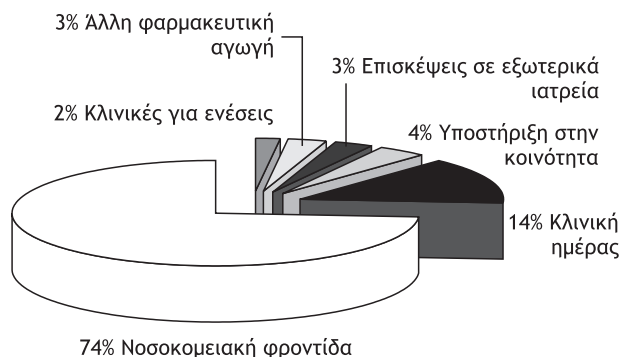
Παρά το γεγονός ότι στη διεθνή βιβλιογραφία η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου συναντάται με μεγάλη συχνότητα,^{19,20} στην Ελλάδα και ειδικότερα στο πεδίο των οικονομικών της υγείας, η χρήση της δεν είναι συχνή. Η ερευνητική ομάδα, λαμβάνοντας υπόψη την ανυπαρξία αναλυτικών και συνολικών δεδομένων καθώς και τους μεθοδολογικούς περιορισμούς τους οποίους εμπεριέχει η συγκεκριμένη προσέγγιση, προέβη στην επιλογή αυτής της τεχνικής, στοχεύοντας στην αποτίμηση του κόστους της σχιζοφρένειας από την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας και ευελπιστώντας η μελέτη αυτή να αποτελέσει την αφετηρία συζήτησης για το κόστος της διαχείρισης της σχιζοφρένειας στη χώρα.

Το ετήσιο κόστος της διαχείρισης της νόσου υπολογίστηκε για τους ασθενείς σε εξωνοσοκομειακή περίθαλψη (κατηγορία Α) από 2.659–4.166 €, για τους ασθενείς σε ανοικτή περίθαλψη με χρήση νοσοκομειακής περίθαλψης (κατηγορία Β) από 7.429–13.972 € και για τους ασθενείς σε παρατεταμένη περίθαλψη/φροντίδα (κατηγορία Γ) από 17.482–25.462 €.

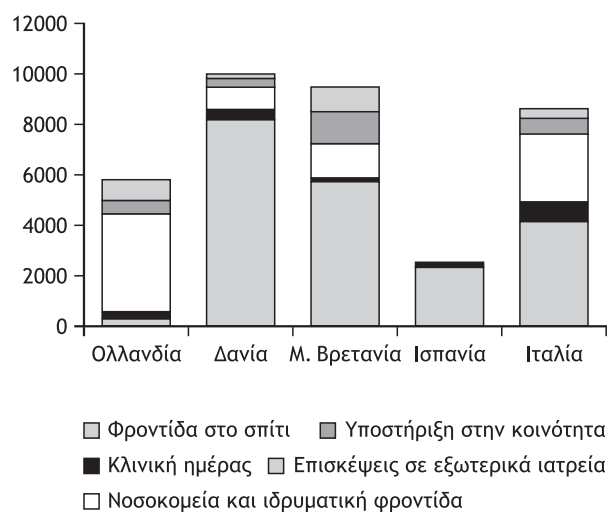
Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το κόστος της νόσου αυξάνεται με τη σοβαρότητα της και τη χρήση νοσοκομειακής περίθαλψης, οι οποίες σχετίζονται με υποτροπές των ασθενών και επιδείνωση των συμπτωμάτων τους. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η συμβολή της φαρμακευτικής περίθαλψης στο συνολικό κόστος μειώνεται με την επιδείνωση της νόσου.

Η βαρύτητα της νοσοκομειακής περίθαλψης, ως συντελεστής του κόστους, έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες (εικόνες 2, 3).^{10,24} Τα τελευταία χρόνια, όμως, καταβάλλεται προσπάθεια από τους ειδικούς και το κράτος για παραμονή των ασθενών στο σπίτι και την επανένταξή τους στην κοινωνία. Η διασφάλιση της συμμόρφωσης των ασθενών στη χορηγούμενη αγωγή και η παρακολούθησή τους, διατηρώντας επαφή ή αναπτύσσοντας σχέσεις εμπιστοσύνης με τους ειδικούς, αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την πραγματοποίηση αυτού του στόχου.

Η διακύμανση του συνολικού κόστους διαχείρισης των ασθενών κάθε κατηγορίας ανάλογα με τη μονάδα κόστους της νοσηλείας που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση τονίζει τη σημασία της καταγραφής αναλυτικών δεδομένων για τον τρόπο διαχείρισης της νόσου και κοστολόγησης των ιατρικών πράξεων κατά διαγνωστική κατηγορία.



Εικόνα 2. Επιμέρους συνθετικά του άμεσου συνολικού κόστους διαχείρισης της σχιζοφρένειας στην Αγγλία.¹⁰



Εικόνα 3. Ετήσιο άμεσο κόστος θεραπείας σχιζοφρένειας ανά ασθενή σε 5 ευρωπαϊκές χώρες.²⁴

Κατά συνέπεια, η αποτίμηση του κόστους αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας στην Ελλάδα μπορεί να χαρακτηριστεί ως υποεκτιμημένη (υπόθεση εργασίας 1) ή υπερεκτιμημένη (υπόθεση εργασίας 3), λόγος για τον οποίο η ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε τις τρεις εναλλακτικές υποθέσεις για το κόστος της ημερήσιας νοσηλείας στα ψυχιατρικά και γενικά νοσοκομεία της χώρας και επομένως για το συνολικό κόστος διαχείρισης της νόσου. Τα αποτελέσματα της δεύτερης υπόθεσης εργασίας συγκλίνουν με τα αποτελέσματα αντίστοιχων μελετών οι οποίες διεξήχθησαν σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες, παρά το γεγονός ότι δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα λόγω των διαφορετικών μεθοδολογιών που χρησιμοποιήθηκαν και τη διαφο-

ρετική διαχείριση των πασχόντων στις χώρες αυτές (εικόνα 3).²⁴

Η σύγκλιση των διεθνών ερευνητικών δεδομένων με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τεκμηριώνει σε μεγάλο βαθμό την απόφαση της ερευνητικής ομάδας για τη χρησιμοποίηση της συγκεκριμένης μεθόδου (consensus panel), αναδεικνύει την ορθότητα της επιλογής της τεχνικής κοστολόγησης της νόσου (bottom up approach) και, τέλος, δίνει τη δυνατότητα αδρής αλλά έγκυρης και αξιόπιστης αποτίμησης του συνολικού κόστους της νόσου.

Οι προαναφερθείσες κλινικές και κοινωνικές ιδιαιτερότητες της νόσου είναι αυτές που της προσδίδουν ένα υψηλό κοινωνικό κόστος, καθόσον τα ευρήματα διεθνών μελετών συγκλίνουν στο ότι το έμμεσο κόστος της σχιζοφρένειας (μείωση της παραγωγικότητας λόγω νοσηρότητας ή πρόωρης θνησιμότητας, επιπτώσεις στο οικογενειακό περιβάλλον) προσεγγίζει περίπου το 2/3 του συνολικού κόστους της ασθένειας.²¹⁻²³ Στην παρούσα μελέτη, λόγω έλλειψης συλλογικών καταγραφών, η ερευνητική ομάδα δεν είχε τη δυνατότητα υπολογισμού του έμμεσου ή του κοινωνικού κόστους της σχιζοφρένειας. Επίσης, δεν συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό το κόστος συννοσηρότητας ή σχετιζόμενων νοσημάτων, καθώς και το άμεσο μη ιατρικό κόστος σχετικά με τη διακίνηση των ασθενών και των συγγενών τους. Τέλος, εξαιρέθηκε από την ανάλυση το κόστος νοσηλείας στις ιδιωτικές ψυχιατρικές κλινικές, αφού η ανάλυση έγινε από την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας.

Ο προβληματισμός για την έλλειψη αναλυτικών δεδομένων και συλλογικών καταγραφών στην Ελλάδα αποτέλεσε ταυτόχρονα και την πρόκληση να επιχειρήσουμε αφενός την προτυποποίηση της διαχείρισης της ασθένειας και αφετέρου την κοστολόγηση αυτής. Πιστεύουμε ότι ανάλογα εγχειρήματα μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, καθώς επίσης επιδημιολογικών και οικονομικών βάσεων δεδομένων, με την ύπαρξη των οποίων ο υπολογισμός του κοινωνικού κόστους της σχιζοφρένειας στη χώρα δεν θα αποτελεί πλέον τόλμημα.

Ευχαριστίες

Οι συντάκτες του άρθρου ευχαριστούν τους συμμετέχοντες στη συνάντηση του consensus panel, καθώς επίσης τον κ. Α. Κωνσταντόπουλο, Διευθυντή του ΚΨΥ Χαλανδρίου και την κ. Κ. Κωνσταντοπούλου, Προϊσταμένη Διεύθυνσης Πληροφορικής του Τζάνειου Νοσοκομείου, για τη σημαντική συνεισφορά τους στην ολοκλήρωση της μελέτης.

The cost of treating schizophrenia in Greece

M. Geitona,¹ M. Ollandezos,² C. Kousoulakou,³ E. Agelopoulos,⁴ K. Zaharakis,⁵
P. Kakavas,⁶ B. Karpouza,⁷ S. Kesidou,⁸ N. Bilanakis,⁹ E. Papamichael,¹⁰
S. Papanicolaou,¹¹ A. Chaidemenos,¹² Th. Chamogeorgakis,¹³ J. Kyriopoulos²

¹Department of Economic Science, University of Thessaly, ²Department of Health Economics, National School of Public Health, Athens, ³Institute for Economic and Industrial Research, Athens, ⁴Eginitio Hospital, University of Athens, ⁵Ygeia Hospital, Athens, ⁶Sinouri Hospital, Athens, ⁷Psychiatric Hospital of Thessaloniki, ⁸Social Insurance Institute, Athens, ⁹University Hospital of Ioannina, ¹⁰General Public Hospital, Nikea, Piraeus, ¹¹Janssen-Cilag Pharmaceutical SACI, ¹²Psychiatric Hospital of Attika, ¹³Dromokaitio Psychiatric Hospital of Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:47–58

The objective of this study was to estimate the direct annual cost of treating patients with schizophrenia in Greece in 2005. Due to the lack of quantitative data, information on the treatment pathway and medical resource utilization of patients were collected from a consensus panel of 9 psychiatrists and 5 health economists. For estimating the costs a bottom up approach from the National Health System perspective was used. The panel of experts defined three patient categories based on the severity of the disease and the medical setting where treatment is received: (a) outpatient setting, (b) ambulatory care, (c) inpatient setting and long-term care. The annual direct cost of treatment per patient was found to be 3,187 € (2,659–4,166 €) in the first category, 10,135 € (7,429–13,972 €) in the second category and 20,782 € (17,482–25,462 €) in the third category. The total cost of treatment increased with the severity of the disease and the use of hospitalization. Systematic data collection on medical resource utilization must be established at the national level to facilitate further research, guide the efficient use of resources and improve the healthcare provision.

Key words: Schizophrenia, cure, cost, Greece.

Βιβλιογραφία

- Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997, 171: 509–518
- Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004, 30:279–293
- Terkelsen KG, Menikoff A. Measuring the costs of schizophrenia. Implications for the post-institutional era in the US. *Pharmacoeconomics* 1995, 8:199–222
- Davies L, Drummond M. The economic burden of schizophrenia. *Psychiatr Bull* 1990, 14:522–525
- McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004, 2 [online]. URL: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/1742/1713> [Πρόσβαση: Απρίλιος 2006]
- Ραμπαβίλας ΑΔ, Χριστοδούλου ΓΝ. Σχιζοφρένεια. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν (Συντ.) *Ψυχιατρική*. Τόμος Α'. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000:263–293
- Bart MS, Heeg E, Buskens M et al. Modeling the treated course of schizophrenia: Development of a discrete event simulation model. *Pharmacoeconomics* 2005, 23(Suppl 1):17–33
- McDonald M, Hertz RP, Lustik MB et al. Healthcare spending among community-dwelling adults with schizophrenia. *Am J Manag Care* 2005, 11:S242–S247
- Almond S, Knapp M, Francois C et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004, 184:346–351
- Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry* 1994, 25:18–21
- Weiden PJ, Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995, 21:419–429
- Simpson GM. Atypical antipsychotics and the burden of disease. *Am J Manag Care* 2005, 11:S235–S241
- Wiersma D. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998, 24:75–85
- Lindstrom E, Bingeferos K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000, 18:106–124
- ΕΣΥΕ. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας & Υγείας, Αθήνα, 2005
- Κοινωνικοί Προϋπολογισμοί. Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, Αθήνα, 2005
- Γείτονα Μ. Ο χάρτης της νοσοκομειακής περίθαλψης στην Ελλάδα. Περιφερειακές ανισότητες στην υγεία. *Ιατρική* 2001, 79:259–267
- ΕΠΙΨΥ. Μελέτη για τις ανοικτές δομές ψυχιατρικής περίθαλψης στην Ελλάδα. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (μη δημοσιευμένα στοιχεία), 2006
- Campbell SM, Cantrill JA. Consensus methods in prescribing research. *J Clin Pharm Ther* 2001, 26:5–14
- Allen J, Dyas J, Jones M. Building consensus in health care: a guide to using the nominal group technique. *Br J Commun Nurs* 2004, 9:110–114
- Knapp M, Chisholm D, Leese M et al, and the EPSILON Study Group. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 105:42–54 Munksgaard, 2002
- Wyatt RJ. The cost of schizophrenia-productive person years: making direct and indirect costs understandable. *Neuropsychopharmacology* 1994, 10(Suppl 3):597S
- Goeree R, Farahati F, Burke N et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin* 2005, 21: 2017–2028
- Knapp M, Chisholm D, Leese M et al. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. European Psychiatric Services: Inputs linked to outcome domains and needs. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 105:42–54

Αλληλογραφία: Σ. Παπανικολάου, Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210-80 90 714, Fax: 210, 61 29 190, e-mail: spapanic@jacgr.jnj.com

Η μελέτη διεξήχθη υπό τη χορηγία της Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ.

Ερευνητική εργασία Research article

Αξιολόγηση της ύφεσης της μανιακής συμπτωματολογίας μετά από χορήγηση αντιψυχωσικής αγωγής

Μ. Γεωργιάδης, Δ. Κατσιαμάνης, Δ. Γρηγοριάδης, Ι. Σταθάκης

Ψυχιατρικό Τμήμα Ενηλίκων, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2007, 18:59–66

Μελετήθηκε η πορεία ασθενών με διπολική διαταραχή-I, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν για μανιακό επεισόδιο, με στόχο την αναζήτηση του χρονικού σημείου επέλευσης της μεταβολής στις εκδηλώσεις της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς σε σχέση με την ημερήσια ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου. Για το λόγο αυτόν, έγινε μετατροπή στις χορηγηθείσες δόσεις (mg ημερησίως) των αντιψυχωσικών φαρμάκων με ουσία αναφοράς τη ρισπεριδόνη. Μελετήθηκαν 42 (13 άνδρες) νοσηλευόμενοι ασθενείς (μέση ηλικία 41,6 έτη). Για την αξιολόγηση της βαρύτητας των μανιακών συμπτωμάτων των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα του Young (Young Mania Rating Scale). Ακολουθήθηκε η ανά εβδομάδα αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων του κάθε ασθενούς έως και την 8η εβδομάδα νοσηλείας. Η μεταβολή στα συμπτώματα μανίας, για το 76% των ασθενών, βρέθηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση ($P<0,01$) από την 1η προς την 4η, που συνεχίστηκε έως και την 8η εβδομάδα νοσηλείας, με μέση γενική τιμή YMRS 39,3, 29 και 23,3, αντίστοιχα. Η αύξηση της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού σε 9,3 mg ρισπεριδόνης ($SD\pm 1,3$) κατά την 3η περίπου εβδομάδα νοσηλείας δείχνει το χρόνο έναρξης βελτίωσης των συμπτωμάτων της μανίας. Τα ευρήματα συζητούνται αναφορικά με το χρόνο μεταβολής των συμπτωμάτων, ως σημείο ύφεσης, αλλά και ως σημείο δράσης και αποτελεσματικότητας της αντιψυχωσικής αγωγής (ως ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού).

Λέξεις ευρετηρίου: Διπολική διαταραχή I, μανιακή συμπτωματολογία, κλίμακα Young Mania Rating Scale, ισοδυναμία δόσης αντιψυχωσικού, σημείο χρόνου ύφεσης.

Εισαγωγή

Η διπολική διαταραχή αποτελεί μια χρόνια, πολύπλοκη ψυχική κατάσταση, που παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά συννοσηρότητας (συνύπαρξη αγχώδους διαταραχής σε ποσοστό 93% και κάποιας χρήσης ουσιών στο 71%), θνησιμότητας και υψηλού ποσοστού αυτοκτονιών.¹ Αναφέρεται επίσης ότι το 60% των μανιακών επεισοδίων βρέθηκε να προηγείται ή να έπεται ενός καταθλιπτικού επεισοδίου.² Μακροχρόνια θεραπεία με λίθιο μειώνει τον κίνδυνο υποτροπών μανιακού επεισοδίου, πολλοί όμως ασθενείς, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είτε λόγω μη-συμμόρφωσης, υποτροπιάζουν σύντομα.² Είναι γνωστό ότι τα κλασικά αντιψυχωσικά, πολύ περισσότερο τα νέα άτυπα, πέραν της χρησιμοποίησής τους για την αντιψυχωσική, έχουν και αντιμανιακή δράση.³ Από τα κλασικά αντιψυχωσικά, η χλωροπρομαζίνη αρχικά χορηγήθηκε σε μανιακούς ασθενείς, με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της διέγερσης που συνοδεύει τη μανία. Τα τελευταία χρόνια, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των κλασικών αντιψυχωσικών, η χρήση των λεγόμενων άτυπων αντιψυχωσικών, σε σχέση με τα κλασικά, έχει αυξηθεί αποτελώντας την πρώτη θεραπευτική επιλογή. Η χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών οφείλεται στις ιδιότητές τους να σταθεροποιούν τη διάθεση (συναίσθημα), στην αποτελεσματικότητά τους και στις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ΕΠΣ), που τα καθιστούν καλύτερα ανεκτά από τον ασθενή. Εκτός των κλασικών, χλωροπρομαζίνης και αλοπεριδόλης, τα άτυπα αντιψυχωσικά (ολανζαπίνη,^{4,5} ρισπεριδόνη,^{6,7} κουετιαπίνη,⁸ ζιπρασιδόνη,² κλοζαπίνη και αριπιπραζόλη⁹) βρέθηκαν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του οξέος μανιακού επεισοδίου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η συνεχής αξιολόγηση μανιακών ασθενών με διπολική διαταραχή-I (ΔΔ-I) αναφορικά με την αναζήτηση του χρονικού σημείου βελτίωσης της μανιακής συμπτωματολογίας-συμπεριφοράς σε σχέση με την ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου. Η θεραπευτική αγωγή μεταξύ αντιψυχωσικών ουσιών εξετάστηκε και παρουσιάζεται σε ισοδυναμία δόσης της αντιψυχωσικής ουσίας ρισπεριδόνης σε mg ημερησίως.

Υλικό και μέθοδος

Το δείγμα αποτέλεσαν 42 (13 άνδρες) νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΔΔ-I (σε μανιακό επεισόδιο), σε διάστημα 2 ετών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 41,6 έτη (SD±8,2), ενώ ο μέσος χρόνος έναρξης της διαταραχής 7,9 έτη (SD±4,8). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς τη βαρύτητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς με την κλίμακα του Young, Mania

Rating Scale (YMRS). Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει 11 τομείς καταγραφής εκδηλώσεων μανιακής συμπεριφοράς και συμπτωματολογίας, ακολουθώντας τα κριτήρια του DSM-IV¹⁰ για τη ΔΔ-I, αλλά και της βαρύτητας του μανιακού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, η YMRS εξετάζει (σε πεντάβαθμη έως επτάβαθμη υποδιαίρεση) την ύπαρξη των παρακάτω σημείων: υπερψυμένο-ευφορικό συναίσθημα, αυξημένη κινητική δραστηριότητα, σεξουαλικό ενδιαφέρον, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, ευερεθιστότητα, ρυθμός λόγου και ποσότητα ομιλίας, διαταραχή ομιλίας και σκέψης,¹¹ περιεχόμενο (ιδέες-θέματα μεγαλείου, παραληρητικές ιδέες), διαταρακτική ή επιθετική συμπεριφορά, εμφάνιση του ασθενούς, εναισθησία της αρρώστιας από τον ίδιο τον ασθενή.

Όλοι οι ασθενείς κατά την ψυχιατρική και ψυχολογική εκτίμηση πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια κατά DSM-IV ΔΔ-I σε μανιακό επεισόδιο, δηλαδή παραμονή των ακόλουθων συμπτωμάτων για μία εβδομάδα τουλάχιστον: ευερέθιστο συναίσθημα, υψηλή αυτοεκτίμηση και μεγαλομανία, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, αυξημένη ανάγκη για ομιλία, ιδεοφυγή, διάσπαση προσοχής, αυξημένη στοχοκατευθυνόμενη δραστηριότητα, υπερβολική εμπλοκή σε ευχάριστες δραστηριότητες, κοινωνική και λειτουργική έκπτωση,³ και εκτιμήθηκε ότι έχρηζαν νοσηλείας.

Ακολουθήθηκε η ανά εβδομάδα αξιολόγηση της βαρύτητας της μανιακής συμπεριφοράς και συμπτωματολογίας των ασθενών, για 8 εβδομάδες θεραπείας, ενώ χορηγήθηκε αντιψυχωσική αγωγή. Η μελέτη ήταν απλή-τυφλή, καθώς η μέτρηση της βαρύτητας και πορείας της διαταραχής έγινε από ανεξάρτητο καθορισμένο αξιολογητή της YMRS, ενώ ούτε ο θεράπων ιατρός ούτε ο ασθενής ήταν ενήμεροι για την εβδομαδιαία πορεία ή βαθμολόγηση του ασθενούς στην κλίμακα YMRS.

Η καταγραφή των δοσολογικών σχημάτων των χορηγούμενων αντιψυχωσικών ουσιών γινόταν καθημερινώς. Η μετατροπή όλων των αντιψυχωσικών ουσιών για τις ανάγκες της μελέτης έγινε σε ισοδυναμία δόσεων,¹² με ουσία αναφοράς τη ρισπεριδόνη. Οι τιμές των ισοδύναμων δόσεων (σε ρισπεριδόνη) αντιψυχωσικής ουσίας υπολογίζονταν για κάθε ασθενή ξεχωριστά στο τέλος κάθε εβδομάδας ως μέση ισοδύναμη δόση σε mg ημερησίως και συγκρίνονταν με τη γενική τιμή στην κλίμακα YMRS μετά από αξιολόγηση του κάθε ασθενούς.

Η βαρύτητα του μανιακού επεισοδίου κατά την εισαγωγική νοσηλεία αξιολογήθηκε για τους 23 ασθενείς ως μέτρια (τιμή 28–38 στην YMRS), ενώ για τους 19 ως σημαντική (38–48 YMRS). Η μέση τιμή του δεί-

κτη CGI (Clinical Global Impression Index) των ασθενών κατά την εισαγωγική τους νοσηλεία ήταν 6,7.

Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν η συχνότητα νοσηλείας των ασθενών (αριθμός εισαγωγών νοσηλείας) και το διάστημα παραμονής εκτός νοσηλείας (περίοδος ύφεσης), η παρουσία ή μη υποστηρικτικού περιβάλλοντος, η βαρύτητα της διαταραχής, η διαταραχή στον άξονα II και το φύλο.

Για τη στατιστική επεξεργασία όλων των παραπάνω μεταβλητών και την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν η πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (MANOVA) και πολλαπλές δοκιμασίες σύγκρισης (Bonferroni criterion comparison tests) αντί του απλού t-test, καθώς ενδο-διορθώνουν για τη στατιστική πιθανότητα ($P=0,05$), ενώ η χρήση πολλών t-test διαδοχικά αυξάνει τη στατιστική πιθανότητα του 0,05. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος συσχέτισης του Pearson r και η ανάλυση συνδιακύμανσης πολλαπλών παραγόντων (MANCOVA). Στον πίνακα μετατροπής των ημερήσιων δόσεων των αντιψυχωσικών ουσιών σε ισοδύναμη δόση ρισπεριδόνης περιελήφθησαν όλα τα αντιψυχωσικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του μανιακού επεισοδίου των ασθενών του δείγματος της μελέτης, δηλαδή χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, αμιλσουλπρίδη, ζιπρασιδόνη και κλοζαπίνη. Η αριπιπραζόλη δεν είχε εγκριθεί ακόμη στην Ελλάδα, κατά το χρόνο διεξαγωγής της μελέτης.

Σημειώνεται ότι σκοπός της μελέτης δεν ήταν να εξεταστεί, πέραν της επίδρασης της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στην αντιμετώπιση μανιακής συμπτωματολογίας, το ποσοστό επίδρασης των βενζοδιαζεπινών ή σταθεροποιητών της διάθεσης στη μανία.

Στο σημείο αυτό χρειάζεται να αναφερθεί ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, είτε ελάμβαναν ένα μόνο αντιψυχωσικό (18 ασθενείς) είτε συνδυασμό αντιψυχωσικών (24 ασθενείς), ελάμβαναν παράλληλα βενζοδιαζεπίνες και σταθεροποιητές της διάθεσης στο 90,5% του δείγματος. Γνωρίζουμε ότι η συγχρόνηση, στη μελέτη μας, αντιψυχωσικού φαρμάκου με σταθεροποιητές της διάθεσης και βενζοδιαζεπίνες επηρεάζει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων για την επίδραση της αντιψυχωσικής αγωγής, τονίζουμε όμως ότι στόχος ήταν να εξεταστεί σε κλινικές συνθήκες –και όχι σε πειραματικές συνθήκες σύγκρισης μονοθεραπείας μεταξύ αντιψυχωσικών ή σταθεροποιητών της διάθεσης– η συνολική αποτελεσματικότητα της αντιψυχωσικής αγωγής ως βιο-ισοδύναμης δόσης ως προς τη βελτίωση ή μη του μανιακού επεισοδίου. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι η κατασταλτική δράση των σταθεροποιητών της διάθεσης και των βενζοδιαζεπινών επέρχεται βραδύτερα από αυτή των αντιψυχωσικών στην αντιμετώπιση της

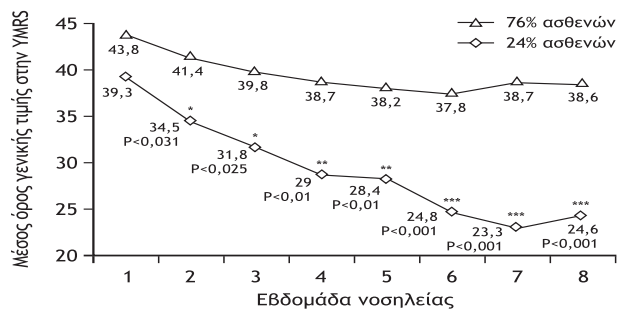
μανίας.^{3,6,9} Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι οι σταθεροποιητές της διάθεσης, αλλά κυρίως ο συνδυασμός τους με αντιψυχωσικά, επιφέρουν μεταβολή της μανιακής συμπτωματολογίας.¹³ Εντούτοις, παραθέτουμε συνοπτικά την αθροιστική συχνότητα χορήγησης κάθε σταθεροποιητή (η αθροιστική συχνότητα υπολογίστηκε ως το γινόμενο του αριθμού των ασθενών, του αριθμού νοσηλείών τους, και του αριθμού των χορηγηθέντων σταθεροποιητών της διάθεσης): οξκαρβαζεπίνη 26,8%, τοπιραμάτη 14,6%, λίθιο (ανθρακικό, θειικό) 14,2%, καρβαμαζεπίνη 12,8%, βαλπροϊκό νάτριο 9,2%, γκαμπαπεντίνη 7,1%, λαμοτριγίνη 5,8%. Τέλος, σημειώνεται ότι εγκεκριμένη ένδειξη για τη ΔΔ-I, μανιακό επεισόδιο, από τα αντιψυχωσικά έχουν η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη,¹⁴ ενώ από τους σταθεροποιητές της διάθεσης το (δι)βαλπροϊκό,¹⁵ και ότι, ως αποτέλεσμα, εμφανίζουν αυξημένη αντι-διεγερτική δράση σε σχέση με άλλες αντιψυχωσικές ουσίες, όπως για παράδειγμα η ζιπρασιδόνη ή η αριπιπραζόλη.

Αποτελέσματα

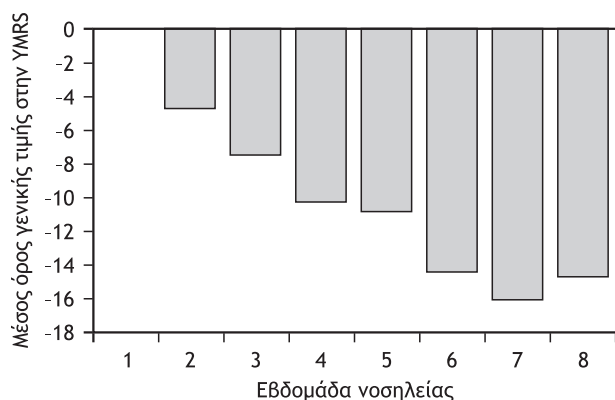
Αναφέρουμε ενδεικτικά ότι ο μέσος αριθμός νοσηλείων του συνόλου των ασθενών ήταν 1,28/έτος. Το 69,1% των ασθενών είχε νοσηλευτεί μία τουλάχιστον φορά, αν όχι λιγότερο, σε διάστημα ενός έτους, ενώ το 28,5% περισσότερες φορές ανά έτος. Αναλυτικότερα, το 7,1% είχε 1,5 νοσηλείες/έτος και το 21,4% 2,2 νοσηλείες/έτος. Ασθενείς με μία τουλάχιστον νοσηλεία ή λιγότερο παρουσίασαν περίοδο ύφεσης κατά μέσο όρο 56,2 εβδομάδες/έτος, ενώ το 28,5% των ασθενών με πάνω από μία εισαγωγές νοσηλείας ανά έτος είχαν διάστημα ύφεσης 22,8 εβδομάδες/έτος.

Με πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (MANOVA) βρέθηκε ότι το 76% των ασθενών παρουσίασε ήδη από την 3η εβδομάδα νοσηλείας στατιστικά σημαντική μείωση στη βαρύτητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς, με μέσο όρο γενικής τιμής στην κλίμακα YMRS 39,3 (SE±2,4) την 1η εβδομάδα νοσηλείας, 34,5 (SE±0,9) τη 2η ($P<0,03$), 31,8 (SE±1,1) την 3η ($P<0,025$) και 29 (SE±1,8) την 4η εβδομάδα νοσηλείας ($P<0,01$) (εικόνα 1), ενώ η πορεία του 24% των ασθενών δείχνει κλινικά μη σημαντική βελτίωση, όπως θα εξηγηθεί παρακάτω.

Η στατιστικά σημαντική ύφεση στα συμπτώματα μανίας αναπαρίσταται με τη μεταβολή του μέσου όρου γενικής τιμής στην κλίμακα YMRS από τα «επίπεδα γραμμής βάσης» της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας, ως ποσό μείωσης βαρύτητας συμπτωματολογίας -7,5 την 3η εβδομάδα ($P<0,025$) και -10,3 την 4η εβδομάδα ($P<0,01$) νοσηλείας, όπως φαίνεται στην εικόνα 2. Η σημαντική ύφεση στα συμπτώματα μανίας, παρατηρούμενη ήδη από την 3η εβδομάδα νοσηλείας, δείχνει το σημείο έναρξης ύφεσης των συμπτωμάτων, με τη βελ-



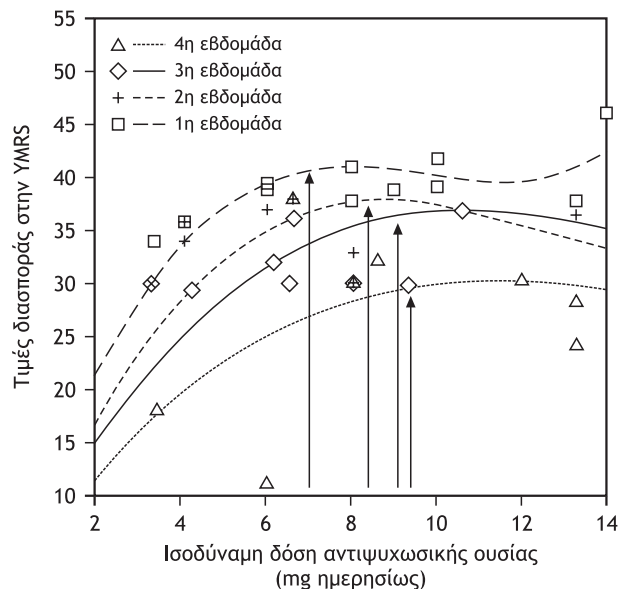
Εικόνα 1. Πορεία ύφεσης μανιακής συμπτωματολογίας για το 76% και το 24% των ασθενών με διπολική διαταραχή-I στη διάρκεια νοσηλείας 8 εβδομάδων. Οι μέσοι όροι τιμών στην εβδομαδιαία αξιολόγηση με την κλίμακα YMRS αναπαριστώνται με ρόμβους και τρίγωνα για το 76% και 24% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αστερίσκοι αντιπροσωπεύουν το βαθμό στατιστικής σημαντικότητας στη διαφορά ανάμεσα στο 76% και το 24% των ασθενών ανά εβδομάδα νοσηλείας (* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$).



Εικόνα 2. Μεταβολή στα μανιακά συμπτώματα και τη συμπεριφορά από τα επίπεδα βάσης (πρώτη εβδομάδα νοσηλείας) έως την 8η εβδομάδα νοσηλείας.

τίωση να συνεχίζεται, για το 76% των ασθενών, όπως θα επεξηγηθεί παρακάτω, από την 4η εβδομάδα (29 $SE\pm 1,8$, $P<0,01$) στην 5η (28,4 $SE\pm 1,7$, $P<0,01$), στην 6η (24,8 $SE\pm 1,34$, $P<0,001$), στην 7η (23,3 $SE\pm 1,9$, $P<0,001$) και στην 8η εβδομάδα νοσηλείας (24,6 $SE\pm 1,9$, $P<0,001$ πρώτο επίπεδο συντήρησης).

Αντίστοιχα, η χορηγούμενη ισοδύναμη δόση σε αντιψυχωσικό για τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες (εικόνα 3) κυμαινόταν αυξητικά κατά μέσο όρο από 7,2 mg την 1η εβδομάδα σε 8,6 mg τη 2η και 9,3 mg την 3η εβδομάδα νοσηλείας. Η εικόνα 3 αναπαριστά τη διασπορά των τιμών στην κλίμακα YMRS σε σχέση με την ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού στις τέσσερις πρώτες εβδομάδες νοσηλείας των ασθενών ($N=42$).

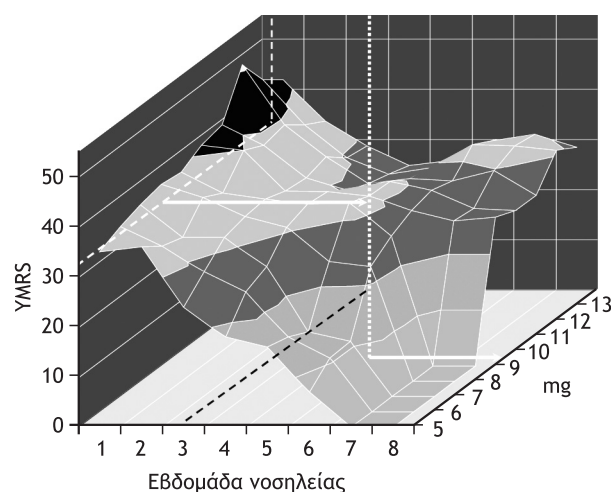


Εικόνα 3. Διάγραμμα διασποράς για το 76% των ασθενών μεταξύ τιμών YMRS και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στις 4 πρώτες εβδομάδες νοσηλείας. Τα βέλη αναπαριστούν τα σημεία των μέσων όρων ανάμεσα σε τιμές YMRS και ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού. Με την ευθεία γραμμή και τετράγωνα συμβολίζεται η καμπύλη των τιμών της 1ης εβδομάδας, με τη διακεκομμένη γραμμή και σταυρούς η καμπύλη των τιμών της 2ης εβδομάδας, με την ευθεία γραμμή και ρόμβους η καμπύλη τιμών της 3ης εβδομάδας και με την ευθεία γραμμή και τρίγωνα η καμπύλη τιμών της 4ης εβδομάδας νοσηλείας.

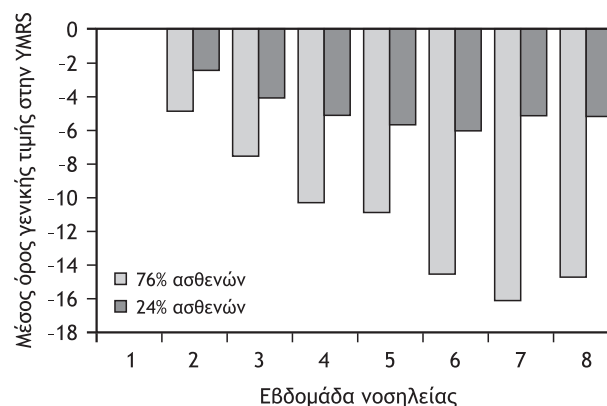
Από την εικόνα 3 φαίνεται ότι η άνοδος της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στα 9,3 mg ημερησίως ($SD\pm 1,3$) και χρονικά περίπου την 3η προς 4η εβδομάδα νοσηλείας, συνθέτει κατά προσέγγιση το σημείο έναρξης ύφεσης της μανιακής συμπτωματολογίας με σταδιακή (στατιστικά σημαντική) μείωση στην τιμή της YMRS ($r^2=0,68$). Τα βέλη στην εικόνα 3 δείχνουν τα εβδομαδιαία σημεία συμβολής του μέσου όρου γενικής τιμής στην κλίμακα YMRS και του μέσου όρου σε mg ημερησίως της εβδομαδιαίας ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού, αναπαριστώντας τη σταδιακή ύφεση των συμπτωμάτων με τη μεταβολή προς τα δεξιά και κάτω στην εικόνα συγκριτικά από την 1η στην 4η εβδομάδα νοσηλείας. Όπως προαναφέρθηκε, στο 76% των ασθενών η ύφεση στα μανιακά συμπτώματα συνεχίστηκε από την 3η-4η εβδομάδα έως και στην 6η ή 7η εβδομάδα νοσηλείας (εικόνα 1), με μέσο όρο γενικής τιμής 28,44 στην κλίμακα YMRS την 5η εβδομάδα ($P<0,001$), 24,8 και 23,3 την 6η και 7η εβδομάδα νοσηλείας, αντίστοιχα, χωρίς να χρειαστεί η περαιτέρω αύξηση στην αντιψυχωσική αγωγή από τα 9,3 στα 9,6 mg ημερησίως. Αντιθέτως, η δόση ισοδυναμίας μειώθηκε στα 6,4 mg ημερησίως την 7η εβδομάδα (ισοδύ-

ναμη αντιψυχωσική δόση συντήρησης). Στην εικόνα 4 αναπαρίσταται συνολικά για όλους τους ασθενείς –και ειδικά για το 76% των ασθενών με ύφεση στα συμπτώματα μανίας και το 24% αυτών με απουσία κλινικά σημαντικής βελτίωσης (βλ. άνω δεξιό τεταρτημόριο στην εικόνα 4)– η συσχέτιση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας (με μέσο όρο στην YMRS, αριστερός κάθετος άξονας) και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού (δεξιός κάθετος άξονας) ανά εβδομάδα νοσηλείας (οριζόντιος άξονας). Η στατιστικά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα μανίας στο 76% των ασθενών σε σχέση με εκείνη του 24% των ασθενών, παρίσταται στη συγκριτική μεταβολή τους από τα «επίπεδα βάσης» της πρώτης εβδομάδας, όπως φαίνεται στην εικόνα 5, με την ομάδα του 24% των ασθενών να μην παρουσιάζει σημαντική βελτίωση ήδη από την 3η εβδομάδα και μετά, ακολουθώντας μια στάσιμη πορεία (επίπεδη γραμμή ανταπόκρισης ασυνάρτητη με τον άξονα των X), σε σύγκριση με τη γραμμική μείωση βαρύτητας της μανιακής συμπτωματολογίας του 76% των ασθενών, όπως φαίνεται στην εικόνα 5 ή στην εικόνα 1.

Η απουσία ανταπόκρισης του 24% των ασθενών στις μεσαίες δόσεις (7 έως \approx 9 mg) ισοδύναμης αντιψυχωσικής δόσης οδήγησε είτε στην αύξηση της δόσης από 9,3 έως \approx 13 mg ημερησίως (εικόνα 4), αντίστοιχα από την 4η έως την 8η εβδομάδα νοσηλείας, είτε στην ενίσχυση ή αλλαγή των σχημάτων αντιψυχωσικής αγωγής με σταθεροποιητές της διάθεσης. Εντούτοις, πέραν μιας ελαφράς ύφεσης των συμπτωμάτων ($P>0,05$),



Εικόνα 4. Συσχέτιση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας (σε τιμές YMRS) και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού (σε mg ημερησίως) ανά εβδομάδα νοσηλείας (N=42). Τα βέλη δείχνουν το σημείο έναρξης βελτίωσης των μανιακών συμπτωμάτων, περίπου κατά την 3η εβδομάδα και στα 9,3 mg/ημέρα ισοδύναμης δόσης ρισπεριδόνης αντιψυχωσικής αγωγής.



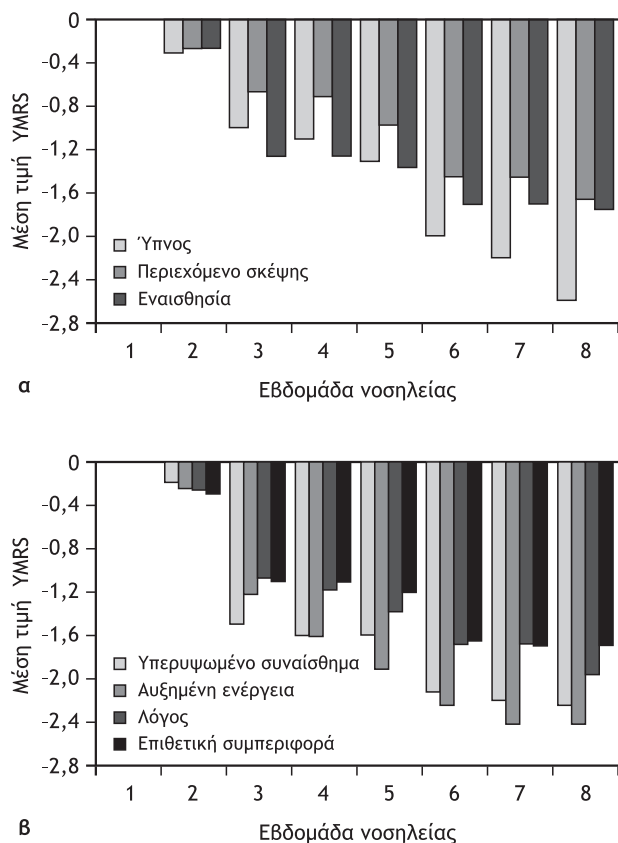
Εικόνα 5. Μεταβολή στα συμπτώματα μανίας από τα επίπεδα βάσης (πρώτης εβδομάδας νοσηλείας) για το 76% και 24% των ασθενών.

δεν επέδρασε ούτε στατιστικά ούτε κλινικά στην ύφεση των σημείων μανιακής συμπτωματολογίας. Στην ανθεκτικότητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς στην αντιψυχωσική αγωγή του 24% των ασθενών (n=10) συνετέλεσαν τρεις παράγοντες: (α) Η βαρύτητα της διαταραχής *per se*, καθώς 8 ασθενείς παρουσίαζαν σημαντική βαρύτητα μανιακών συμπτωμάτων (με μέσο όρο γενικής τιμής 44,3 στην κλίμακα YMRS, $SE\pm 3,7$). (β) Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε κατά μέσο όρο 3,8 ($SE\pm 1,12$) νοσηλείες το τελευταίο έτος, ανήκοντας στην κατηγορία της ΔΔΙ με ταχεία εναλλαγή φάσεων.^{16,17} (γ) Ο τρίτος παράγοντας σχετίζεται με την ύπαρξη διαταραχής στον άξονα II. Συγκεκριμένα, 4 ασθενείς διαγνώστηκαν με αγχώδη διαταραχή και κρίσεις πανικού, 3 με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή και 3 με μεταιχμιακή διαταραχή (από τους οποίους, μία ασθενής οδηγήθηκε σε απόπειρα αυτοκαταστροφής).

Η στατιστική επεξεργασία στη μεταβολή ειδικών συμπτωμάτων της μανίας, που αντανακλώνται και στην κλίμακα YMRS, παρουσιάζεται στην εικόνα 6. Η μεγαλύτερη κλινική και στατιστική βελτίωση ($P<0,001$), ήδη από την 3η εβδομάδα, παρατηρήθηκε στο υπερυψωμένο συναίσθημα και στην αυξημένη ενέργεια από τα θετικά μανιακά συμπτώματα, καθώς και στην ανάγκη για ύπνο και στη διαταραχή σκέψης και ομιλίας από τα αρνητικά, ενώ η ευερεθιστότητα και η λογόρροια ακολουθούσαν με στατιστικά σημαντική βελτίωση ($P<0,01$).

Συζήτηση

Η αύξηση της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στα 9,3 mg ($SD\pm 1,3$) και χρονικά περίπου την 3η εβδο-



Εικόνα 6. (α) Μεταβολή των αρνητικών συμπτωμάτων της μανίας και του περιεχομένου της σκέψης από τα επίπεδα βάσης (1η εβδομάδα νοσηλείας). (β) Αντίστοιχη μεταβολή των θετικών συμπτωμάτων.

μάδα νοσηλείας, θέτει διαγνωστικά κατά προσέγγιση το σημείο έναρξης βελτίωσης της μανιακής συμπτωματολογίας με σταδιακή (στατιστικά σημαντική) μείωση στην τιμή της YMRS ($r^2=0,68$). Οι Bowden, Brugger & Swann¹⁸ έδειξαν ότι υπάρχει καταστολή του μανιακού επεισοδίου μετά από χορήγηση λιθίου ή βαλπροϊκού (σε σύγκριση με την ομάδα «εικονικού φαρμάκου») από την 3η εβδομάδα νοσηλείας. Συναφείς είναι και οι αναφορές από δεδομένα πρόσφατων μελετών για την επίδραση των άτυπων αντιψυχωσικών στην υποχώρηση της μανιακής συμπτωματολογίας, με μέσο όρο δόσης 6–10 mg ρισπεριδόνης,¹⁹ ≥ 18 –20 mg ολανζαπίνης,¹⁹ 680–800 mg κουετιαπίνης^{20,21} και 140–160 mg ζιπρασιδόνης.

Επί του συνόλου των ασθενών, η ύφεση στις εκδηλώσεις μανιακής συμπτωματολογίας, δηλαδή η μείωση της βαρύτητας από μέτρια/σημαντική την 1η εβδομάδα νοσηλείας σε ελαφρά την 4η εβδομάδα, παρατη-

ρήθηκε από την 3η–4η εβδομάδα νοσηλείας (χρονικό σημείο βελτίωσης της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς) και μετά. Εξαιρέση αποτέλεσε ένα 24% των ασθενών, όπου η υποχώρηση των συμπτωμάτων δεν επήλθε κατά την 4η–5η εβδομάδα, αλλά ούτε και μέχρι την τελευταία (8η) εβδομάδα αξιολόγησης, μολοντί αυξήθηκε η δόση του αντιψυχωσικού ή δοκιμάστηκαν σχήματα συνδυασμού με σταθεροποιητές της διάθεσης. Στους ασθενείς αυτούς βρέθηκε υψηλή συσχέτιση ανθεκτικότητας συμπτωμάτων,²² βαρύτητας διαταραχής, αριθμού νοσηλείων (υποτροπών), ταχείας εναλλαγής φάσεων και διαταραχής στον άξονα II.³ Από άλλες έρευνες έχει ήδη αναφερθεί η υψηλή συσχέτιση μεταξύ διπολικής διαταραχής και διαταραχών προσωπικότητας, με τη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας (ΜΔΠ) να παρουσιάζει μια ιδιαίτερη σύνδεση με τη διπολική διαταραχή ως προς τα χαρακτηριστικά έναρξης αλλά και πορείας της διαταραχής.¹ Πιθανά, η συννοσηρότητα της διπολικής διαταραχής στον άξονα I με την ύπαρξη διαταραχών στον άξονα II μπορεί να εξηγήει την ανθεκτικότητα του 24% των ασθενών της μελέτης μας αναφορικά με τη μετατόπιση του χρονικού σημείου ύφεσης πέραν της 8ης εβδομάδας θεραπείας. Συγκεκριμένα, 4 ασθενείς διαγνώστηκαν με αγχώδη διαταραχή και κρίσεις πανικού, 3 με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή και 3 με μεταιχμιακή διαταραχή (από τους οποίους, μία ασθενής οδηγήθηκε σε απόπειρα αυτοκαταστροφής). Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αντίστοιχα της μελέτης των Brieger et al,²³ οι οποίοι αναφέρουν ότι η συννοσηρότητα ΜΔΠ και ΔΔ-I εμφανίζεται με υψηλά ποσοστά βαρύτητας στις εκδηλώσεις μανίας διπολικών ασθενών, όπως της επιθετικότητας και της παρορμητικής συμπεριφοράς, σε σχέση με διπολικούς ασθενείς χωρίς ΜΔΠ. Πέραν της συσχέτισης διαταραχών προσωπικότητας στον άξονα II και της ΔΔ-I αναφορικά με την κλινική πορεία του ασθενούς και τη συμμόρφωση ή μη στη θεραπεία, ελέγξαμε αν η παρουσία του υποστηρικτικού ή μη περιβάλλοντος συνεπιδρά στη βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθενών. Από την ανάλυση συνδιακύμανσης (MANCOVA) πολλαπλών παραγόντων βρέθηκε ότι το περιβάλλον δεν επιδρά στην κλινική βελτίωση ή μη του διπολικού ασθενούς, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν συνεπιδρά στη συμμόρφωση ή μη του ασθενούς. Από τα στοιχεία της μελέτης μας βρέθηκε ότι σημαντικοί παράγοντες που επιδρούν στην υποχώρηση ή μη των συμπτωμάτων μανίας είναι η βαρύτητα της διαταραχής ($P<0,001$), ο αριθμός εισαγωγών νοσηλείας-υποτροπών ($P<0,01$),² η ταχεία εναλλαγή φάσεων ($P<0,01$)¹⁷ και η διαταραχή στον άξονα II ($P<0,001$),²⁴ όχι όμως και ο παράγοντας φύλου ($P>0,23$).

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας συζητούνται με αναφορά στην κλινική πράξη για το χρονικό σημείο έναρξης της ύφεσης των μανιακών συμπτωμάτων, που παρατηρήθηκε από την 3η εβδομάδα θεραπείας με αντιψυχωσική αγωγή με ισοδυναμία δόσης ρισπεριδόνης περίπου τα 9 mg ημερησίως ως δραστική δόση και περίπου τα 6 mg ως δόση συντήρησης από την 6η εβδομάδα. Τα ευρήματά μας έρχονται σε συμφωνία με αναφορές της βιβλιογραφίας για τη δράση της αντιψυχωσικής αγωγής στη μανία, προφανώς όμως η συνδυασμένη θεραπεία με ένα τουλάχιστον αντιψυχωσικό φάρμακο συνοδευόμενο από ένα σταθεροποιητή της διάθεσης με ένδειξη τη ΔΔ-Ι καθίσταται πιο αποτελεσματική. Η ανάγκη για συνδυασμό αντιψυχωσικού και σταθεροποιητών της διάθεσης φαίνεται πιο επιτακτική, σύμφωνα με αναφορές των Sachs¹⁴ και Bowden,¹⁵ σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που χαρακτηρίζονται ως «δύσκολοι» λόγω της συνύπαρξης με τη μανία διαφόρων παραγόντων, όπως της ανθεκτικότητας των μανιακών συμπτωμάτων,²² της βαρύτητας της δι-

αταραχής, της ταχείας εναλλαγής φάσεων και της διαταραχής στον άξονα ΙΙ.³ Ο κλινικός της ψυχικής υγείας που καλείται να αντιμετωπίσει το διπολικό ασθενή θα πρέπει: (α) αρχικά να διασαφηνίσει διαγνωστικά την ύπαρξη ή μη και τη βαρύτητα των γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων, θετικών και αρνητικών, και (β) να αξιολογήσει τη συνύπαρξη ή μη, με τη διπολική διαταραχή, χαρακτηριστικών στον άξονα ΙΙ, τη βαρύτητα και τη χρονιότητα της νόσου και να αποφασίσει για το βέλτιστο θεραπευτικό και δοσολογικό σχήμα. Στην προσπάθειά του αυτή θα μπορούσε πιθανά να έχει ως κλινικό οδηγό τα αποτελέσματα της μελέτης μας, σύμφωνα με τα οποία η έναρξη ύφεσης των μανιακών συμπτωμάτων χρονοθετείται στην 3η εβδομάδα μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, η δραστική δόση αντιψυχωσικής αγωγής ανέρχεται περίπου στα 9 mg ισοδύναμης δόσης ρισπεριδόνης ημερησίως και η δόση συντήρησης στα 6 mg, με έναρξη από την 6η εβδομάδα.

Evaluation of remission of manic symptoms after treatment with antipsychotics

M. Georgiades, D. Katsiamanis, D. Grigoriadis, J. Stathakis

Psychiatric Clinic, Adults' Section, "G. Papanikolaou" General Hospital, Exohi, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2007, 18:59–66

We investigated the progress of patients hospitalized with bipolar disorder I (BP-I) at onset in manic episode, who were treated with antipsychotic drugs. The aims of the study were to estimate the time point shift where the patients show an improvement of manic symptoms and its behaviour characteristics, in relevance to the administered equivalent daily doses of antipsychotic drugs. The equivalent dose between antipsychotic drugs was converted with reference to risperidone. 42 manic patients (males=13, mean age=41.6 years) with BP-I were treated daily with conventional and atypical antipsychotics, and evaluated in severity of manic symptoms and their cognitive and behavioural characteristics using Young' Mania Rating Scale. Evaluation of manic symptoms was taking place weekly during hospitalisation in Psychiatric Adult Section Clinic of General Hospital. Manic symptomatology showed a statistical decrease ($P<0.001$) from baseline to the fourth (and lasted up to the eighth) week of hospitalisation in the 76% of patients, with this decrement to reflect the decline of mean total score in YMRS from 39.3 to 29 and to 23.3, respectively. Increasing the mean equivalent antipsychotic dose to 9.3 mg daily ($SD\pm 1.3$) there was a decrement in manic symptomatology with change to occur at about third week of treatment. We discuss the findings either with reference to the point of remission of manic symptoms

Key words: Bipolar disorder I, manic symptomatology, Young Mania Rating Scale, dose equivalent of antipsychotic drugs, time of remission period.

Βιβλιογραφία

1. Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997, 27:1079–1089
2. Sachs GS. Unmet clinical needs in bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003, 23(3 Suppl 1):S2–S8
3. Goodwin G, Sachs G. *Fast facts in bipolar disorder*. Oxford, UK, Health Press, 2004
4. Tohen M, Baker RN, Altshuler LL et al. Olanzapine vs divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1011–1017
5. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:841–849
6. Sachs GS et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1146–1154
7. Sachs GS, Ghaem SN. Risperidone vs placebo (combined with lithium or valproate) in acute mania. *Acta Neuropsychiatr* 2000, 12:169
8. Dunayevich E, Strakowski SM. Quetiapine for treatment-resistant mania. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1341
9. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003, 17:149–173
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994
11. Lam D, Watkins E, Hayward P et al. A randomised controlled study of cognitive therapy of relapse prevention for bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1215–1252
12. Expert Consensus Guideline Series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003, 64(Suppl 12):59
13. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilisers combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1988, 155:12–21
14. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004, 6:213–223
15. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 2004, 79:S9–S14
16. Angst J. Modern management of mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S104
17. Vieta E, Gasto C, Colom F et al. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 18:172–174
18. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994, 271:918–924
19. Vieta E. Atypical antipsychotics: options for the treatment of bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S97
20. Vieta E, Goldberg J, Mullen J. Effective dose of quetiapine in the treatment of bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S329
21. Baldassano CF et al. Quetiapine in the treatment of depressive symptoms in bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S328
22. Σταμούλη Σ, Τρίκκας Γ, Ραμπαβίλας ΑΔ. Η αντιμετώπιση ειδικών μορφών της διπολικής διαταραχής. *Ψυχιατρική* 2004, 15(Παράρτημα 1):60
23. Brieger P, Ehrh U, Marneros A. Frequency of comorbid personality disorder in bipolar and unipolar affective disorder. *Compr Psychiatry* 2003, 44:28–33
24. Cassidy F, Forest K, Murry E et al. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 55:27–32

Αλληλογραφία: Μ. Γεωργιάδης, Ψυχιατρικό Τμήμα Ενηλίκων, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου» 57 010, Εξοχή Θεσσαλονίκη

Ερευνητική εργασία Research article

Ο ρόλος των σεροτονινεργικών 2C υποδοχέων στη νευροβιολογία και στη θεραπεία των διαταραχών πρόσληψης τροφής

Σ. Αντωνάτος

Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ψυχιατρική 2007, 18:67–77

Το σεροτονινεργικό σύστημα του εγκεφάλου επηρεάζει σημαντικά την όρεξη. Για το λόγο αυτόν, έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας και της βουλιμίας, συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν ασθενείς με διαταραχές πρόσληψης τροφής. Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διαιτητικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας. Η σεροτονίνη (5-HT) οδηγεί σε υποφαγία, συντηρεί την πρόσληψη των πρωτεϊνών και μειώνει την κατανάλωση των υδατανθράκων. Ωστόσο, παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος των διαφόρων υποτύπων υποδοχέων της 5-HT στον κορεσμό, καθώς και στην επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακες, λίπος ή πρωτεΐνες. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και 5-HT_{2C} υποδοχέων στην πρόσληψη και επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες, αλλά με σταθερή περιεκτικότητα σε λίπος. Χρησιμοποιήθηκαν 20 ομάδες αρσενικών επιμύων γένους Wistar, που έλαβαν φυσιολογικό ορό, βουσπιρόνη, μεσουλεργίνη, *m*-CPP, συνδυασμούς των 3 ουσιών και απομορφίνη. Τα πειραματόζωα ελάμβαναν ισοθερμικής αξίας τροφή εμπλουτισμένη σε υδατάνθρακες (TEΥ) ή πρωτεΐνες (TEΠ), αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε το πειραματικό μοντέλο κυκλικής στέρησης τροφής. Η μεσουλεργίνη οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής με διπλό τρόπο δράσης: αφενός αυξάνει την TEΠ όπως ακριβώς η απομορφίνη, ένας καθαρά ντοπαμινεργικός αγωνιστής, και αφετέρου αυξάνει την TEΥ ως ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων. Η βουσπιρόνη, μέσω δράσης στους 5-HT_{1A} υποδοχείς, επηρεάζει έμμεσα την πρόσληψη και επιλογή τροφής. Ο αποκλεισμός των 5-HT_{2C} παρά η αναστολή απελευθέρωσης 5-HT μέσω των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων είναι η σημαντικότερη συνθήκη για την αύξηση της πρόσληψης των υδατανθράκων. Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι 5-HT_{2C} υποδοχείς διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο στις ανορεξιογόνες ιδιότητες της 5-HT. Τα ευρήματα αυτά διευρύνουν το πεδίο κατανόησής μας στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και συμβάλλουν στο σχεδιασμό πειραματικών μελετών που αφορούν σε νέα φάρμακα εναντίον της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας, ειδικά στις ουσίες εκείνες με 5-HT_{2C} αγωνιστικές ιδιότητες.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαταραχές πρόσληψης τροφής, σεροτονινεργικό σύστημα, 5-HT_{2C} υποδοχείς, ισοθερμικές δίαιτες, πρωτεΐνη, υδατάνθρακες, κυκλική στέρηση τροφής, Wistar επίμυες, βουσπιρόνη, μεσουλεργίνη, *m*-CPP, απομορφίνη.

Εισαγωγή

Στις διαταραχές πρόσληψης τροφής (ΔΠΤ) περιλαμβάνονται, με διακριτή συμπτωματολογία, η ψυχογενής ανορεξία, η ψυχογενής βουλιμία και η διαταραχή υπερφαγίας, αλλά και η παχυσαρκία.¹ Η βιολογική ευαλωτότητα που χαρακτηρίζει τις διαταραχές αυτές αφορά, εκτός των άλλων παραμέτρων, και σε δυσλειτουργία των νευρομεταβιαστικών συστημάτων της σεροτονίνης (5-HT), της ντοπαμίνης (DA) και της νορεπινεφρίνης (NE), τα οποία ρυθμίζουν τη διατροφική συμπεριφορά.² Πλήθος από σχετικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι και τα τρία προαναφερθέντα συστήματα των νευρομεταβιαστών φαίνεται να δυσλειτουργούν σε ασθενείς με ΔΠΤ, ιδίως αυτό της σεροτονίνης.³⁻⁵ Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο μειώνουν την επιθυμία πρόσληψης τροφής, ενώ η συμπεριφορά υπερφαγίας αποδίδεται σε διαταραχή της λειτουργίας της σεροτονίνης.¹ Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), στους οποίους ασθενείς με ΔΠΤ ανταποκρίνονται σε άλλοτε άλλο βαθμό, ενισχύει την άποψη περί δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος του εγκεφάλου στους εν λόγω ασθενείς.²

Πρόσφατα δεδομένα σε μοριακούς και γενετικούς μηχανισμούς που αναφέρονται στη ρύθμιση της όρεξης και του σωματικού βάρους συγκλίνουν στην άποψη ότι η τελική ολοκλήρωση της πρόσληψης τροφής, οι διατροφικές προτιμήσεις, καθώς και η διατήρηση του σωματικού βάρους σε επιτρεπτά όρια, εξασφαλίζονται μέσω μιας λεπτής ισορροπίας στη συγκέντρωση πολυάριθμων πεπτιδίων και νευροπεπτιδίων, που αλληλεπιδρούν με μονοαμίνες σε περιοχές του υποθαλάμου.⁶⁻⁸ Μεταξύ των μονοαμινών αυτών περιλαμβάνεται και η σεροτονίνη, η οποία ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην όρεξη και έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας.^{4,5} Πιο συγκεκριμένα, κλινικές και προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χορήγηση εκλεκτικών παραγόντων απελευθέρωσης και αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), όπως η φενφλουραμίνη (fenfluramine), η φλουοξετίνη (fluoxetine) και η σερτραλίνη (sertraline), επιφέρουν μείωση στην πρόσληψη της τροφής και στο σωματικό βάρος.⁹⁻¹² Αντιθέτως, οι σεροτονινεργικοί ανταγωνιστές ευοδώνουν την πρόσληψη της τροφής.^{13,14}

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και οι λαίμαργες απαιτήσεις για κατανάλωση υδατανθράκων ή εύλη-

πτης γενικότερα τροφής παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς.^{1,2} Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διατροφικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας.³ Η σεροτονίνη, στο πλαίσιο της υποφαγίας που προκαλεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι επηρεάζει και τις διατροφικές προτιμήσεις, πρωτίστως των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων.^{3,4} Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά ανάλογα, όπως η φενφλουραμίνη και η φλουοξετίνη, οδηγούν στη μείωση της πρόσληψης θερμίδων, η οποία οφείλεται στη μικρότερη πρόσληψη και κατανάλωση υδατανθράκων, ενώ η πρόσληψη πρωτεΐνης παραμένει σχετικά σταθερή.¹⁵⁻¹⁹ Σημειώνεται πως η σεροτονινεργικού τύπου δράση αυτή, δηλαδή η συντήρηση της πρόσληψης πρωτεϊνών και η ελάττωση της πρόσληψης υδατανθράκων, είναι εμφανέστερη σε πειραματόζωα που υπόκεινται σε στέρηση τροφής (deprived) παρά σε ελεύθερα τρεφόμενα (free feeding).^{3,4,19}

Η μελέτη του σεροτονινεργικού συστήματος είναι εξαιρετικά δύσκολη εξαιτίας της πολλαπλότητας και ετερογένειας των υποδοχέων της 5-HT, καθώς και της έλλειψης απόλυτα εξειδικευμένων αγωνιστών και ανταγωνιστών τους.^{11,14} Από τους 14 σεροτονινεργικούς υποδοχείς που έχουν μέχρι σήμερα ταυτοποιηθεί, οι 5-HT_{1B} και 5-HT_{2C} υποδοχείς εμφανίζεται να συνδέονται με τη διαδικασία κορεσμού, ενώ η διέγερση των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων αυξάνει την πρόσληψη της τροφής.^{3,14,20-25} Ωστόσο, παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος τόσο αυτών όσο και άλλων υποτύπων της 5-HT στον κορεσμό καθώς και στην επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακες, λίπος ή πρωτεΐνες.^{3,25} Τα στοιχεία που διαθέτουμε μέχρι σήμερα και που προέρχονται από πειραματικά μοντέλα επιλογής τροφής είναι ιδιαίτερα αντιφατικά, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους.^{3,4}

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και η διαφοροποίηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και 5-HT_{2C} υποδοχέων τόσο στην πρόσληψη όσο και στην επιλογή της τροφής, από δύο ισοθερμιακής αξίας δίαιτες εμπλουτισμένες σε πρωτεΐνες ή σε υδατάνθρακες, αντίστοιχα. Χορηγήθηκε η βουσπιρόνη (buspirone), που δρα ως αγωνιστής στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς και διεγείρει την πρόσληψη της τροφής μέσω της αναστολής της σεροτονινεργικής δραστηριότητας στους πυρήνες της ραφής στο μεσεγκέφαλο.^{14,15,26-28} Επίσης, χορηγήθηκε η μεσουλεργίνη (mesulergine), η οποία αποτελεί ισχυρό αλλά μη εκλεκτικό ανταγωνιστή των 5-HT_{2C} υποδοχέων, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει και τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης, και η οποία έχει βρεθεί ότι επάγει την πρόσληψη της τροφής στα πειραματόζωα.^{14,29-31} Τέλος,

χορηγήθηκε το *m*-CPP (*m*-Chlorophenylpiperazine), ένας μη εκλεκτικός 5-HT_{2C/1B} αγωνιστής, που εμφανίζει τουλάχιστον δεκαπλάσια εκλεκτικότητα σύνδεσης για τους 5-HT_{2C} υποδοχείς σε σχέση με τους 5-HT_{1B} και έχει βρεθεί ότι ελαττώνει την πρόσληψη τροφής.^{20,32–34} Συνοπτικά, με τη χρήση των ανωτέρω φαρμακευτικών ουσιών ή και των συνδυασμών τους ο πειραματικός σχεδιασμός απέβλεπε στα εξής: Διεγείροντας τους δύο υπότυπους των σεροτονινεργικών υποδοχέων 1A και 2C, μόνους ή σε συνδυασμό (βουσπιρόνη, *m*-CPP), ή αποκλείοντας τον υποδοχέα 2C (μεσουλεργίνη) μόνο του ή σε συνδυασμό με τη διέγερση του 1A ή του 2C, αντίστοιχα (βουσπιρόνη ή *m*-CPP), να μπορούμε να αποδώσουμε στον εκάστοτε υπό θεώρηση υποδοχέα κάθε μεταβολή που συμβαίνει στη διαιτητική συμπεριφορά των πειραματόζωνων. Τέλος, κρίθηκε αναγκαία, λόγω του διπλού τρόπου δράσης της μεσουλεργίνης, η χορήγηση και ενός αμιγούς ντοπαμινεργικού αγωνιστή, της απομορφίνης (apomorphine), προκειμένου να μελετήσουμε τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του σεροτονινεργικού με το ντοπαμινεργικό σύστημα στη συμπεριφορά πρόσληψης και επιλογής του είδους της τροφής. Η απομορφίνη διαθέτει γνωστή υποφαγική δράση.^{35,36}

Υλικό και μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί επίμυες γένους Wistar, μέσης ηλικίας 2 μηνών και σωματικού βάρους 230±5 g, που κατανεμήθηκαν σε 20 ομάδες (8 ζώα/ομάδα). Τα ζώα παρέμεναν σε ατομικούς κλωβούς και ελάμβαναν από δύο τροφεία (A, B) ισοθερμιδικής αξίας τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ) ή υδατάνθρακες (ΤΕΥ), αντίστοιχα, αλλά με σταθερή αναλογία λίπους. Οι δύο δίαιτες παρασκευάστηκαν στο εργαστήριό μας,^{37,38} τα δε ακριβή ποσοστά των συστατικών τους παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Εφαρμόστηκε το μοντέλο κυκλικής στέρησης τροφής, που συνίσταται σε εναλλαγή περιόδων σύντομης στέρησης τροφής (16 ώρες) και ελεύθερης διατροφής (32 ώρες).³⁹ Το μοντέλο αυτό εκτιμήθηκε ως το πλέον δόκιμο για την παρούσα εργασία. Πριν από τη διεξαγωγή του πειράματος, τα ζώα εγκλιματίστηκαν σε 3 πλήρεις περιόδους στέρησης και επανασίτισης. Τα τροφεία εναλλάσσονταν καθημερινά, προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη επιλογής τροφής με βάση τη θέση τους.

Όλες οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά (ip) την ίδια πάντα ώρα το πρωί (9:00 και 9:30 π.μ., αντίστοιχα) στις ακόλουθες εφάπαξ δόσεις:

Πίνακας 1. Η % αναλογία των συστατικών στην ισοθερμιδική αξία τροφή, εμπλουτισμένη είτε σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ) είτε σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ).

Τροφείο Α (ΤΕΠ)	Τροφείο Β (ΤΕΥ)
Καζεΐνη 80%	Καζεΐνη 0%
D-γλυκόζη 4,65%	D-γλυκόζη 44,65%
Άμυλο 4,65%	Άμυλο 44,65%
Μίγμα αλάτων 5%	Μίγμα αλάτων 5%
Αραβοσιτέλειο 5%	Αραβοσιτέλειο 5%
Μίγμα βιταμινών 0,5%	Μίγμα βιταμινών 0,5%

- Φυσιολογικός ορός (μάρτυρες)
- Υδροχλωρική βουσπιρόνη (0,05–0,1–2,0–4,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό
- Υδροχλωρική μεσουλεργίνη (1,0–3,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό
- *m*-CPP [*m*-Chlorophenylpiperazine] (5,0–10,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό
- Συνδυασμοί μεσουλεργίνης (1,0–3,0 mg/kg) με βουσπιρόνη (0,05–0,1–2,0–4,0 mg/kg)
- Συνδυασμοί βουσπιρόνης (0,05–0,1–2,0–4,0 mg/kg) με *m*-CPP (5,0–10,0 mg/kg)
- Συνδυασμοί μεσουλεργίνης (1,0–3,0 mg/kg) με *m*-CPP (5,0–10,0 mg/kg)
- Υδροχλωρική απομορφίνη (1,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό.

Το δεύτερο φάρμακο ή ο φυσιολογικός ορός δίνονταν 30 min μετά την πρώτη ένεση. Συνολικά, μελετήθηκαν 20 ομάδες πειραματοζώνων. Την τελευταία ημέρα του πειράματος χορηγούνταν οι υπό μελέτη ουσίες ή το έκδοχο (μάρτυρες) και μετά την πάροδο 4 ωρών γίνονταν η μέτρηση της προσλαμβανόμενης διαίτας (ΤΕΠ και ΤΕΥ, αντίστοιχα) και από τα δύο τροφεία Α και Β, καθώς και της ολικής προσλαμβανόμενης τροφής (ΟΠ). Η έναρξη του 4ώρου της μέτρησης γίνονταν 30 min μετά τη δεύτερη ένεση φαρμάκου ή φυσιολογικού ορού στα ζώα.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι (ΜΟ) και τυπικά σφάλματα (±SE). Στη στατιστική ανάλυση, οι αντίστοιχες συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια της ανάλυσης μεταβλητότητας ως προς δύο παραμέτρους (Two Way Analysis of Variance, MANOVA), όπου στους «πολλαπλούς ελέγχους διακύμανσης» (multiple range tests) για τον καθορισμό των ομοιογενών ομάδων σύγκρισης επιλέχθηκε η μέθοδος Tukey

HSD ως η πλέον επιφυλακτική, με επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο 0,05.

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

Η βουσπιρόνη, και στις τέσσερις δόσεις που χορηγήθηκε, διατήρησε την πρόσληψη ΤΕΠ στα επίπεδα των μαρτύρων [$F(4,35)=0,914$, $P<1,0$], ενώ αύξησε την προσλαμβανόμενη ΤΕΥ [$F(4,35)=3,237$, $P<0,002$], καθώς και την ΟΠ [$F(4,35)=4,146$, $P<0,001$] (εικόνα 1).

Αποτελέσματα της δράσης της μεσουλεργίνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

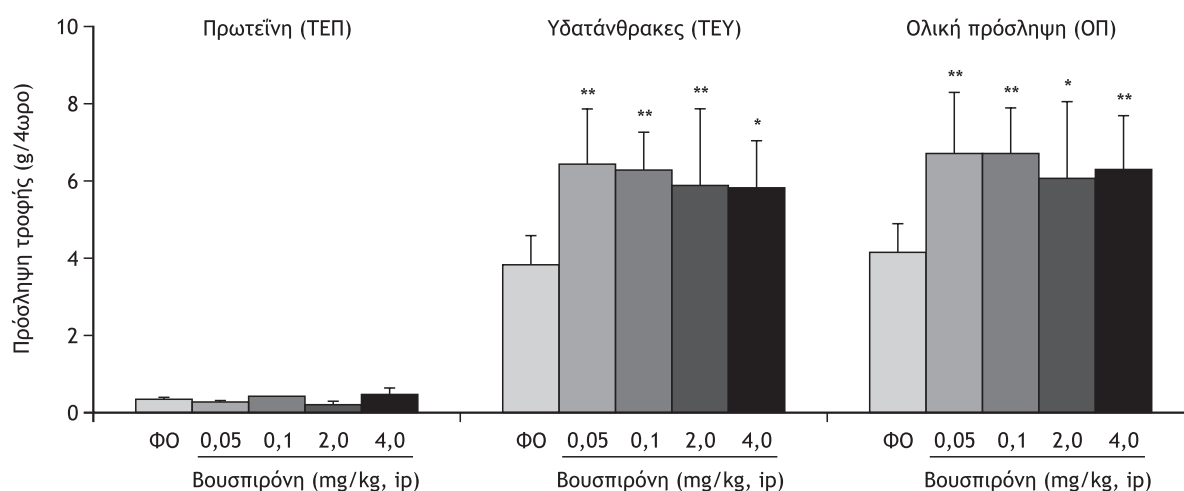
Με τη μεσουλεργίνη τα πειραματόζωα ανέπτυξαν υπερφαγία, με αύξηση της πρόσληψης τόσο της ΤΕΠ [$F(2,21)=7,909$, $P<0,0001$] όσο και της ΤΕΥ [$F(2,21)=2,530$, $P<0,009$], καθώς και της ΟΠ [$F(2,21)=5,588$, $P<0,0001$] (εικόνα 2).

Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

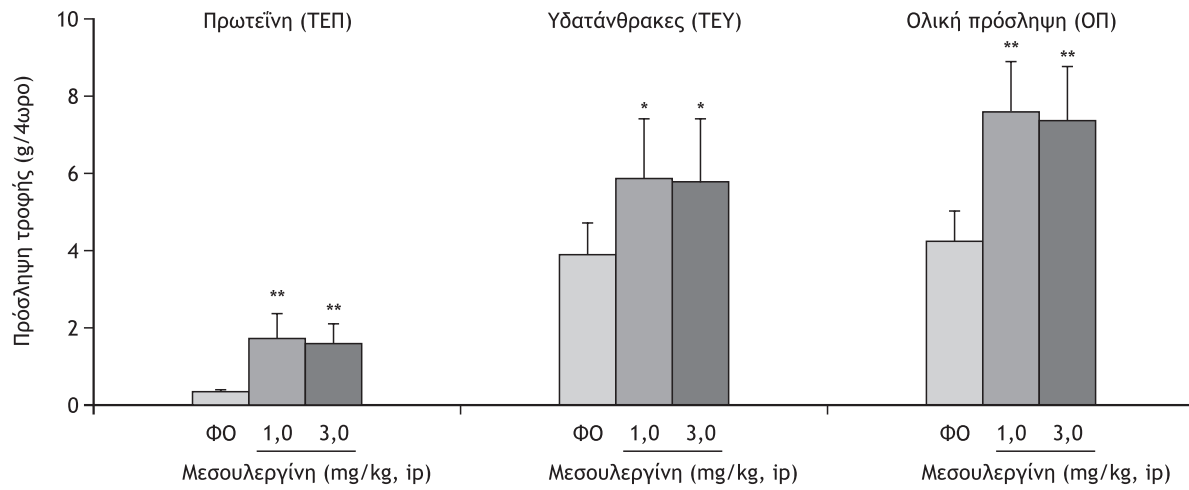
Το m-CPP συντήρησε την πρόσληψη της ΤΕΠ στα επίπεδα των μαρτύρων [$F(2,21)=0,950$, $P<1,0$] και μείωσε σημαντικά την πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(2,21)=3,904$, $P<0,0001$] καθώς και την ΟΠ [$F(2,21)=2,412$, $P<0,007$]. Παρατηρήθηκε ότι το m-CPP άσκησε την αναμενόμενη σεροτονινεργικού τύπου δράση του (εικόνα 3).

Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε μεσουλεργίνη

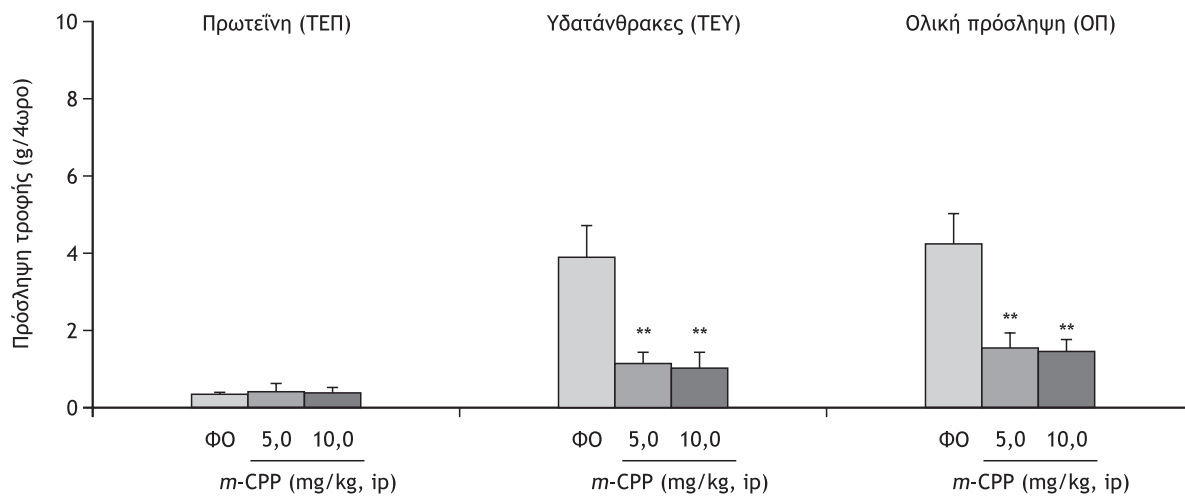
Στο συνδυασμό χορήγησης μεσουλεργίνης και βουσπιρόνης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της ΤΕΠ [$F(4,35)=9,869$, $P<0,0001$], στην πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(4,35)=13,871$, $P<0,0001$] και στην ΟΠ [$F(4,35)=20,091$, $P<0,0001$] (εικόνα 4). Σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες χορήγησης αμιγούς μεσουλεργίνης, στις ομάδες συνδυασμού των δύο ουσιών η βουσπιρόνη έτεινε να αναστρέψει τη δράση της μεσουλεργίνης όσον αφορά στην πρόσληψη της ΤΕΠ. Επίσης, στις



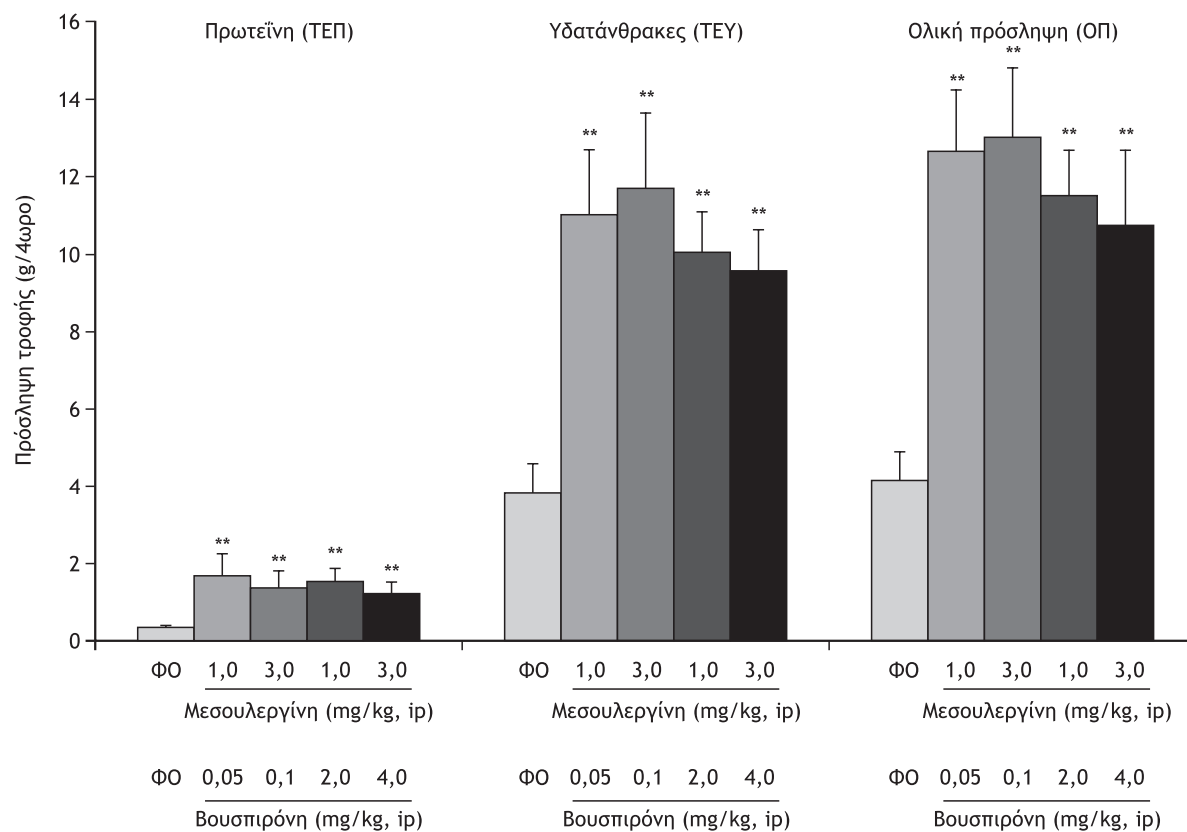
Εικόνα 1. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα ($\pm SE$) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $P<0,05$ και ** $P<0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 2. Αποτελέσματα της δράσης της μεσουλεργίνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $P < 0,05$ και ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 3. Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή του σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 4. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμους, στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά μεσουλεργίνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμους ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερισκοί υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου $**P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.

ομάδες συνδυασμού των δύο ουσιών η βουσπιρόνη εμφάνισε –ιδιαίτερα στις μικρές δόσεις– συνέργεια με τη μεσουλεργίνη όσον αφορά στην πρόσληψη της ΤΕΥ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες αμιγούς χορήγησης βουσπιρόνης ή μεσουλεργίνης.

Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε βουσπιρόνη

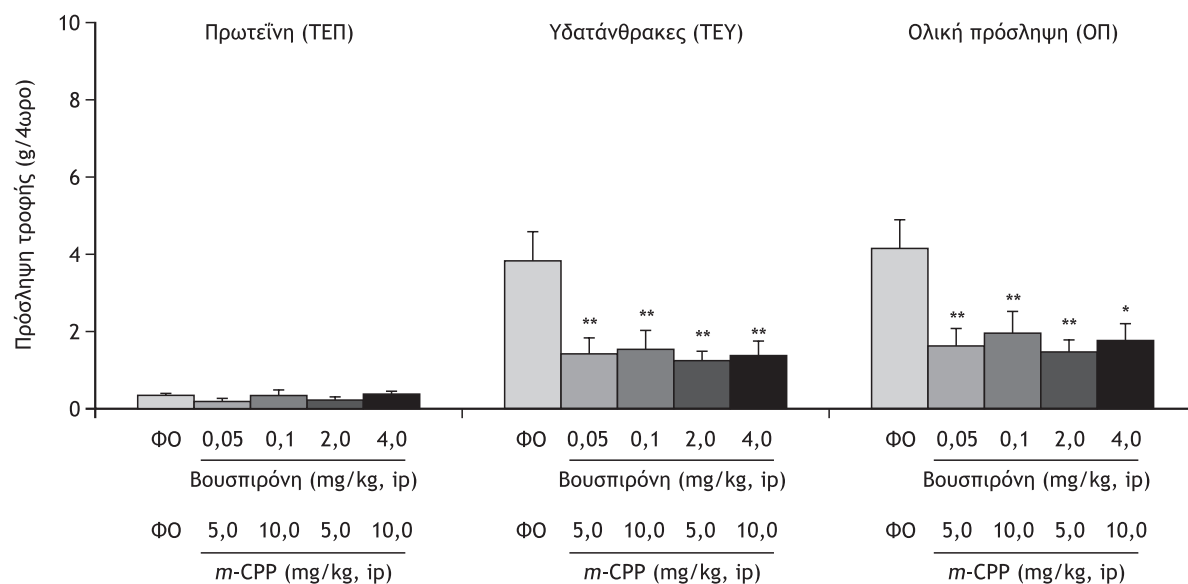
Στο συνδυασμό βουσπιρόνης και *m*-CPP η πρόσληψη της ΤΕΠ διατηρήθηκε στα επίπεδα της αντίστοιχης των μαρτύρων και της αμιγούς χορήγησης βουσπιρόνης [$F(4,35)=1,669$, $P < 1,0$], ενώ η δράση της βουσπιρόνης στην πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(4,35)=(4,35)=13,871$, $P < 0,0001$] και στην ΟΠ [$F(4,35)=14,091$, $P < 0,0001$] ανα-

στράφηκε από το *m*-CPP, με αποτέλεσμα την επικράτηση της δράσης του *m*-CPP (εικόνα 5).

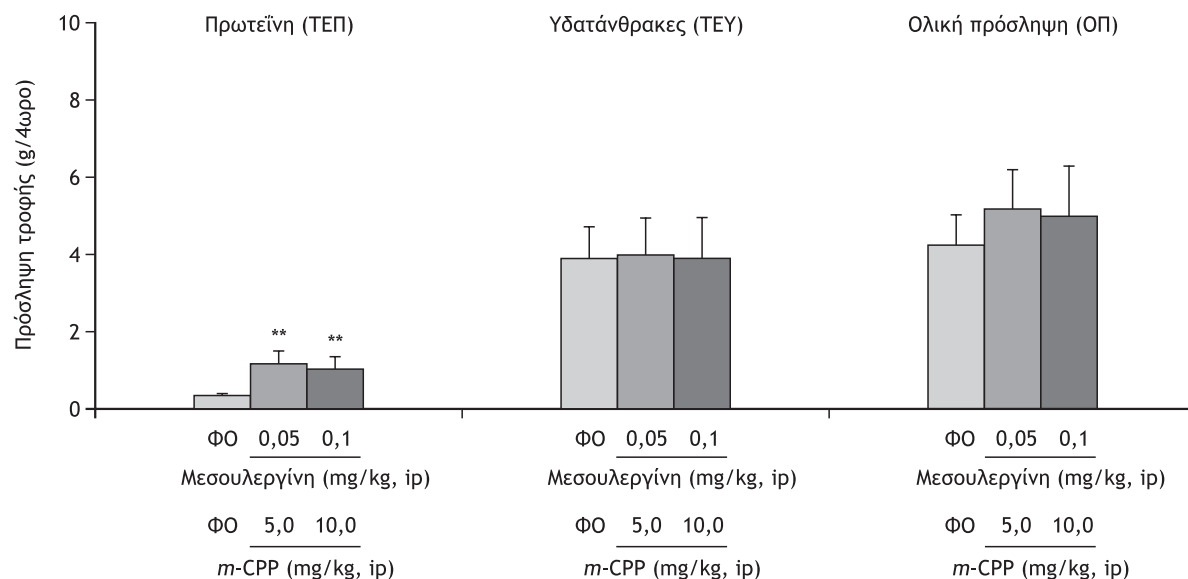
Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε μεσουλεργίνη

Στο συνδυασμό μεσουλεργίνης και *m*-CPP η πρόσληψη της ΤΕΠ αυξήθηκε σημαντικά [$F(2,21)=8,904$, $P < 0,0001$], ενώ η πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(2,21)=1,312$, $P < 1,0$] και η ΟΠ [$F(2,21)=1,794$, $P < 1,0$] παρέμειναν αμετάβλητες (εικόνα 6).

Παρατηρείται ότι, σε σύγκριση με τις ομάδες της αμιγούς χορήγησης *m*-CPP, η μεσουλεργίνη στις ομάδες συνδυασμού των δύο φαρμακευτικών ουσιών εμφανίζεται να αναστρέφει τη δράση του *m*-CPP στην πρόσληψη τόσο της ΤΕΠ όσο και της ΤΕΥ.



Εικόνα 5. Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή του σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά βουσπιρόνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $P < 0,05$ και ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. Φ0: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 6. Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή του σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά μεσουλεργίνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. Φ0: Φυσιολογικός ορός.

Αποτελέσματα της δράσης της απομορφίνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

Η απομορφίνη, μέσω της ντοπαμινεργικής της δράσης, προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της ΤΕΠ [F(1,14)=4,780, P<0,0001], ενώ η πρόσληψη της ΤΕΥ μειώθηκε [F(1,14)=0,838, P<1,0] και η ΟΠ παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητη [F(1,14)=0,943, P<1,0] σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (εικόνα 7). Παρατηρείται ότι, σε σύγκριση με τις ομάδες της αμιγούς χορήγησης μεσουλεργίνης, οι προσλαμβανόμενες ποσότητες πρωτεΐνης δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες της απομορφίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αυξημένη πρόσληψη της πρωτεΐνης που επιφέρει η μεσουλεργίνη πρέπει να σχετίζεται με την ντοπαμινεργική της δράση, ενώ η αυξημένη πρόσληψη των υδατανθράκων με την αντισεροτονινεργική της δράση, αφού η ντοπαμίνη μειώνει την ΤΕΥ.

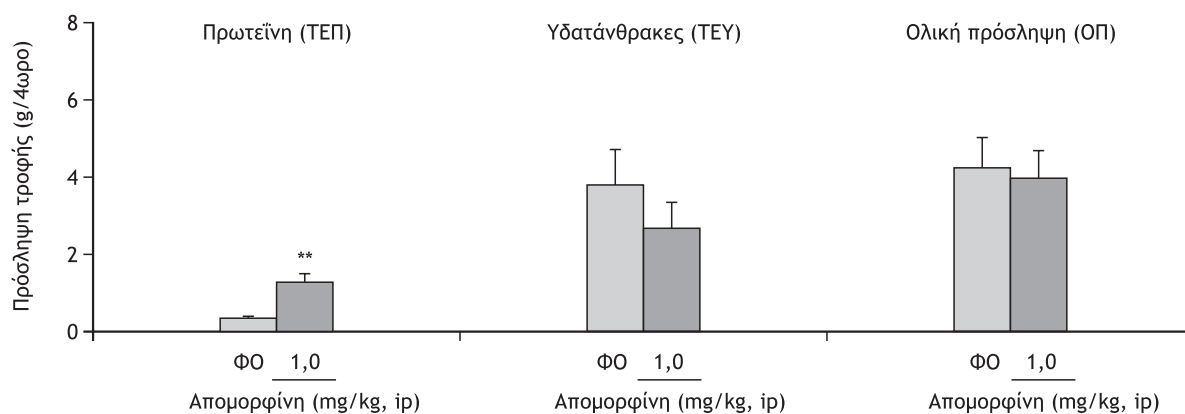
Η γενική παρατήρηση που εξάγεται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ότι η δράση που ασκούν τα φάρμακα αυτά στην ΟΠ είναι αποτέλεσμα της επίδρασής τους στην προσλαμβανόμενη ποσότητα της ΤΕΥ.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η μεσουλεργίνη οδηγεί σε σημαντική αύξηση της συνολικής πρόσληψης τροφής εξαιτίας της αύξησης τόσο στην πρόσληψη της πρωτεΐνης όσο και στην πρόσληψη των υδατανθράκων. Η υπερφαγική αυτή απάντηση και στις

δύο ισοθερμιακές αξίας δίαιτες δεν θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως απλή αντισεροτονινεργική δραστηριότητα, καθώς είναι επιβεβαιωμένο ότι το σεροτονινεργικό σύστημα συντηρεί την πρόσληψη της πρωτεΐνης και καταστέλλει την πρόσληψη των υδατανθράκων. Προτείνεται λοιπόν ότι η επίδραση της μεσουλεργίνης στην 4ωρη πρόσληψη τροφής αποτελεί την έκφραση του διπλού τρόπου δράσης της – ανταγωνιστική δράση στους 5-HT_{2C} υποδοχείς, που εντοπίζονται κυρίως στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο, και ταυτόχρονα αγωνιστική δράση στους D₂ υποδοχείς, που απαντώνται κυρίως στον πλάγιο υποθάλαμο.^{24,25,29,31,40}

Η πρότασή μας αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η απομορφίνη, ένας γνωστός D₂ αγωνιστής, αν και προκάλεσε μείωση στη συνολική πρόσληψη της τροφής, επέφερε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της πρωτεΐνης. Έχει καταδειχθεί ότι η ντοπαμίνη δρα μέσω των D₂ υποδοχέων προκειμένου να ανασταλεί η πρόσληψη της τροφής, καθώς επίσης ότι οι υποδοχείς αυτοί έχουν συνδεθεί με την πρόσληψη της πρωτεΐνης.⁴⁰⁻⁴² Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι τόσο η πρόσληψη όσο και η επιλογή τροφής που προκαλεί η μεσουλεργίνη είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των 5-HT_{2C} και των D₂ υποδοχέων, που βρίσκονται σε γειτονικές περιοχές του υποθαλάμου. Συνεπώς, η μεσουλεργίνη οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής με διπλό τρόπο δράσης: αφενός αυξάνει την ΤΕΠ όπως ακριβώς η απομορφίνη, ένας καθαρά ντοπαμινεργικός αγωνιστής, και αφετέρου αυξάνει την ΤΕΥ ως ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων.⁴³



Εικόνα 7. Αποτελέσματα της δράσης της απομορφίνης στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επιμύες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου **P<0,01) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.

Είναι γνωστό για τη βουσπιρόνη, που διεγείρει τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς, ότι αυξάνει την πρόσληψη της τροφής πιθανόν μέσω της αναστολής απελευθέρωσης της σεροτονίνης από τους νευρώνες που βρίσκονται στους πυρήνες ραφής στο μεσεγκέφαλο.^{14,22,27} Αυτού του είδους η υπερφαγία είναι εκλεκτικού τύπου, δηλαδή αφορά σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά. Σε επίμυες με ταυτόχρονη πρόσβαση σε δύο ειδών δίαιτες, που διαφέρουν ως προς το περιεχόμενο σε πρωτεΐνη και υδατάνθρακες, η βουσπιρόνη εκλεκτικά αύξησε την πρόσληψη των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της πειραματικής δοκιμασίας.^{28,44} Τα δικά μας δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρέμβαση στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς διαδραματίζει έμμεσο και όχι άμεσο ρόλο στον έλεγχο της πρόσληψης και της επιλογής τροφής. Η διέγερσή τους ή ο αποκλεισμός τους μεταβάλλει τα επίπεδα της σεροτονίνης (5-HT), τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν άλλους υπότυπους σεροτονινεργικών υποδοχέων, με τελικό αποτέλεσμα μεταβολές στην πρόσληψη και την επιλογή τροφής.

Αντιθέτως, η χορήγηση του *m*-CPP, ενός μη εκλεκτικού 5-HT_{2C/1B} αγωνιστή, οφείλει να προκαλεί υποφαγία διαμέσου καθαρά σεροτονινεργικού τύπου δράσης.^{20,33,34} Στη μελέτη μας αυτό επιβεβαιώθηκε πλήρως, καθώς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην πρόσληψη των υδατανθράκων και καμία ουσιαστική μεταβολή στην πρόσληψη της πρωτεΐνης. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας, προτείνουμε επίσης ότι οι 5-HT_{2C} υποδοχείς παίζουν τον κυρίαρχο –αν όχι τον αποκλειστικό– ρόλο στην πρόσληψη της τροφής και στις διαιτητικές προτιμήσεις. Παρατηρήσαμε ότι η βουσπιρόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη των υδατανθράκων, όταν αυτή χορηγήθηκε μόνη της. Εάν οι 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς ήταν οι κύριοι υπεύθυνοι αυτής της δράσης, τότε η συγχορήγηση βουσπιρόνης και *m*-CPP θα εμφάνιζε την ίδια δράση με την αμιγή χορήγηση βουσπιρόνης, δηλαδή ευόδωση τόσο της συνολικής πρόσληψης τροφής όσο και επιμέρους της πρόσληψης των υδατανθράκων. Ωστόσο, συνέβη ακριβώς το αντίθετο. Με άλλα λόγια, διαπιστώθηκε δράση σεροτονινεργικού τύπου, γεγονός που υποδηλώνει ότι, διαμέσου της επίδρασής τους, οι 5-HT_{2C} υποδοχείς υπερισχύουν των αντίστοιχων 5-HT_{1A}. Ανατρέχοντας στη σχετική βιβλιογραφία, σε μελέτες συμπεριφοράς έχει βρεθεί ότι οι δράσεις που προκαλούνται είτε από την προσυναπτική είτε από τη μετασυναπτική διέγερση των 5-HT_{1A} υποδοχέων αντιστρέφονται σε σημαντικό βαθμό από την ενεργοποίηση των 5-HT_{2C} μετασυναπτικών υποδοχέων.^{45,46} Φυσικά, δεν μπορεί να αποκλει-

στεί η έμμεση συμβολή των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων στην πρόσληψη της τροφής και στις διαιτητικές προτιμήσεις. Σημειώνεται ότι η συγχορήγηση της μεσουλεργίνης και της βουσπιρόνης προκάλεσε σημαντική υπερφαγία, η οποία αποδίδεται πρωτίστως στη σημαντική κατανάλωση υδατανθράκων, που ήταν σχεδόν διπλάσια συγκρινόμενη με την αντίστοιχη που προκάλεσε η καθεμία από τις δύο φαρμακευτικές ουσίες μόνη της. Διαπιστώνεται λοιπόν συνεργική δράση των δύο φαρμάκων.

Συνοπτικά, στην παρούσα πειραματική μελέτη καταδεικνύεται ότι η μεσουλεργίνη, ένας ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων και ταυτόχρονα αγωνιστής των D₂ υποδοχέων, οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής μέσω διπλού τρόπου δράσης: λόγω της ταυτόχρονης αντισεροτονινεργικής και ντοπαμινεργικής δραστηριότητας προκαλεί υπερφαγία, που συνδυάζεται με αύξηση της πρόσληψης τόσο πρωτεΐνης (δράση απομορφίνης) όσο και υδατανθράκων (αντισεροτονινεργική δράση). Η βουσπιρόνη, λόγω της δράσης της στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς, φαίνεται να επηρεάζει έμμεσα τις διαιτητικές προτιμήσεις. Ο αποκλεισμός των 5-HT_{2C} μετασυναπτικών υποδοχέων αποτελεί το σημαντικότερο λόγο της αύξησης της πρόσληψης υδατανθράκων, σε αντίθεση με την αναστολή απελευθέρωσης της σεροτονίνης από τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς. Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι υποθαλαμικοί 5-HT_{2C} υποδοχείς διαδραματίζουν τον κυρίαρχο ρόλο στις ανορεκτικές ιδιότητες της σεροτονίνης. Φαίνεται ότι η οποιαδήποτε παρέμβαση στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς «διοχετεύεται» στους 5-HT_{2C} μετασυναπτικούς υποδοχείς, οι οποίοι άμεσα αν όχι αποκλειστικά εμπλέκονται στην προκαλούμενη από τη σεροτονίνη καταστολή της συνολικής πρόσληψης τροφής και επιμέρους της πρόσληψης υδατανθράκων.

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και οι λαίμαργες απαιτήσεις για κατανάλωση υδατανθράκων ή εύληπτης γενικότερα τροφής παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς.^{1,2,47,48} Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης διευρύνουν το πεδίο κατανόησής μας στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και συμβάλλουν στο σχεδιασμό πειραματικών μελετών που αφορούν σε νέα φάρμακα εναντίον της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας, ειδικά στις ουσίες εκείνες με 5-HT_{2C} αγωνιστικές ιδιότητες.^{34,49,50}

The role of serotonergic 2C receptors in neurobiology and treatment of eating disorders

S. Antonatos

Department of Experimental Pharmacology, Medical School, University of Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:67–77

Biological vulnerability concerning eating disorders can include dysfunction of neurotransmitters such as serotonin, dopamine and norepinephrine that regulate feeding. Studies have shown that all three neurotransmitters, especially serotonergic system, are dysfunctional in eating disorders. Although the satiety-promoting role of the serotonergic system in the control of food intake is well established, there is no current evidence that any selective serotonergic receptor subtype mediates the intake of a specific macronutrient. The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes on food intake and dietary choices was investigated. 20 groups of male Wistar rats, 8 animals each, were intraperitoneal injected 0.05-4.0 mg/kg buspirone (5-HT_{1A} agonist), 1.0 and 3.0 mg/kg mesulergine (5-HT_{2C} antagonist with dopaminergic properties), 5.0 and 10.0 mg/kg *m*-chlorophenylpiperazine (*m*-CPP) (5-HT_{2C/1B} agonist) and combinations of mesulergine with buspirone or *m*-CPP, as well as buspirone with *m*-CPP at same doses. One group of rats received 1.0 mg/kg apomorphine (dopamine agonist). Animals were given access to a pair of isocaloric diets (protein, PED, or carbohydrate enriched diet, CED) for 4 hours after drug treatment in a food deprivation schedule. Mesulergine caused hyperphagia accompanied by an increase in both PED and CED intake, with CED intake reversed by *m*-CPP. Buspirone and *m*-CPP spared protein intake, with an increase and decrease of CED intake consequently. Buspirone due to its action on 5-HT_{1A} autoreceptors seems to affect diet selection indirectly, since its effect on carbohydrate intake is reversed by *m*-CPP. 5-HT_{2C} receptor blockade seems to be the most significant reason for increased carbohydrate consumption, rather than the inhibition of serotonin (5-HT) release through the 5-HT_{1A} receptors. Our results suggest that both 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes are involved in the protein-sparing effect of 5-HT, while the 5-HT_{2C} receptors may have the prominent role on 5-HT induced food and carbohydrate intake suppression. These findings extend our understanding on neurobiological substrate of appetite and contribute to the studies related to new drugs against hyperphagia and other eating disorders, especially those referred to 5-HT_{2C} compounds with agonistic properties.

Key words: Eating disorders, serotonergic system, 5-HT_{2C} receptors, isocaloric diets, protein, carbohydrate, food deprivation schedule, Wistar rats, buspirone, mesulergine, *m*-CPP, apomorphine.

Βιβλιογραφία

1. Τρίκκας Γ, Βάρσου Ε. Διαταραχές πρόσληψης τροφής. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν (Επιμ. έκδ.) *Ψυχιατρική*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000:482–484
2. Walsh BT. Eating disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds) *Psychiatry*. Wiley, New York, 2003:1501–1518
3. Halford JCG, Smith BK, Blundell JE. Serotonin (5-HT) and serotonergic receptors in the regulation of macronutrient intake. In: Berthoud HR, Seeley RJ (eds) *Neural and metabolic control of macronutrient intake*. CRC Press, New York, 2000:425–454
4. Halford JCG, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Prog Drug Res* 2000, 54:25–58
5. Brownell KD, Fairburn CG. *Eating disorders and obesity: A comprehensive textbook*. 2nd ed. Guilford Press, New York, 2002
6. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998, 44:851–864
7. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 2002, 26:393–428
8. Funahashi H, Takenoya F, Guan J et al. Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding. *Anat Sci Int* 2003, 78:123–138
9. Garattini S, Bizzi A, Caccia S et al. Progress report on the anorectic effects of dex-dexfenfluramine, fluoxetine and sertraline. *Int J Obes* 1992, 16(Suppl 3):S43–S50
10. Grignaschi G, Neill JC, Pertini A et al. Feeding pattern studies suggest that d-fenfluramine and sertraline specifically enhance the state of satiety in rats. *Eur J Pharmacol* 1992, 211:137–142

11. De Vry J, Eckel G, Kuhl E et al. Effects of selective 5-HT_{1/2} receptor agonists in conditioned taste aversion paradigm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 66:797–802
12. Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004, 5:221–240
13. Curzon G, Gibson EL, Oluoyomi AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 28:21–25
14. De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24:341–353
15. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. *Science* 1977, 198:1178–1180
16. Blundell JE. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite* 1986, 7:39–56
17. Weiss GF, Rogacki N, Fueg A et al. Impact of hypothalamic d-norfenfluramine and peripheral d-fenfluramine injection on macronutrient intake in the rat. *Brain Res Bull* 1990, 25:849–859
18. Weiss GF, Rogacki N, Fueg A et al. Effect of hypothalamic and peripheral fluoxetine injection on natural patterns of macronutrient intake in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1991, 105:467–476
19. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000, 16:843–857
20. Kennett GA, Curzon G. Evidence that hypophagia induced by *m*-CPP and TFMP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors, hypophagia induced by RU24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. *Psychopharmacology* 1988, 96:93–100
21. Kennett GA, Wood AG, Glen A, Grewal S et al. *In vivo* properties of SB200646 A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1994, 111:797–802
22. Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996, 73:37–42
23. De Vry J, Schreiber R, Daschke A et al. Effects of serotonin 5-HT_{1/2} receptor agonists in a limited-access operant food intake paradigm in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, 13:337–345
24. Hoyer D, Hannon PJ, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71:533–554
25. Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol* 2004, 488:1–9
26. Cooper SJ, Desa A. Benzodiazepines and putative 5-HT_{1A} agonists increase hypertonic saline consumption in rehydrating rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1987, 28:187–191
27. Gilbert F, Dourish CT. Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology* 1987, 93:349–352
28. Li ETS, Luo SQ. Buspirone-induced carbohydrate feeding is not influenced by route of administration and nutritional status. *Brain Res Bull* 1993, 30:547–550
29. Giannakopoulos G, Galanopoulou P, Daifotis Z et al. Effects of mesulergine treatment on diet selection, brain serotonin (5-HT) and dopamine (DA) turnover in free feeding rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998, 22:803–813
30. Galanopoulou P, Giannakopoulos G. Mesulergine: A review. *CNS Drugs* 1999, 5:233–248
31. Antonatos S, Giannoti K, Daifoti Z et al. The involvement of 5-hydroxytryptaminergic and dopaminergic mechanisms in the dietary choices induced by mesulergine in deprived rats. 18th Meeting Hellenic Society For Neuroscience, Athens, October 2003, Poster Abstract No 1:64
32. Hewitt KN, Lee MD, Dourish CT et al. Serotonin 2C receptor agonists and behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71:691–700
33. Schreiber R, De Vry J. Role of receptors in the hypophagic effect of *m*-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002, 26:441–449
34. Vickers SP, Easton N, Webster LJ et al. Oral administration of the receptor agonist, *m*-CPP, reduces body weight gain in rats over 28 days as a result of maintained hypophagia. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 167:274–280
35. Muscat R, Willner P, Towell A. Apomorphine anorexia: a further pharmacological characterization. *Eur J Pharmacol* 1986, 123:123–131
36. Treit D, Berridge KC. A comparison of benzodiazepine, serotonin and dopamine agents in the taste reactivity paradigms. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 37:451–456
37. Paleologos G. Free amino acid content of tissues from rats with accelerated and depressed gluconeogenesis. Dissertation from PhD degree, New York, 1967:44–45
38. Patston PA, Espinal J, Randle PJ. Effects of diet and of alloxan-diabetes on the activity of branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase complex and of activator protein in rat tissues. *Biochem J* 1984, 222:711–719
39. Blundell JE, Latham CJ. Effect of pharmacological agents on the micro- and macro-structure of feeding behaviour: implications for the analysis of drug action. In: Bray G (ed) *Recent advances in obesity research*. Newman, London, 1978
40. Parada M, Hernandez L, Hoebel BG. Sulpiride injections in the lateral hypothalamus induce feeding and drinking in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988, 30:917–923
41. Leibowitz SF. Brain neurochemical system controlling appetite and body weight gain. In: Rothwell NJ, Stock MJ (eds) *Obesity and cachexia*. John Wiley & sons, London, 1991:33–48
42. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404:661–671
43. Antonatos S, Galanopoulou P. Effects of *m*-CPP and mesulergine on dietary choices in deprived rats: possible mechanisms of their action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:112–119
44. Luo SH, Ransom TH, Li ETS. Selective increase in carbohydrate intake by rats treated with 8-OH-DPAT or buspirone. *Life Sci* 1990, 46:1643–1648
45. Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT-receptor subtypes in rats and mice. *Br J Pharmacol* 1990, 101:667–673
46. Antonatos S, Giannakopoulos G, Theophanopoulos C et al. Differentiation of the role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} serotonergic receptors on diet selection of rats after administration of buspirone, mesulergine, *m*-CPP and apomorphine. Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics. International Edition – Proceedings of the 2nd Panhellenic Conference in Pharmacology, 2002, 16:54–56
47. Χριστοδούλου ΓΝ (Επιμ. έκδ.) *Διαταραχές πρόσληψης τροφής*. Αθήνα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 1997
48. Βάρσου Ε. Ψυχογενής ανορεξία και ψυχογενής βουλιμία. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν (Επιμ. έκδ.) *Ψυχιατρική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2000:486–496
49. Clifton PG, Lee MD, Dourish CT. Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology* 2000, 152:256–267
50. Bickerdike MJ. 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003, 3:885–897

Αλληλογραφία: Σπ. Αντωνάτος, Ψυχίατρος, Επιμελητής ΕΣΥ, «Ερυθρός Σταυρός», Δρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Έβρου 8Α, 152 34 Χαλάνδρι, Τηλ.: 210-68 22 552, 6977-987543, e-mail: sorfeas@otenet.gr

Γενικό Άρθρο General Article

Το ειδικό ψυχιατρικό νοσοκομείο και η πορεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης

Χ. Βαρουχάκης

τ. Διευθυντής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

Ψυχιατρική 2007, 18:78–83

Η ψυχιατρική μεταρρύθμιση έχει πλέον μια πορεία περίπου δύο δεκαετιών στη χώρα μας. Στο άρθρο που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι προβληματισμοί για την εξέλιξη της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης. Αναφέρονται οι εγγενείς αδυναμίες του αρχικού σχεδιασμού, που παρέλειψε να αποτυπώσει την κατάσταση σε κεντρικό επίπεδο και να θέσει συγκεκριμένους στόχους, ώστε να επιτρέψει την παρακολούθηση και την αξιολόγηση της πορείας της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης. Παρουσιάζονται τα προβλήματα που έχουν αναδυθεί και καλλιεργηθεί λόγω της έλλειψης ικανού θεσμικού πλαισίου στις νεοδημιουργηθείσες δομές και προτείνεται η μεθόδευση συστήματος παρακολούθησης και αξιολόγησης της πορείας της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης. Προτείνεται επίσης η αναδιαμόρφωση των προτεραιοτήτων βάσει της υφιστάμενης εμπειρίας, π.χ. αμφισβητείται η αναγκαιότητα της πλήρους κατάργησης των ψυχιατρείων και τίθεται ως προϋπόθεση της περαιτέρω συρρίκνωσής τους η οργάνωση και λειτουργία των μονάδων ψυχικής υγείας, που πρόκειται να τα αντικαταστήσουν. Τέλος, επισημαίνεται η ανάγκη δημιουργίας ενός ελεύθερου βήματος, προκειμένου να είναι εφικτή η γόνιμη ανταλλαγή των απόψεων των συναδέλφων.

Λέξεις ευρετηρίου: Ψυχιατρικό νοσοκομείο, ψυχιατρική μεταρρύθμιση, εξωνοσοκομειακές δομές.

Εισαγωγή

Κύριος στόχος της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης, που έχει δρομολογηθεί στη χώρα μας εδώ και 20 περίπου χρόνια, ήταν και παραμένει η κατάργηση των γιγαντιαίων, αποκρουστικών και κατ' ευφημισμό μόνο ψυχιατρικών νοσοκομείων και καθ' υποκρισία ασύλων, και

η οργάνωση συστήματος υπηρεσιών ψυχικής υγείας διαφόρων τύπων, εγκατεστημένων σε μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή, με σκοπό να ανταποκρίνονται στις ανάγκες των κατοίκων της.¹

Σε ιδεολογικό επίπεδο, η προσπάθεια αυτή σημείωσε σημαντική πρόοδο, η οποία όμως περιορίστηκε κυρίως στην επιστημονική κοινότητα και πολύ λιγώ-

τερο στις αντιλήψεις του γενικού πληθυσμού, που εξακολουθεί να διακατέχεται από βαθιά ριζωμένες προκαταλήψεις. Η ιδεολογική αυτή πρόοδος, εξάλλου, δεν μοιάζει να είναι άσχετη με τη μεγάλη αύξηση και την καλύτερη εκπαίδευση όχι μόνο ψυχιάτρων, αλλά και άλλων επαγγελματιών ψυχικής υγείας (ψυχολόγων, ψυχιατρικών νοσηλευτών, κοινωνικών λειτουργών, εργοθεραπευτών, κοινωνιολόγων και άλλων ποικίλης εκπαίδευσης αλλά όχι πάντοτε έγκυρων θεραπειών), που όπως είναι φυσικό επιδιώκουν και διεκδικούν να κατοχυρώσουν την επιστημονική και την επαγγελματική τους θέση και να αναβαθμίσουν το ρόλο τους, γεγονός που όχι σπάνια δημιουργεί σοβαρά προβλήματα. Τα προβλήματα αυτά προκύπτουν κυρίως από τις υφιστάμενες και διαδηλούμενες αποκλίνουσες αντιλήψεις για την πραγματική ουσία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης, οδηγούν σε αδυναμία των εργαζομένων στις ποικίλες μονάδες ψυχικής υγείας να διατυπώσουν ενιαίο και σαφή λόγο για τα συμβαίνοντα και το δέον γενέσθαι και αποτελούν μια από τις αιτίες –και όχι τη λιγότερο σημαντική– της μεγάλης καθυστέρησης της υλοποίησης της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης σύμφωνα με τους αρχικούς σχεδιασμούς και τα αντίστοιχα χρονοδιαγράμματα.

Σε πρακτικό επίπεδο, η πρόοδος είναι πολύ μικρότερη και αφορά κυρίως στη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης των εγκλειστών στα ψυχιατρικά άσυλα (μικρότερη μάλιστα απ' όση θα επέτρεπε η εν τω μεταξύ αύξηση του δημόσιου πλούτου) και στη σημαντική συρρίκνωση του πληθυσμού των ψυχιατρικών ασύλων, που επιτεύχθηκε κυρίως με τη μεταφορά χρόνιων ιδρυματοποιημένων ασθενών σε οικοτροφεία αόριστης παραμονής (δεν πρέπει όμως να παραγνωρίζεται και η επίδραση της δύναμης του θανάτου στο αποτέλεσμα αυτό λόγω –εκτός των άλλων– της φυσιολογικής γήρανσης του πληθυσμού των ψυχιατρικών ασύλων).

Τα τελευταία χρόνια, εξάλλου, η ενασχόληση με τους χρόνιους εγκλειστούς των ψυχιατρικών τείνει να μονοπωλήσει το ενδιαφέρον της πολιτείας και να αποτελεί το σχεδόν αποκλειστικό στόχο της εφαρμόζομενης πολιτικής και πρακτικής σχετικά με την ψυχιατρική μεταρρύθμιση, με εμφανή πλέον τον κίνδυνο να νοθευτεί καίρια η ουσία της.

Η παρούσα κατάσταση

Η παρούσα κατάσταση δεν κατέστη δυνατό να αποτυπωθεί με ακρίβεια λόγω έλλειψης αξιόπιστων, ακόμη και πολύ βασικών στοιχείων, όπως π.χ. μεταβολή του αριθμού των εισαγωγών στα ειδικά ψυχιατρικά νο-

σοκομεία και στους ψυχιατρικούς τομείς των γενικών νοσοκομείων, που βάσιμα θα μπορούσε να αποδοθεί στην ανάπτυξη και λειτουργία των άλλων υπηρεσιών ψυχικής υγείας, μεταβολή της σχέσης των εκούσιων προς τις ακούσιες εισαγωγές, μεταβολή της σχέσης των πρώτων εισαγωγών προς τις υποτροπές, μεταβολή της μέσης διάρκειας ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, μεταβολή του αριθμού των ασθενών για τους οποίους προβλέπεται μακροχρόνια ή επ' αόριστον νοσηλεία (π.χ. κρατούμενοι της ποινικής δικαιοσύνης, ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις, περιπτώσεις εμπλεκόμενες με τοξικοεξαρτήσεις), σύγκριση όλων των ανωτέρω στοιχείων με τα αντίστοιχα στοιχεία των προ του σεισμού του 1999 ετών, επιπτώσεις από το κλείσιμο των ψυχιατρικών της Πέτρας Ολύμπου, της Κέρκυρας και των Χανίων, επιπτώσεις στον αριθμό των κλινών των ιδιωτικών ψυχιατρικών κλινικών κ.λπ.

Μόνο οι πιο κάτω αναφερόμενες διαπιστώσεις από συγκλίνουσες πληροφορίες φαίνεται να είναι ασφαλείς.

Η επίσημη πολιτική του κράτους στα θέματα ψυχικής υγείας τα τελευταία χρόνια εκφράζεται στο νόμο 2716 του έτους 1999 και υλοποιείται με βάση την υπουργική απόφαση Υ5β/οικ.974/23-3-2001, που εγκρίνει «...το Εθνικό Σχέδιο Δράσης (1η Αναθεώρηση) με κωδική ονομασία «Ψυχαργός», που αφορά στην ανάπτυξη δομών και υποδομών κατά τη δεκαετία 2001 έως 2010...» (στην πραγματικότητα, το «Ψυχαργός» είχε ξεκινήσει εν κρυπτώ και ερήμην της επιστημονικής κοινότητας από το 1997).^{2,3}

«...Το πρόγραμμα αυτό... Επιτρέπει τη μείωση του μεγέθους και του ρόλου των ψυχιατρικών νοσοκομείων με στόχο την οριστική κατάργησή τους».

Το πολύ φιλόδοξο αυτό πρόγραμμα, μεταξύ άλλων, προβλέπει:

1. «...Να μειωθεί η δύναμη του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης σε 250 κλίνες (μαζί με το Τμήμα του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης) και να κλείσει οριστικά το 2015».
2. Το οριστικό κλείσιμο των Ψυχιατρικών της Πέτρας Ολύμπου, της Κέρκυρας, της Τρίπολης και των Χανίων.
3. Το κλείσιμο του Ψυχιατρείου της Λέρου μέχρι το 2015 (το πρόγραμμα επισημαίνει την ιδιαιτερότητα του θέματος λόγω των ευμενών επιπτώσεων της ύπαρξης του Ψυχιατρείου στην οικονομία του νησιού και στην επαγγελματική αποκατάσταση των κατοίκων του. Τα

προβλήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν αντιμετωπιστεί, παρά τους αρχικούς σχεδιασμούς).

4. «...Να μειωθεί η δύναμη του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Αττικής στις 500 κλίνες και του Δρομοκαϊτείου στις 350 μέχρι το 2006 και να καταργηθεί η λειτουργία του Παιδοψυχιατρικού Νοσοκομείου μέχρι το 2006... Το Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής μπορεί να κλείσει οριστικά το 2015 και το Δρομοκαϊτείο το 2010».

5. «...Την ψυχοκοινωνική αποκατάσταση και την κοινωνική επανένταξη 3500 ασθενών με μακρά παραμονή στα ψυχιατρεία...».

Για την επίτευξη των στόχων του προγράμματος προβλέπεται η οργάνωση και η λειτουργία ενός πολύ μεγάλου αριθμού παντός είδους μονάδων ψυχικής υγείας, όπως π.χ. «...69 ολοκληρωμένα ψυχιατρικά τμήματα και 60 ολοκληρωμένα παιδοψυχιατρικά τμήματα σε γενικά περιφερειακά και νομαρχιακά νοσοκομεία, που περιλαμβάνουν κλασικό τμήμα νοσηλείας, μονάδα βραχείας νοσηλείας, κέντρο παρέμβασης στην κρίση και μονάδα οξέων... 52 κέντρα ψυχικής υγείας για ενήλικες και 51 ιατροπαιδαγωγικά κέντρα... 21 ολοκληρωμένες μονάδες για άτομα με διαταραχές αυτιστικού τύπου, 31 κινητές μονάδες, 24 κέντρα ημέρας... 56 ξενώνες ...διασυνδεδεμένους με τα ολοκληρωμένα ψυχιατρικά τμήματα... 46 μονάδες επαγγελματικής επανένταξης... 32 μονάδες για χρήστες ναρκωτικών ουσιών και 15 μονάδες για αλκοολικούς...».

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επίσημη πληροφόρηση για το σημείο στο οποίο βρίσκεται αυτή τη στιγμή η υλοποίηση του προγράμματος, πέντε χρόνια μετά την έγκρισή του, όπως π.χ. πόσοι άρρωστοι μεταφέρθηκαν σε οικοτροφεία και πόσοι πέθαναν στο μεταξύ, πόσοι νεοεισαχθέντες στα ψυχιατρεία ιδρυματοποιήθηκαν στα χρόνια που πέρασαν, πόσες από τις προβλεπόμενες δομές κατασκευάστηκαν και πόσες λειτούργησαν.

Η γενική πληροφόρηση που έχουμε και που μοιάζει να είναι ασφαλής, είναι η ακόλουθη:

- Έχουν ήδη κλείσει τα Ψυχιατρεία της Κέρκυρας, των Χανίων και της Πέτρας Ολύμπου, αλλά το κλείσιμό τους προκάλεσε σοβαρά προβλήματα.
- Έχει επιτευχθεί σε σημαντικό βαθμό η μεταφορά αρρώστων των ψυχιατρείων σε οικοτροφεία. Τα οικοτροφεία αυτά λειτουργούν και στο δημόσιο τομέα αλλά και σε μεγάλη έκταση από τις μη κερδοσκοπικές εταιρείες.
- Η κατασκευή, η στοιχειώδης στελέχωση και η λειτουργία των μονάδων ψυχικής υγείας που προβλέ-

πει το πρόγραμμα καθυστερεί σε απελπιστικό βαθμό.

- Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την επικέντρωση όλων των προσπαθειών στην παντί τρόπο συρρίκνωση και τελικά κατάργηση των ψυχιατρείων χωρίς εξασφάλιση των αναγκαίων συνθηκών για την επιτυχή έκβαση μιας τόσο ριζικής αναδιάταξης των υπηρεσιών ψυχικής υγείας της χώρας, δημιούργησε πλείστα όσα μείζονα προβλήματα, που θέτουν σε σοβαρό κίνδυνο την ομαλή και προς την ορθή κατεύθυνση πορεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης.

Τα προβλήματα που υπάρχουν

Τα προβλήματα που έχουν δημιουργηθεί είναι πολλά και πολύπλοκα και η επίλυσή τους απαιτεί συντονισμένες προσπάθειες. Τα πιο σημαντικά από αυτά, που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης, είναι τα εξής:

1. Πλήρης αδυναμία των ψυχιατρείων και των ψυχιατρικών τομέων των γενικών νοσοκομείων –λόγω της ανεπάρκειας των υποδομών και της μεγάλης έλλειψης προσωπικού– να καλύψουν τις ανάγκες των αρρώστων που χρειάζονται νοσοκομειακού τύπου περίθαλψη. Τα πράγματα, τουλάχιστον στην περιοχή της Αττικής, έχουν φθάσει στο απροχώρητο και συγκλίνουσες καταγγελίες βεβαιώνουν τραγελαφικές και εντελώς απαράδεκτες και αντιθεραπευτικές καταστάσεις, όπως ο αφόρητος συνωστισμός, η νοσηλεία ψυχικά πασχόντων σε ράντζα, η χορήγηση εξιτηρίου πολύ πριν από την ολοκλήρωση της θεραπείας και –το ακόμη πιο εξωφρενικό– άρρωστοι προσερχόμενοι εκούσια για νοσηλεία να μη γίνονται αποδεκτοί επειδή καλύφθηκε ο επιτρεπόμενος από την υπουργική απόφαση αριθμός. Στην τελευταία περίπτωση, οι ασθενείς αναγκάζονται να μηχανεύονται και να πετυχαίνουν την εισαγωγή τους υποκρινόμενοι τους ακούσια προσαγόμενους με τη μέσω εισαγγελικής εντολής διαδικασία. Η κατάσταση αυτή, σε συνδυασμό με τις διαφοροποιημένες επαγγελματικές προσδοκίες, επιστημονικές απόψεις και εκτιμήσεις για το δέον γενέσθαι, δημιούργησε, όπως είναι φυσικό, κλίμα επιφυλακτικότητας, που πολλές φορές φθάνει στα όρια της δύσκολα συγκαλυπτόμενης καχυποψίας μεταξύ των εργαζομένων στις διάφορες μονάδες ψυχικής υγείας, έχει δε γίνει ιδιαίτερα δυσάρεστο μεταξύ των εργαζομένων στα ψυχιατρικά νοσοκομεία και στους ψυχιατρικούς τομείς των γενικών νοσοκομείων.
2. Ο ρόλος του ιδιωτικού τομέα στην παροχή υπηρεσιών ψυχικής υγείας, που αναδείχθηκε σε μεί-

ζον ζήτημα. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι την ανεπάρκεια του δημόσιου τομέα να καλύψει τις ανάγκες σε νοσοκομειακές κλίνες ακολούθησε σε άγνωστο βαθμό η αύξηση του αριθμού των ιδιωτικών ψυχιατρικών κλινικών και του αριθμού των κλινών τους, με σοβαρές επιπτώσεις σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να αναλάβουν το αντίστοιχο οικονομικό κόστος. Φαίνεται επίσης ότι η εποπτεία του κράτους στον ιδιωτικό τομέα είναι εντελώς ανεπαρκής και ότι υπάρχουν σοβαρές παραβιάσεις της ισχύουσας νομοθεσίας για τις ακούσιες εισαγωγές και από τις ιδιωτικές κλινικές που νοσηλεύουν αρρώστους αυτής της κατηγορίας.

3. Η δράση και ο ρόλος των μη κερδοσκοπικών εταιρειών. Χωρίς να αμφισβητείται ο θετικός και ενίοτε πρωτοποριακός ρόλος και η επιτυχής λειτουργία ορισμένων από αυτές, που κάλυψαν –με την οργάνωση κυρίως οικοτροφείων– σε κάποιο βαθμό την ανεπάρκεια του κράτους να ανταποκριθεί στις υποχρεώσεις του, επισημάνθηκαν ορισμένα απαραίτητα φαινόμενα, όπως η αδιαφανής διαδικασία επιλογής τους, η αδρή χρηματοδότησή τους έναντι της μίζερης και πολλές φορές σχεδόν εχθρικής αντιμετώπισης των αντίστοιχων δημόσιων μονάδων ψυχικής υγείας (π.χ. Θεραπευτική Μονάδα Αποκατάστασης του ΨΝΑ, ξενώνες και οικοτροφεία του δημοσίου), η απουσία οποιουδήποτε αξιόπιστου ελέγχου της ποιότητας των υπηρεσιών που παρέχουν, η παράδοση αύξηση του αριθμού τους, η σύνθεση και η ποιότητα του προσωπικού τους (π.χ. απουσία –με την ευλογία του κράτους– ψυχιάτρου, ακόμη και γιατρού άλλης ειδικότητας, εν ονόματι μιας νηπιακής και στείρας αντιπαράθεσης προς το ιατροκεντρικό μοντέλο, και ο μεγάλος αριθμός εργαζομένων μη προσδιοριζόμενων «γενικών καθηκόντων»), τα οικονομικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν σήμερα, με τις συνακόλουθες επιπτώσεις τους σε ασθενείς και εργαζόμενους κ.ά.
4. Ένα ακόμη πολύ σοβαρό ζήτημα είναι οι υπάρχουσες ακόμα अपαράδεκτες εκκρεμότητες στο θεσμικό πλαίσιο, 20 χρόνια μετά την έναρξη της προσπάθειας για την ψυχιατρική μεταρρύθμιση. Τέτοιες εκκρεμότητες είναι, π.χ., (α) ότι όχι μόνο οι μονάδες ψυχικής υγείας των μη κερδοσκοπικών εταιρειών λειτουργούν χωρίς άδεια ή με άδεια που τους χορηγήθηκε εκ των υστέρων και υπό την πίεση τετελεσμένων γεγονότων, αλλά και οι δημόσιες μονάδες λειτουργούν χωρίς τις προϋποθέσεις που ορίζει ο νόμος, (β) ότι βασικά προεδρικά διατάγμα-

τα και υπουργικές αποφάσεις που έπρεπε να έχουν εκδοθεί πριν από έξι χρόνια, σε κάποιες περιπτώσεις και πριν από 15, δεν έχουν εκδοθεί ακόμα, (γ) ότι τα ψυχιατρικά νοσοκομεία δεν έχουν προσαρμόσει τους οργανισμούς τους ώστε να περιλάβουν και τις νέες μονάδες και να ανταποκριθούν στις νέες συνθήκες, (δ) ότι το ίδιο συμβαίνει και με τα γενικά νοσοκομεία, στα οποία υπάρχουν ή προβλέπονται ψυχιατρικοί τομείς, (ε) ότι οι νέες εξωνοσοκομειακές δομές λειτουργούν χωρίς κανονισμούς λειτουργίας και κατά τις αντιλήψεις –ορθές ή λανθασμένες– των επιστημονικών τους υπευθύνων και χωρίς καμιά επιστημονική ή διοικητική διασύνδεση με τις άλλες μονάδες, με τις οποίες –υποτίθεται– συναποτελούν ολοκληρωμένο σύστημα, (στ) ότι πολλές από αυτές λειτουργήσαν επί μακρόν (πιθανόν δε να λειτουργούν ακόμα) χωρίς καν άδεια ίδρυσης και άδεια λειτουργίας, (ζ) ότι οι διαδικασίες που ορίζει ο νόμος 2071/1992⁴ για τη νοσηλεία των πασχόντων εξακολουθούν να παραβιάζονται βίαια, παρά τις αυστηρές συστάσεις της Επιτροπής για την Πρόληψη των Βασανιστηρίων, (η) ότι ψυχικά πάσχοντες εισάγονται «εκουσίως» ή ακουσίως και στις ιδιωτικές ψυχιατρικές κλινικές χωρίς να έχει ακόμη εκδοθεί η προβλεπόμενη από το νόμο σχετική υπουργική απόφαση, (θ) ότι οι κοινωνικοί συνεταιρισμοί περιορισμένης ευθύνης, έξι χρόνια από τότε που θεσμοθετήθηκαν, αντιμετωπίζουν πλείστα όσα θεσμικά προβλήματα και κινδυνεύουν να διαλυθούν, (ι) ότι η επαγγελματική αποκατάσταση των ψυχικά πασχόντων είναι σχεδόν ανύπαρκτη (έναντι του στόχου «... εξασφάλισης εργασίας στο 30% των ασθενών που μπορούν να εργαστούν, μέχρι το 2005...») κ.ά.

5. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι ασθενείς έχουν μεταφερθεί σε οικοτροφεία χωρίς να έχουν πάντοτε τηρηθεί οι νόμιμες διαδικασίες.
6. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι σε αρκετές νέες δομές έχει εγκατασταθεί η ασυλιακή νοσοτροπία και πρακτική.

Συμπεράσματα – Προτάσεις

Είναι επείγουσα ανάγκη να αναθεωρηθεί η επίσημη πολιτική της πολιτείας στα θέματα ψυχικής υγείας και να ανασταλεί μέχρι τότε η περαιτέρω εφαρμογή του προγράμματος «Ψυχαργός».

Το σφάλμα να καταρτιστεί πρόγραμμα ριζικής αναδιάρθρωσης των υπηρεσιών ψυχικής υγείας από άγνωστες επιτροπές αγνώστων εμπειρογνομόνων, ερήμην της Ψυχιατρικής κοινότητας και των επισήμων φορέων της

και ερήμην αυτών που θα έπρεπε να το υλοποιήσουν, βασισμένο σε αναξιόπιστα ή ανύπαρκτα στοιχεία και άγνοια της πραγματικής κατάστασης και των υφιστάμενων δυνατοτήτων, δεν πρέπει να επαναληφθεί.

Προς τούτο θα πρέπει:

1. Να αποτυπωθεί το ταχύτερο αλλά αξιόπιστα η υπάρχουσα κατάσταση και κυρίως:

- Είναι απολύτως απαραίτητη και επείγουσα η συγκέντρωση και επεξεργασία των απαραίτητων επιδημιολογικών στοιχείων. Μόνο έτσι θα μπορούσε να εξαχθεί ασφαλής και πέρα από προκαταλήψεις και ιδεοληψίες απάντηση στο ερώτημα «ποια προβλήματα επέλυσε η ψυχιατρική μεταρρύθμιση όπως μέχρι σήμερα υλοποιήθηκε και ποια άλλα ενδεχομένως δημιούργησε (π.χ. ψυχιατρικοποίηση δυσαρέστων ψυχικών καταστάσεων της καθημερινής ζωής, συνήθων προβλημάτων ανθρωπίνων σχέσεων, άσκοπη αύξηση της ζήτησης ψυχιατρικών υπηρεσιών κ.ά.);
- Είναι επίσης απαραίτητη η καταγραφή όλων των υπηρεσιών ψυχικής υγείας που λειτουργούν επαρκώς, εκείνων που έχουν ελλείψεις, των κτηριακών υποδομών που έχουν κατασκευαστεί αλλά δεν λειτουργούν, του αναγκαίου προσωπικού για τη λειτουργία τους, των υποδομών που έχουν προβλεφθεί αλλά δεν έχουν κατασκευαστεί ακόμη και του σταδίου που βρίσκονται.
- Θα πρέπει να αξιολογηθεί από ανεξάρτητο όργανο ο τρόπος λειτουργίας των οικοτροφείων, ιδίως εκείνων των μη κερδοσκοπικών εταιρειών.
- Θα πρέπει να επισημανθούν τα υπάρχοντα κενά στο θεσμικό πλαίσιο.

Η ΕΨΕ οφείλει να συγκροτήσει ομάδες εργασίας για τα αντίστοιχα θέματα, ώστε να έχει σε σύντομο χρόνο τα απαραίτητα στοιχεία για τη διατύπωση και την προώθηση των απόψεων και των προτάσεών της στην κυβέρνηση.

2. Επειδή η επιστημονική κοινότητα δεν φαίνεται να έχει ευρέως αποδεκτή απάντηση στο ερώτημα εάν πρέπει ή όχι να υπάρχουν ειδικά ψυχιατρικά νοσοκομεία (όπως άλλωστε συμβαίνει και για άλλες ιατρικές ειδικότητες, π.χ. αντικαρκινικά, ορθοπαιδικά, πνευμονολογικά νοσοκομεία), πρέπει να προβάλλει τις απόψεις στις οποίες φαίνεται να υπάρχει ευρεία συναίνεση. Ζητήματα στα οποία συμφωνούν οι περισσότεροι είναι τα ακόλουθα:

- Η πλήρης κατάργηση και μάλιστα όλων των ψυχιατρείων, ανεξάρτητα από την τελική τύχη τους,

δεν είναι υπό τις παρούσες συνθήκες εφικτή στο ορατό μέλλον.

- Η επιστροφή στο άθλιο καθεστώς των παλαιών ασύλων είναι απολύτως απαράδεκτη. Οι βελτιώσεις που επιτεύχθηκαν πρέπει να κατοχυρωθούν πάσει θυσία, να αντιμετωπιστούν όμως με σοβαρότητα τα τυχόν προκύψαντα παράπλευρα προβλήματα.
 - Της οποιασδήποτε περαιτέρω συρρίκνωσης των ψυχιατρείων πρέπει να προηγείται η οργάνωση και η επαρκής λειτουργία των μονάδων ψυχικής υγείας που θα αναλάβουν το αντίστοιχο έργο.
3. Επειδή ο αριθμός των απαιτούμενων για την κάλυψη των αντίστοιχων αναγκών των αρρώστων νοσοκομειακών κλινών (βασική διάσταση του όλου προβληματισμού) δεν είναι γνωστός ούτε κατά προσέγγιση, είναι απολύτως αναγκαία και επείγουσα η συγκέντρωση και η επιδημιολογική επεξεργασία των στοιχείων, που θα έδινε αξιόπιστη απάντηση στο ερώτημα. Προτείνεται η συγκρότηση ομάδας εργασίας με αυτό το αντικείμενο και πρόσθετο έργο την επεξεργασία πιλοτικού προγράμματος σε μία ή δύο συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές στην περιοχή Αττικής που συγκεντρώνουν τους βασικούς τύπους υπηρεσιών ψυχικής υγείας (ψυχιατρικό τμήμα ψυχιατρείου, ψυχιατρικό τομέα γενικού νοσοκομείου, κέντρο ψυχικής υγείας, ξενώνες, οικοτροφεία, επαγγελματικό εργαστήριο, κέντρο ημέρας, μονάδες εναλλακτικών θεραπειών κ.λπ.).

Επίλογος

Εξακολουθώ να πιστεύω ότι η ΕΨΕ έχει τη θεσμική υποχρέωση αλλά και τη θεσμική δυνατότητα να αμβλύνει τις αντιθέσεις μεταξύ των συναδέλφων, που τείνουν να πάρουν εκρηκτικό χαρακτήρα, και να αναδείξει τα σημεία που κατά τη γνώμη μου είναι και τα πιο σημαντικά και πιο επείγοντα και αυτά στα οποία υπάρχει ευρεία συναίνεση.

Πιστεύω ότι η ιστοσελίδα της Εταιρείας μας, αλλά και το Περιοδικό της ΕΨΕ «Ψυχιατρική», όπως και τα «Τετράδια Ψυχιατρικής», μπορούν και πρέπει να αποτελέσουν ένα ελεύθερο βήμα, όπου κάθε συνάδελφος, ιδίως αυτοί που από καιρικές θέσεις μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη των πραγμάτων, πρέπει να καταθέσει με καθαρό, υπεύθυνο και όχι αμφίσημο λόγο τις απόψεις και τις προτάσεις του και κυρίως για εκείνα τα θέματα που έχουν άμεση και ενίοτε καταστροφική επίδραση στην υγεία και τη ζωή των αρρώστων μας.

Psychiatric Hospital and the progress of psychiatric reform

Ch. Varouhakis

Director, Psychiatric Hospital of Attica, Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:78–83

Two decades have already passed since the onset of psychiatric reform in our country. In the following article, we discuss the course and evolution of psychiatric reform. We refer to the inherent weaknesses of the original design, which did not monitor the status of psychiatric services in order to permit evaluation of the course of psychiatric reform. We present the problems that have emerged in the newly created psychiatric facilities and services, and we propose that monitoring system of the psychiatric reform should be established as soon as possible, while the goals should be reformulated in order to endorse accumulated experience. We specifically claim that psychiatric hospitals should not be closed entirely, and that their further reduction should follow the creation of a better-organized system of outpatient psychiatric facilities. Finally, we refer to the need for a floor, where colleagues will be free to debate the process of psychiatric reform.

Key words: Psychiatric hospital, psychiatric reform, outpatient units.

Βιβλιογραφία

1. Καράβατος Θ, Βαρουχάκης Χ, Θεοδωροπούλου Σ και συν. Προτάσεις της ομάδας εργασίας της ΕΨΕ για τη διερεύνηση των επίκαιρων προβληματισμών που προκύπτουν από την πορεία της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης. *Ψυχιατρική* 2006, 17:175–178
2. Νόμος 2716/17-5-1999. Ανάπτυξη και εκσυγχρονισμός των υπηρεσιών ψυχικής υγείας και άλλες διατάξεις
3. Απόφαση Υ5β/οικ. 974/23-3-2001. Εθνικό Σχέδιο Δράσης. 1η Αναθεώρηση με κωδική ονομασία «Ψυχαργός»
4. Νόμος 2071/ 15-7-1992. Εκσυγχρονισμός και οργάνωση συστήματος υγείας

Αλληλογραφία: Χ. Βαρουχάκης, Γρηγορίου Ε' 23–25, 185 34 Πειραιάς

Νέες εκδόσεις*

New editions

- **Ανθολόγιο Ελληνικών Ψυχιατρικών Κειμένων**

Αθ. Καράβατος, Δ.Ν. Πλουμπίδη, Γ.Ν. Χριστοδούλου
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2006*

* Όπως γνωρίζετε, έχουμε προβεί το Μάιο 2006 στην έκδοση του Β' Τόμου του «Ανθολογίου Ψυχιατρικών Κειμένων» με επιμελητές έκδοσης τους Αθ. Καράβατο, Δ.Ν. Πλουμπίδη και Γ.Ν. Χριστοδούλου. Το πρωτότυπο της έκδοσης (ο Β' Τόμος πριν από τον Α' Τόμο) οφείλεται στα πολλαπλά τεχνικά προβλήματα που συναντήσαμε στην επιμέλεια των παλαιότερων κειμένων. Τελικά, είδαμε ότι η έκδοση δύο Τόμων (Α' και Β') δημιουργούσε μια σειρά από προβλήματα στη διακίνηση του βιβλίου και με την προτροπή του εκδοτικού οίκου αποφασίσαμε να αποσύρουμε τον Β' Τόμο χωρίς καμία οικονομική επιβάρυνση για την Εταιρεία και να προβούμε στην έκδοση ενός ενιαίου Τόμου του Ανθολογίου.

- **Σύγγραμμα Ψυχιατρικής (2 τόμοι)**

Κ. Σολδάτος, Λ. Λύκουρας (Επιμ. Έκδοσης)
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2006

- **Συστημική Ψυχιατρική (2 τόμοι)**

Ν. Παρίτσης
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2006

- **Η Σεξουαλική Συμπεριφορά του Ανθρώπου**

Ν. Βαϊδάκης
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2005

- **Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχοπαθολογίας**

Π. Ουλής
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2006

- **Κλινική Ψυχοφαρμακολογία**

Κ. Κατσαφούρος
ΨΝΑ Δρομοκαϊτειο Αθήνα, 2007

- **Πώς να μιλήσετε σε ένα παιδί**

Ι. Τσιάντης, Δ. Τζίκας, Σ. Βγενοπούλου (Επιμ. Έκδοσης)
Εκδόσεις ΚΟΑΝ, Αθήνα, 2007

- **Ψυχαναλυτική σκέψη: Επιστημολογία & Διεπιστημονικότητα**

Κ. Σολδάτος, Γρ. Βασιλαματζής (Επιμ. Έκδοσης)
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2007

- **Ψυχιατρείο Χανίων. Η ίδρυση και η εξέλιξή του**

Δ.Ν. Καρτάκις
Έκδοση Ιατρικού Συλλόγου Χανίων, Χανιά, 2006

- **Μη κυβερνητικές Οργανώσεις και Υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας**

Ν. Μπιλανάκης
Εκδόσεις Αρχιπέλαγος, Αθήνα, 2006

- **Μαρία Βοναπάρτη: Πρόσωπο της Ιστορίας και της Ψυχανάλυσης**

Γρ. Βασιλαματζής, Γρ. Μανιαδάκης, Δ. Ρήγας (Επιμ. Έκδοσης)
Εκδόσεις Κέδρος, Αθήνα, 2006

* Οι συνάδελφοι που επιθυμούν να δημοσιευθεί στο περιοδικό ενημερωτική καταχώρηση νέας έκδοσης βιβλίου τους ή και να γίνει βιβλιοκριτική του βιβλίου τους παρακαλούνται να αποστέλλουν στο περιοδικό το νέο τους βιβλίο, το οποίο στη συνέχεια θα καταχωρείται στην υπό ίδρυση Ψυχιατρική Βιβλιοθήκη της ΕΨΕ.

Προσεχείς Επιστημονικές Εκδηλώσεις

Future Scientific Meetings

- **«Ανθεκτικές μορφές κατάθλιψης και η αντιμετώπισή τους»**
2 Ιουνίου 2007, Κεντρική Ελλάδα
Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Βιολογικής Ψυχιατρικής ΕΨΕ
Πληροφορίες: κ. Π. Σακκάς
Τηλ. 210-7289324
- **WPA Thematic Conference “Coercive Treatment in Psychiatry: A Comprehensive Review” Dresden, Germany**
June 6–8, 2007
Organizer: Eumonia Study Group
Contact: Prof. Thomas Kallert
E-mail: Thomas.kallert@mailbox.tu-dresden.de
Website: www.WPA2007dresden.org
- **“5th Pan Hellenic Congress of Child Psychiatry: Violence, Children, and Institutions: Interdisciplinary Approaches”, Athens, Greece**
June 8–10, 2007
Organizer: Hellenic Association for Child Psychiatry
Contact: Dr Dimitris Anagnostopoulos
E-mails: (a) danagnost@med.uoa.gr (b) danagnos@otenet.gr Website: www.hscapcongress2007.com
- **5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδοψυχιατρικής**
8–10 Ιουνίου, 2007, Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα
Πληροφορίες: ACRC International SA
Τηλ. 210-68 89 100, Fax: 210-68 44 777
E-mail: hscaconinfo@acnc.ar
- **«Η σχιζοφρένεια και η αντιμετώπισή της»**
9 Ιουνίου 2007, Βόρεια Ελλάδα
Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Βιολογικής Ψυχιατρικής ΕΨΕ
Πληροφορίες: κ. Π. Σακκάς
Τηλ. 210-7289324
- **«Η φαρμακευτική θεραπεία της σχιζοφρένειας: Στόχος η μέγιστη αποτελεσματικότητα»**
9 Ιουνίου, 2007, Πόρτο Χέλι
Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Κλινικής Ψυχοφαρμακολογίας ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Β. Αλεβίζος
Τηλ. 210-6972315
- **«Σεμινάρια Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης: Η Ψυχοθεραπεία στην Ψύχωση»**
15–16 Ιουνίου 2007, Αθήνα
3η Διημερίδα
Κλάδος Ψυχοθεραπείας ΕΨΕ
Πληροφορίες: Γραμματεία της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας Τηλ. 210-7214184
- **«Η φαρμακευτική θεραπεία της σχιζοφρένειας: Στόχος η μέγιστη αποτελεσματικότητα»**
16 Ιουνίου 2007, Μύκονος
Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Κλινικής Ψυχοφαρμακολογίας ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Β. Αλεβίζος
Τηλ. 210-6972315
- **VI Simposio Internacional “Aspectos Biologicos y Farmacoterapeuticos de los Transtornos Mentales”, Habana, Cuba**
June 18–22, 2007
Organizer: Colegio Cubano de Neuropsicofarmacologia
Collaboration: Cuban Society of Psychiatry
Contact: Dr Jose Perez Milan
E-mail: ccunp@infomed.sld.cu
- **«Διπολική Διαταραχή»**
23 Ιουνίου 2007, Κυλλήνη, Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Κλινικής Ψυχοφαρμακολογίας ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Β. Αλεβίζος, Τηλ. 210-6972315
- **«Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με στόχο την εκπαίδευση Ειδικευμένων Ψυχιατρικής και Γενικής Ιατρικής σε θέματα που αφορούν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των ουσιοεξαρτήσεων»**
22–24 Ιουνίου 2007, Χαλκιδική, Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
Κλάδος Ουσιοεξαρτήσεων ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Ι. Λιάππας
Τηλ. 210-7289313, 210-6518354
- **“Mental Health International Conference of United Arab Emirates. Theme: Direct and Indirect Self-Destructive Behaviours and Mental Disorders–Transcultural Differences”, Dubai United Arab Emirates**
June 27–28, 2007
Organizer: WPA Section on Suicidology
Contact: Dr Jean Pierre Soubrier
E-mail: pr-jp-soubrier@mail.com
- **“Annual Meeting of the Egyptian Psychiatric Association”, Cairo, Egypt**
June 27–29, 2007
Organizer: Egyptian Psychiatric Association
Contact: Dr Tarek Okasha
E-mail: tokasha@internetegypt.com
- **«Αγχώδεις διαταραχές Κλινική έκφραση και θεραπεία»**
30 Ιουνίου 2007, Λευκάδα
Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Κλινικής Ψυχοφαρμακολογίας ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Β. Αλεβίζος
Τηλ. 210-6972315
- **“Bienestar y Calidad de Vida en el Siglos XXI: Mistificacion y Desmitificacion del Uso de Drogas”, Buenos Aires, Argentina**
July 11, 2007
Organizer: WPA Section on Mass Media and Mental Health
Contact: Dr Miguel A. Materazzi
E-mail: materazzi@arnet.com.ar
Website: www.FINTECO.8k.com
- **“Segundo Congreso Iberoamericano de Trastornos de Ansiedad”, Quito, Ecuador**
July 18–20, 2007
Organizer: Ecuatorian Psychiatric Association
Contact: Dr Carlos Leon
E-mail: cleon@pi.pro.ed
Website: www.congresodeansiedad.med.ee
- **“Congreso Latinoamericano de Adicciones: Adicciones un Desafio a la Mente”, Medellin, Colombia**
July 26–29, 2007
Organizer: Asociacion Latinoamericana de Adiccionologia (ALAD)
Contact: Dr Elvia Velazquez
E-mail: congresoalad2007@gmail.com
- **«29th Annual International Conference of the IEE Engineering in Medicine and Biology Society. (Sciences and Technologies for health)»**
23–26 August, 2007, Lyon, France
Κλάδος Ψυχοφυσιολογίας ΕΨΕ

- **“Conference: Hypothesis, Neuroscience and Real People”, Sun City, South Africa**
26–30 August 2007:
Organizer: International Network for Philosophy and Psychiatry
Collaboration: WPA Section on Philosophy and Humanities in Psychiatry
Contact: Dr Kenneth W.M. Fulford
E-mail: pwwf@norcam.demon.co.uk
- **“13th International Congress of the European Society for Child and Adolescent Psychiatry”, Florence, Italy**
25–29 August 2007
Organizer: European Society for Child and Adolescent Psychiatry
Contact: Cecilia Sighinolfi
E-mail: Cecilia.sighinolfi@azzurro.it
Website: www.escap-net.org
- **“9s Congreso Argentino de Neuropsiquiatria y Neurociencia Cognitiva & 5- Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatria” Buenos Aires, Argentina**
5–7 September 2007
Organizer: Asociacion Neuropsiquiatrica Argentina (ANA) Contact: Dr Ignacio Brusco
E-mail: info@neuropsiquiatria.org.ar
- **«Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με στόχο την εκπαίδευση Ειδικευομένων Ψυχιατρικής και Γενικής Ιατρικής σε θέματα που αφορούν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των ουσιεξαρτήσεων»**
14–16 Σεπτεμβρίου 2007, Χαλκιδική, Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
Κλάδος Ουσιεξαρτήσεων ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Ι. Λιάππα
Τηλ. 210-7289313, 210-6518354
- **«Ψυχιατρική Πραγματογνωμοσύνη»**
15 Σεπτεμβρίου 2007, Αθήνα
Σεμινάριο, Κλάδος Ψυχιατροδικαστικής ΕΨΕ
- **«Δημιουργία ομάδων ατόμων με μειζονες ψυχικές διαταραχές, στο πλαίσιο καταπολέμησης του στίγματος της ψυχικής νόσου»**
Σεπτέμβριος 2007, Λάρισα, Επιστημονική Ημερίδα
Περιφερειακό Τμήμα Κεντρικής Ελλάδος ΕΨΕ
- **Πανελλαδική Διημερίδα Ειδικευμένων Ψυχιατρικής ΕΨΕ & ΕΕΕΨ**
18–19 Σεπτεμβρίου 2007, Θεσσαλονίκη
Θέματα: «Η μεθοδολογία της έρευνας», «Διαταραχές πρόσληψης τροφής σε παιδιά και εφήβους», «ο δύσκολος ψυχιατρικός ασθενής»
Πληροφορίες: Καθ. Β. Κονταξάκης, Τηλ. 6942950257
κ. Αθ. Ξαφένιας
- **IXV World Congress of Psychiatry Czech Psychiatric Association, World Psychiatric Association**
September 19–25, 2008, Prague, Czech Republic
Contact: Dr Jiri Raboch
E-mail: raboch@mbox.cesnet.cz
- **“WPA Regional Meeting”, Shanghai, China Organizer: Shanghai Mental Health Center**
20–23 September 2007
Contact: Dr Zeping Xiao
E-mail: xzpdgj@online.sh.cn
Website: www.WPA2007shanghai.com
- **“First Congress of the Psychiatric Association for Eastern Europe and the Balkans”, Thessaloniki, Greece**
21–23 September 2007
Organizer: Psychiatric Association for Eastern Europe and the Balkans
Contact: Dr George Christodoulou
E-mail: gchristodoulou@ath.forthnet.gr
Websites: (a) www.paeeb.com (b) www.diasitstravel.gr
- **1st Eastern Europe Psychiatric Congress**
September 21–23, 2007, Thessaloniki, Greece
Contact: Prof. G.N. Christodoulou
Tel.: +30210 72 91 389, +30210 72 36 710
Fax: +30210 72 42 032
E-mail: anchristodoulou@ath.forthnet.gr
Website: www.paeeb.com, www.diasitstravel.gr
- **“XIV Congress of the Argentinean Association of Psychiatrists”, Buenos Aires, Argentina**
24–27 September 2007
Organizer: Argentinean Association of Psychiatrists (AAP)
Contact: Dr Nestor F. Marchant
E-mail: congresos@aap.org.ar Website: www.aap.org.ar
- **“Annual Meeting Spanish Society of Psychiatry & Spanish Society of Biological Psychiatry”, Santiago de Compostela, Spain**
24–29 September 2007
Organizer: Spanish Society of Psychiatry
Collaboration: Spanish Society of Biological Psychiatry
Contact: Dr Julio Vallejo
E-mail: secretria@psiquiatriasantiago07.es
- **“Prejuicio y Mass Media”, Asuncion, Paraguay. Organizer: WPA Section on Mass Media and Mental Health**
27 September 2007
Contact: Dr Miguel A. Materazzi
E-mail: materazzi@arnet.com.ar
Website: www.FINTECO.8k.com
- **“Annual Meeting Paraguayan Society of Psychiatry”, Asuncion, Paraguay**
27–29 September 2007
Organizer: Paraguayan Society of Psychiatry
Contact: Dr Jose Vera Gomez
E-mail: spp@rieder.net.py
- **XIV Congress of the Argentinean Association of Psychiatrists**
Argentinean Association of Psychiatrists
October 2007, Buenos Aires, Argentina
Contact: Dr Nestor F. Marchant
E-mail: aao@aap.org.ar. Website: www.aap.org.ar
- **“Annual Meeting of the Psychiatric Association of Serbia and Montenegro”, Novi Sad, Serbia and Montenegro**
4–7 October 2007
Organizer: Psychiatric Association of Serbia and Montenegro
Contact: Dr Dusica Lecic-Toseviski
E-mail: dusica.lecictosevski@eunet.yu
- **«Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με στόχο την εκπαίδευση Ειδικευομένων Ψυχιατρικής και Γενικής Ιατρικής σε θέματα που αφορούν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των ουσιεξαρτήσεων»**
5–7 Οκτωβρίου 2007, Αιδηψός
Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
Κλάδος Ουσιεξαρτήσεων ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Ι. Λιάππα
Τηλ. 210-7289313, 210-6518354
- **“APAL Regional Bolivarian Congress & III Encounter Ecuatorian-Peruvian”, Quito, Ecuador**
9–11 October 2007
Organizer: Ecuatorian Psychiatric Association
Collaboration: Latin American Psychiatric Association Contact: Dr Fabrizio Delgado

E-mail: fdelgado@bgye.org.ec
Website: www.aepsiquiaria.org.ec

- **“6th Congress on Mental Health in Intellectual Disabilities”, Zagreb, Croatia**
11–13 October 2007
Organizer: European Association for Mental Health in Intellectual Disability (EAMHID)
Collaboration: WPA Section on Intellectual Disability/Mental Retardation
Contact: Dr Ljiljana Igric
E-mail: ljiljana.igrice@zg.htnet.hr. Websites: (a) www.zagrebcongress2007.org (b) www.mhid.org
- **20th ECNP Congress**
October 13–17, 2007, Vienna, Austria
Contact: Scientific secretariat
Tel. +3130 253 8567
Fax. +3130 253 8568
E-mail: secretariat@ecnp.nl
website: www.ecnp.nl
- **«Αποκατάσταση στην περιφέρεια της Πελοποννήσου»**
Επιστημονική Ημερίδα
20 Οκτωβρίου 2007, Λουτράκι
Ψυχιατρικό Τμήμα ΨΝΑ, Περιφερειακό Τμήμα Αθήνας ΕΨΕ, Κλάδος Κοινωνικής Ψυχιατρικής ΕΨΕ
Περιφερειακό Τμήμα Πελοποννήσου ΕΨΕ
Πληροφορίες: Καθ. Β. Κονταξάκης, Κ. Κόντης
Τηλ. 210-7289257
- **“XIX World Association for Social Psychiatry Congress”, Prague, Czech Republic**
21–25 October 2007:
Organizer: World Association for Social Psychiatry
Contact: Dr Shridhar Sharma. E-mail: wasp@nda.vsnl.net.in
- **“Annual Meeting of the International Society of Addiction Medicine (ISAM)”, Cairo, Egypt**
23–28 October 2007
Organizer: International Society of Addiction Medicine (ISAM)
Collaboration: WPA Section on Addiction Psychiatry
Contact: Dr Nady El-Guebaly
E-mail: nady.el-guebaly@calgaryhealthregion.ca
- **«Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Ψυχοφυσιολογία των Αγχωδών Διαταραχών στους Ειδικομένους Ψυχιατρικής και Γενικής Ιατρικής»**
26–28 Οκτωβρίου 2007, Αθήνα
Σεμινάριο
Κλάδος Ψυχοφυσιολογίας ΕΨΕ
- **1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γνωσιακών Θεραπειών**
2–4 Νοεμβρίου 2007, Πάτρα Ελληνική Εταιρεία Γνωσιακών Θεραπειών, Μονάδα Γνωσιακών Ψυχοθεραπειών ΕΚΕΨΥΕ Πάτρας
Πληροφορίες: κ. Π. Ανδριοπούλου
Τηλ. 2610: 338658/336666, Fax: 2610-335043
E-mail: Psiatr@cu.gr,
Website: www.mhc.gr
- **“X Pan Arab Congress”, Algiers Algeria**
6–8 November 2007
Organizers: (a) Arab Federation of Psychiatrists; (b) Algerian Psychiatric Society
Contacts: (a) Dr Saida Douki; (b) Dr. Farid Kacha
E-mails: (a) Saida.Douki@gnet.tn (b) F.Kacha@caramail.com
- **«Ανθεκτικές μορφές κατάθλιψης και η αντιμετώπισή τους»**
10 Νοεμβρίου 2007, Νότια Ελλάδα
Επιστημονική Ημερίδα
Κλάδος Βιολογικής Ψυχιατρικής ΕΨΕ
Πληροφορίες: κ. Π. Σακκάς
Τηλ. 210-7289324
- **“WPA International Congress”, Melbourne, Australia**
28 November–2 December 2007
Organizer: The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)
Contact: Sharon Brownie
E-mail: Sharon.brownie@ranzcp.org
Website: www.ranzcp.org
- **“Third International Congress on Brain and Behavior”, Thessaloniki, Greece**
28 November–2 December 2007
Organizer: International Society on Brain and Behavior
Collaboration: WPA Section on Private Practice
Contact: Dr Kostas N. Fountoulakis
E-mail: Kfount@otenet.gr
Website: www.psychiatry.org
- **3rd International Congress on Brain and Behaviour**
November 29–December 2, 2007
Thessaloniki, Greece
Contact: Dr K. Fountoulakis
E-mail: kfount@panafonet.gr
- **7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders**
December 5–7, 2007, Budapest, Hungary
Contact: Organizing secretariat
Tel. +3779 797 3555, Fax. +3779 797 3550
E-mail: ifmad@publiccreations.com
Website: www.aim-internationalgroup.com
- **“XVI International Symposium Sexuality: Pleasures”, Caracas, Venezuela**
Organizer: WPA Section on Psychiatry and Human Sexuality
Contact: Dr Ruben Hernandez
E-mail: rubenhernandez@cantv.net
- **“5th National Congress, National Institute of Social Security & I Regional WPA Zone 3 Conference” Mexico City, Mexico**
1–5 February 2008
Organizer: Instituto Mexicano de Seguro Social
Collaboration: (a) WPA Zone 3; (b) Latin American Psychiatric Association (APAL)
Contact: Dr Enrique Camarena Robles
E-mail: camarena@avantel.net
- **“WPA European Congress & Regional Meeting”, Paris, France**
6–9 February 2008
Organizer: Association of the French Member Societies of WPA
Contact: Dr Michel Botbol
E-mail: michel.botbol@wanadoo.fr
Website: www.wpa2008paris.com
- **“II Congreso Internacional Medicina y Salud Mental de la Mujer: Asimilando la Diferencia Para su Abordaje”, Medellin, Colombia**
14–16 February 2008
Organizer: CES Faculty of Medicine
Contact: Dr Silvia Gavidia
E-mail: sgavidia@une.net.co
Website: www.ces.edu.co
- **“ISAD 4th Biennial Conference”, Cape Town, South Africa**
14–17 March 2008
Organizer: International Society for Affective Disorders (ISAD)
Collaboration: WPA Section on Affective Disorders
Contact: Caroline Holebrook
E-mail: caroline.holebrook@iop.kcl.ac.uk
Website: www.isad.org.uk

- **“Third World Congress on Women’s Mental Health”, Melbourne, Australia**
 16–20 March 2008
 Organizer: International Association of Women’s Mental Health
 Collaboration: WPA Section on Women’s Mental Health Contact: Dr Donna Stewart
 E-mail: Donna.Stewart@uhn.on.ca
 Website: www.IAWMHCongress2008.com.au
- **“Reflections and Ideas for an Innovation Psychiatry Conference”, Fuggi, Italy**
 16–20 April, 2008
 Organizer: WPA Section of Ecology, Psychiatry & Mental Health
 Contact: Dr Giuseppe Spinetti
 E-mail: gspinetti@libero.it
- **“International Congress of Dual Pathology” Madrid, Spain**
 5–7 June 2008
 Organizer: Spanish Society of Dual Pathology
 Contact: Carolina Garcia Sicilia
 E-mail: carolina.g.sicilia@tilesa.es
 Website: www.cip2008.com
- **“WPA Thematic Conference on Depression and Relevant Psychiatric Condition in Primary Care”, Granada, Spain**
 19–21 June 2008
 Organizers: (a) World Psychiatric Association; (b) Wonca-Europe; (c) Spanish Psychiatric Association; (d) Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) Collaboration: Grupo Andaluz de Investigacion en Salud Mental” (GAISAM). Contacts: (a) Dr Francisco Torres-Gonzalez; (b) Patricia Serrano (PCO)
 E-mails: (a) ftorres@ugr.es (b) patricia@fase20.com
 Website: www.WPA2008granada.org
- **“Mental Health Toward 2020: Working Together for Better Mental Health in Asia” & “Annual Meeting of the South Forum for Mental Health and Psychiatry (SAFMHP)”, Bangkok, Thailand**
 5–8 August 2008
 Organizers: (a) Asean Federation for Psychiatry and Mental Health (AFPMH); (b) South Asian Forum for Mental Health and Psychiatry (SAFMHP)
 Collaboration: (a) The Psychiatric Association of Thailand; (b) The Royal College of Psychiatrists of Thailand; (c) Department of Mental Health, Ministry of Public Health, Thailand
 Contact: Dr Pichet Udomratn
 E-mail: upichet@medicine.psu.ac.th
- **“XIV World Congress of Psychiatry”, Prague, Czech Republic**
 20–25 September 2008
 Organizer: Czech Psychiatric Association
 Collaboration: World Psychiatric Association
 Contact: Dr Jiri Raboch
 E-mail: raboch@mbox.cesnet.cz
- **“Third Dual Congress on Psychiatry and Neurosciences”, Athens, Greece**
 16–19 October 2008
 Organizer: Hellenic Society for the Advancement of Psychiatry and Related Sciences
 Collaboration: (a) International Neuropsychiatric Association; (b) World Federation Societies of Biological Psychiatry
 Contact: Dr Constantine Soldatos
 E-mail: egslelabath@hol.gr
- **“13th Pacific Rim College of Psychiatrists”, Tokyo, Japan**
 30 October–2 November 2008
 Organizer: Japanese Society of Transcultural Psychiatry
 Contact: Dr Tsuyoshi Akiyama
 E-mail: akiyama@kmc.mhc.east.ntt.co.jp
- **“Second International Conference on Intellectual Disability/Mental Retardation”, Bangkok, Thailand**
 6–8 November 2008
 Organizer: World Health Organization (WHO)
 Collaboration: WPA Section on Intellectual Disability/Mental Retardation
 Contact: Dr Shekhar Saxena
 E-mail: bangkokconference2007@ssss.gouv.qc.ca
 Website: www.bangkok-id-conference.org
- **“XXV Congreso de la Asociacion Psiquiatrica de America Latina (APAL)”, Isla Margarita, Venezuela**
 19–22 November 2008
 Organizer: Latin American Psychiatric Association (APAL) Contact: Dr Edgard Belfort
 E-mail: belfort.ed@excite.com, Website: www.apal.2008.org
- **WPA International Congress “Treatments in Psychiatry: A New Update”, Florence, Italy**
 1–4 April 2009
 Organizer: Italian Psychiatric Association
 Contact: Dr Mario Maj
 E-mail: majmario@tin.it Website: www.psichiatria.it
- **“II Thematic Conference on Legal and Forensic Psychiatry”, Madrid, Spain**
 16–20 June 2009
 Organizer: Spanish Society of Legal Psychiatry
 Contact: Dr Alfredo Calcedo Barba
 E-mail: forensicpsychiatry2009@gmail.com
- **“VII World Congress of Depressive Disorders and International Symposium on Posttraumatic Stress Disorder”, Mendoza, Argentina**
 24–26 September 2009
 Organizer: Dr Jorge Nazar. Collaboration: University of Cuyo Contact: Dr Jorge Nazar E-mail: Jorge_Nazar@hotmail.com
- **“WPA Regional Meeting”, Yerevan, Armenia**
 15–18 April 2010
 Organizer: Armenian Association of Psychiatrists
 Contact: Dr Armen Soghoyan
 E-mail: soghoyan@yahoo.com
- **“WPA Regional Meeting”, Beijing, China**
 1–5 September 2010
 Organizer: Chinese Society of Psychiatry
 Contact: Dr Yizhuang Zou
 E-mail: yzouy@263.net
 Website: www.psychiatryonline.cn
- **“WPA Regional Meeting”, Cairo, Egypt**
 26–28 January 2011
 Organizer: Egyptian Psychiatric Association
 Contact: Dr Tarek A. Okasha
 E-mail: tokasha@internetegypt.com
- **“XV World Congress of Psychiatry” Buenos Aires, Argentina**
 September 2011
 Organizers: (a) Argentina Association of Psychiatrist (AAP); (b) Association of Argentinean Psychiatrists (APSA); (c) Foundation for Interdisciplinary Investigation of Communication (FINTECO)
 Contact: Mariano R. Castex
 E-mail: mcastex@congresosint.com.ar
 Website: www.congresosint.com.ar



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

ΤΟΜΟΣ 17

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

- Αλκοολισμός 246–255
 Ανελέητα πένθη 159–164
 Αριστοτελική ηθική 151–158
 Ασθενής με καρκίνο 102–105
 Άτυπη κατάθλιψη 122–136
- Γαλλική ταξινόμηση ψυχικών διαταραχών παιδιού & εφήβου 49–61
- Δεσμός 237–245
 Διαταραχές της διαγωγής 224–236
- Διαταραχές της προσωπικότητας 256–262
 Διπολική διαταραχή 209–223
- Ερωτηματολόγιο φόβου 314–324
- Ηπατίτιδα C 43–48
 Κατάθλιψη 137–150
 Κόπωση 10–13
- Προδρομική συνδρομή 25–42
 Προοπτικές της Ψυχιατρικής 198–201
- Προφίλ ψυχιάτρου 268–275
- Σεξουαλική κακοποίηση 355–370
 Σκλήρυνση κατά πλάκας 325–342
- Υπνηλία 10–13
- Ψυχανάλυση 343–354
 Ψυχαναλυτική ψυχοθεραπεία 62–71
 Ψυχιατρική μεταρρύθμιση 175–178
 Ψυχοπαθολογία 6–9
 Ψυχοφάρμακα 305–313

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

- Αλεβίζος Η 305–313
 Αναγνωστόπουλος ΔΚ 305–313
 Αποστόλου Γ 43–48
- Βαρουχάκης Χ 175–178
 Βασιλαματζής Γρ 9343–354
 Βλαχοπούλου Θ 246–255
- Γαρούφαλλος Γ 209–223
 Γεωργιάδης Μ 237–245
 Γιαννοπούλου Ι 224–236
 Γκόλια ΙΑ 256–262
 Γραμμένου ΠΔ 256–262
- Διακογιάννης Ι 246–255
- Ζέρβας Ι 137–150, 325–342
 Ζηλίκης Ν 49–61
- Θεοδωρόπουλος ΠΓ 343–354
 Θεοδωροπούλου Σ 175–178
- Ιακωβίδης Α 122–136
 Ιακωβίδης ΒΙ 102–105
- Καλομοίρου Μ 246–255
 Καπρίνης Γ 122–136
 Καπρίνης Σ 122–136, 246–255
 Καραβάτος Θ 175–178
- Κασβίκης Γ 314–324
 Κογεώργος Ι 10–13
 Κόλλιας ΚΘ 25–42
 Κονταξάκης Β 25–42, 175–178
 Κόντης Κ 175–178
 Κουμουρτζόγλου Ε 246–255
 Κουτουβίδης Ν 151–158
 Κούτσης Γ 325–342
 Λαζαράτου Ε 49–61, 305–313
 Λαζαράτου Τ 62–71
 Λαχανίδου Ο 137–150
 Λιβανού Μ 314–324
 Λύκουρας Ε 137–150
- Μάνεση Τ 137–150
 Μανιαδάκης Γ 159–164
 Μαντέλλος Δ 325–342
 Μητσώνης Χ 325–342
 Μιχόπουλος Ι 137–150
 Μπαχαράκη Σ 237–245
 Μπέκα Α 355–370
 Μπιλανάκης Ν 43–48
 Μπουφίδου Φ 137–150
 Μυτσικίδου Π 314–324
- Νικολάου Χ 137–150
- Παντελίδου Σ 113–121
 Παπαγεωργίου Χ 137–150
- Παπακώστα ΒΜ 137–150
 Παπακώστας Ι 137–150, 268–275
 Παράσχος Α 268–275
 Πλουμπίδης Δ 305–313, 175–178
 Πόταγας Κ 325–342
 Πούλου Π 314–324
- Σακελλαρόπουλος Π 62–71
 Σανιδά Ε 151–158
 Σπυριδωνίδης Β 237–245
 Σταθάκη Ι 237–245
 Σταθαρού Α 137–150
 Στυλιανίδης Σ 113–121
 Σφάγγος Κ 325–342
 Σωτηροπούλου Β 314–324
- Τζαβάρας Ν 6–9
 Τομαράς Β 175–178
 Τσάλτα Ε 137–150
 Τσομπάνογλου Γ 224–236
- Φουντουλάκης ΚΝ 122–136
 Φωκάς Κ 246–255
- Χαβάκη-Κονταξάκη Μ 25–42
 Χαβιάρη Φ 305–313
 Χατζησταυράκης ΓΝ 62–71
- UEMS 268–275



PSYCHIATRIKI

Published Quarterly by the Hellenic Psychiatric Association

VOLUME 17
JANUARY-DECEMBER 2006

SUBJECT'S INDEX

- Alcoholism 246–255
 Aristotelian ethics 151–158
 Attachment 237–245
 Atypical depression 122–136
- Bipolar disorder 209–223
- Cancer patient 102–105
 Conduct disorders 224–236
- Depression 137–150
- Fatigue 10–13
- Fear questionnaire 314–324
 French classification of child and adolescent mental disorder 49–61
- Hepatitis C 43–48
 Multiple sclerosis 325–342
- Perspectives of psychiatry 198–201
 Personality disorders 256–262
 Profile of a psychiatrist 268–275
 Psychiatric reform 175–178
 Psychoanalysis 343–354
 Psychoanalytic psychotherapy 62–71
- Psychopathology 6–9
 Psychosis prodrome 25–42
 Psychotropic medication 305–313
- Sexual abuse 355–370
 Sleepiness 10–13
- Unresolved mourning 159–164

AUTHOR'S INDEX

- Alevizos V 305–313
 Anagnostopoulos DK 305–313
 Apostolou G 43–48
- Bacharaki S 237–245
 Beca A 355–370
 Bilanakis N 43–48
 Boufidou F 137–150
- Chavaki-Kontaxaki M 25–42
 Chaviari F 305–313
 Chatzistaurakis GN 62–71
- Diakogiannis I 246–255
- Fountoulakis KN 122–136
 Fokas K 246–255
- Garifallos G 209–223
 Georgiadis M 237–245
 Giannopoulou I 224–236
 Golia IA 256–262
 Grammenou PD 256–262
- Iakovidis A 122–136
 Iakovidis VI 102–105
- Kalomirou M 246–255
 Kaprinis G 122–136
 Kaprinis S 122–136, 246–255
- Karavatos Th 175–178
 Kasvikis G 314–324
 Kogeorgos J 10–13
 Kollias KT 25–42
 Kontaxakis V 25–42, 175–178
 Kontis K 175–178
 Koumourtzoglou E 246–255
 Koutouvidis N 151–158
 Koutsis G 325–342
- Lazaratou H 49–61, 305–313
 Lazaratou T 62–71
 Lachanidou O 137–150
 Livanou M 314–324
 Lycouras L 137–150
- Manessi T 137–150
 Maniadakis Gr 159–164
 Mantellos D 325–342
 Mitsonis Ch 325–342
 Michopoulos I 137–150
 Mitsikidou P 314–324
- Nikolaou Ch 137–150
- Pantelidou S 113–121
 Papageorgiou Ch 137–150
 Papakosta VM 137–150
 Papakostas Y 137–150, 268–275
 Paraschos A 268–275
- Ploumpidis D 305–313, 175–178
 Potagas K 325–342
 Poulou P 314–324
- Sakellaropoulos P 62–71
 Sanida E 151–158
 Spyridonidis V 237–245
 Stathakis I 237–245
 Statharou A 137–150
 Stylianidis S 113–121
 Sfagos K 325–342
 Sotiropoulou V 314–324
- Theodoropoulos PG 343–354
 Theodoropoulou S 175–178
 Tomaras V 175–178
 Tsalta E 137–150
 Tsobanoglou G 224–236
 Tzavaras N 6–9
- UEMS 268–275
- Varouhakis Ch 175–178
 Vaslamatzis Gr 9343–354
 Vlachopoulou Th 246–255
- Zervas I 137–150, 325–342
 Zilakis N 49–61

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η *ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ* είναι το επίσημο όργανο της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας· εκδίδεται τέσσερις φορές το χρόνο και έχει τον ίδιο σκοπό με την Εταιρεία, δηλαδή την προαγωγή της Ψυχιατρικής Επιστήμης.

ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ

- Άρθρα Σύνταξης:** Σύντομα άρθρα που αναφέρονται σε επίκαιρα θέματα ιδιαίτερης σημασίας. Γράφονται από τη Συντακτική Επιτροπή ή μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις:** Ενημερωτικά άρθρα που αφορούν σε κριτική ανάλυση ψυχιατρικών θεμάτων ή θεμάτων συγγενών προς την Ψυχιατρική Επιστήμη. Οι ανασκοπήσεις γράφονται από έναν ή δύο συγγραφείς. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες, διπλό διάστημα γραφομηχανής).
- Ερευνητικές εργασίες:** Προοπτικές ή αναδρομικές εργασίες που βασίζονται σε ερευνητικό πρωτόκολλο και δεν έχουν δημοσιευθεί με την ίδια μορφή σε άλλο περιοδικό ή βιβλίο. Εργασίες που έχουν δημοσιευθεί σε άλλο έντυπο στην πρόδρομη μορφή τους ή βασίζονται σε διατριβή γίνονται δεκτές, ο συγγραφέας όμως πρέπει να το αναφέρει στην εισαγωγή της εργασίας. Πρέπει οπωσδήποτε να έχει γίνει στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Οι ερευνητικές εργασίες δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις (10 δακτυλογραφημένες σελίδες, διπλό διάστημα γραφομηχανής).
- Σύντομα άρθρα:** Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, η περιγραφή περιπτώσεων στις οποίες εφαρμόστηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι, καθώς και ερευνητικές εργασίες που μπορούν να καταχωρηθούν σε περιορισμένο χώρο. Η έκταση των άρθρων αυτών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1.500 λέξεις (5 δακτυλογραφημένες σελίδες, διπλό διάστημα γραφομηχανής).
- Ειδικά άρθρα:** Γράφονται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής και αναφέρονται σε θέματα, με τα οποία έχει ιδιαίτερα ασχοληθεί ο συγγραφέας (π.χ. θεραπεία συμπεριφοράς, παθολογική ζηλοτυπία, ψυχοθεραπεία μεταιχμικών καταστάσεων).
- Βιβλιοκριτική:** Η παρουσίαση και κριτική βιβλίων γίνεται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.
- Επιστολές προς τη Σύνταξη:** Περιλαμβάνουν σχόλια και κρίσεις πάνω σε ήδη δημοσιευμένες εργασίες, παρατηρήσεις σε επίκαιρα ψυχιατρικά θέματα, πρόδρομα ερευνητικά αποτελέσματα, κρίσεις για το περιοδικό ή προτάσεις προς το περιοδικό. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 400 λέξεις.
- Επικαιρότητα:** Ειδήσεις που αφορούν στον ψυχίατρο και τους συναδέλφους των άλλων επιστημών της συμπεριφοράς (συνέδρια, σεμινάρια, νέα ιατρικών εταιρειών κ.λπ.).
- Γενικά άρθρα:** Η *ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ* έχει στόχο τη φιλοξενία επιστημονικών εργασιών, αλλά συγχρόνως είναι και βήμα επιστημονικού προβληματισμού και διακίνησης ιδεών. Δέχεται επομένως και γενικά άρθρα που εκφράζουν θεωρητικές απόψεις στο χώρο της Ψυχιατρικής, γνώμες για τα συστήματα παροχής ψυχιατρικής περίθαλψης, απόψεις για τους χώρους επαλληλίας μεταξύ Ψυχιατρικής και άλλων επιστημών και άλλα άρθρα ανάλογου περιεχομένου. Τα άρθρα αυτά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 2.000 λέξεις (περίπου 7 δακτυλογραφημένες σελίδες).
- Άρθρα στην αγγλική γλώσσα:** Η *ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ* θα κυκλοφορεί ένα ή δύο τεύχη ετησίως εξ ολοκλήρου στην Αγγλική (με εκτεταμένη ελληνική περίληψη, 400–500 λέξεις). Στα τεύχη αυτά θα δημοσιεύονται εργασίες ξένων συναδέλφων αλλά και Ελλήνων. Οι ελληνικές εργασίες που θα προκρίνονται από τη Συντακτική Επιτροπή για δημοσίευση στην αγγλική γλώσσα θα μεταφράζονται με ευθύνη του περιοδικού μετά τη σύμφωνη γνώμη και των συγγραφέων.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Οι εργασίες υποβάλλονται στο πρωτότυπο και σε τρία φωτοαντίγραφα, στη διεύθυνση:

Περιοδικό *ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ*
Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία
Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα

Το δακτυλογραφημένο κείμενο πρέπει να συνοδεύεται από δισκέτα H/Y με το κείμενο της εργασίας. Το κείμενο πρέπει να έχει γραφεί με επεξεργαστή συμβατό με πρόγραμμα Windows ή με οποιοδήποτε πρόγραμμα για υπολογιστή Macintosh.

Μαζί με τα υποβαλλόμενα άρθρα πρέπει να υποβάλλεται συμπληρωμένο το «Συνοδευτικό έντυπο υποβολής εργασίας», υπόδειγμα του οποίου υπάρχει

στο τέλος κάθε τεύχους του περιοδικού. Οι υποβαλλόμενες εργασίες χαρακτηρίζονται με κωδικό αριθμό, που γνωστοποιείται στους συγγραφείς και ο οποίος χρησιμοποιείται σε κάθε επικοινωνία με το περιοδικό. Τα άρθρα γράφονται στη δημοτική γλώσσα. Η δακτυλογράφηση γίνεται στη μία όψη του φύλλου, με διπλό διάστημα και περιθώριο τουλάχιστον 3,5 cm.

Στην άνω δεξιά πλευρά της πρώτης σελίδας πρέπει να υπάρχει ο χαρακτηρισμός κάθε άρθρου (π.χ. Ανασκόπηση, Ερευνητική εργασία κ.λπ.).

Όλες οι εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο κριτές. Οι κριτές αξιολογούν την εργασία στη βάση της πρωτοτυπίας, της εγκυρότητας και της σημαντικότητας του περιεχομένου και των συμπερασμάτων της. Η Σύνταξη μπορεί να κάνει φραστικές μετατροπές και διορθώσεις.

ΔΙΑΤΑΞΗ ΤΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ

Όλες οι σελίδες αριθμούνται, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου.

Σελίδα τίτλου: Περιλαμβάνει τον τίτλο του άρθρου (μέχρι 12 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων στην ονομαστική, το κέντρο προέλευσης, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα που θα επικοινωνηθεί με το περιοδικό. Στην ίδια σελίδα αναφέρονται επίσης άτομα, οργανισμοί, ιδρύματα κ.λπ., που ενδεχομένως συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Περίληψη: Στη δεύτερη σελίδα γράφεται η ελληνική περίληψη, που δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Στην περίληψη ανακεφαλαιώνονται τα κύρια μέρη της εργασίας. Φράσεις όπως «τα ευρήματα συζητούνται» πρέπει να αποφεύγονται. Στο τέλος της περιλήψης αναγράφονται 3–10 λέξεις ευρητηρίου.

Αγγλική περίληψη: Στην τρίτη σελίδα γράφεται η αγγλική περίληψη, που πρέπει να έχει έκταση 350–500 λέξεων στις ανασκοπήσεις και τις πρωτότυπες εργασίες και 150 λέξεων στις υπόλοιπες εργασίες. Πρέπει να δίνει ουσιαστικές πληροφορίες. Στην αρχή της αγγλικής περιλήψης αναγράφονται στα Αγγλικά τα ονόματα των συγγραφέων και ο τίτλος του άρθρου.

Κείμενο: Χωρίζεται σε κεφάλαια, που για τις ερευνητικές εργασίες είναι: Εισαγωγή, Υλικό και μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Όσα αποτελέσματα παρατίθενται στους πίνακες δεν επαναλαμβάνονται λεπτομερώς στο κείμενο.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (σύστημα Vancouver). Π.χ. *O Birley (1) βρήκε ότι... αλλά ο Afford (2) διαφώνησε...* Στο βιβλιογραφικό πίνακα περιλαμβάνονται μόνον οι βιβλιογραφικές παραπομπές που υπάρχουν στο κείμενο. Στα άρθρα ανασκόπησης και τα ειδικά άρθρα οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, στις ερευνητικές εργασίες και τα γενικά άρθρα τις 50, στα σύντομα άρθρα τις 15 και στα άρθρα σύνταξης και τις επιστολές προς τη σύνταξη τις 10. Ο βιβλιογραφικός κατάλογος συντάσσεται με αύξοντα αριθμό, που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο, όπως στα ακόλουθα παραδείγματα:

- Birley JLT, Adear P, Singer D et al. Electrogastrographic studies in elderly patients. *Gastroenterology* 1980, 79:311–314 (περιοδικό).
- Alford J, Nemiah J. Peptic ulcer in childhood. In: Sodeman WA (ed): *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1970:457–472 (κεφάλαιο βιβλίου).
- Anonymous. The delusional misidentification syndromes (Editorial). *Br Med J* 1988, 284:622 (όταν δεν αναφέρεται συγγραφέας).

Οι συντμήσεις των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*.

Πίνακες: Γράφονται με διπλό διάστημα γραφομηχανής σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς (πίνακας 1), ακολουθεί σύντομη κατατοπιστική λεζάντα (π.χ. Ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για ψευδοκώληση στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» κατά το 1988) και σε κάθε στήλη υπάρχει κατατοπιστική επικεφαλίδα. Αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές.

Εικόνες: Πρέπει να στέλνονται είτε τα πρωτότυπα των σχεδίων (με σιλικόνη) είτε φωτογραφίες. Στο πίσω μέρος πρέπει να αναγράφεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, οι συγγραφείς και ο τίτλος της εικόνας. Όλες οι εικόνες πρέπει να αναφέρονται στο κείμενο και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Για λεπτομέρειες, βλ. Ιατρική 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Οι συγγραφείς είναι υποχρεωμένοι να κάνουν μία διόρθωση των τυπογραφικών δοκιμών. Εκτεταμένες μεταβολές δεν επιτρέπονται.

Ιατρική δεοντολογία: Στις ερευνητικές εργασίες που αφορούν σε άνθρωπο, πρέπει να αναφέρεται ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Αν πρόκειται να δημοσιευθούν φωτογραφίες ασθενών, δεν πρέπει να διακρίνονται τα χαρακτηριστικά του προσώπου. Διαφορετικά, πρέπει να υπάρχει συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευσή.

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

PSYCHIATRIKI is the official journal of the Hellenic Psychiatric Association. It is published quarterly and has the same scope as the Hellenic Psychiatric Association, namely the advancement of Psychiatry.

TYPES OF ARTICLES

1. **Editorials:** Short articles covering topics of particular importance, written by members of the Editorial Board and by invited authors.
2. **Review articles:** Should be written by one or two authors. They should not exceed 7,500 words.
3. **Research papers:** They are accepted for publication on the condition that they have not been published or submitted for publication elsewhere in the same form. Papers that have been published elsewhere in their preliminary form or are based on dissertations are accepted for consideration but the author must mention this in the Introduction of his manuscript. They must be based on a research protocol and statistical evaluation of the findings is essential. They should not exceed 3,000 words.
4. **Brief communications:** This section includes interesting case reports, descriptions of cases where new diagnostic or therapeutic methods have been applied and research reports which can be accommodated in a small space. They should not exceed 1,500 words.
5. **Special articles:** Invited articles concerning topics of special interest.
6. **Book review:** Presentation and critical review of selected books is carried out by the editorial board or by persons invited by it.
7. **Letters to the editor:** Brief letters (maximum 400 words) will be considered for publication. These may include comments or criticisms of articles published in *PSYCHIATRIKI*, comments on current psychiatric topics of importance, preliminary research reports, comments or criticisms of the Journal, suggestions to the Editorial Board, etc.
8. **Notes and news section:** This section is the responsibility of the Editorial Board.
9. **General articles:** These articles may reflect opinions on the theory and practice of Psychiatry, on the systems of provision of psychiatric services, on matters concerning the borderland between Psychiatry and other specialties or disciplines, etc. They should not exceed 2,000 words. The Editorial Board may suggest shortening of these articles in order to be included in the «Letters to the Editor» section.
10. **Issues in English:** Once or twice a year the issues of *PSYCHIATRIKI* will be published in English (always with extensive abstract in Greek, 400–500 words). In this issue, papers of foreign and Greek writers will be published. The Greek papers that will be published in English will be chosen by the Editorial Board and will be translated with the responsibility of the Journal with the consent of the writers.

SUBMISSION

Papers either in English or in Greek are considered for publication and should be sent to:

Journal PSYCHIATRIKI
Hellenic Psychiatric Association, 11, Papadiamantopoulou str.,
GR-115 28 Athens, Greece

The original manuscript, three copies as well as a copy on a diskette should be submitted. The text must be written with a word processor compatible with any Windows program, or with any program for a Macintosh computer.

The submitted manuscripts should be accompanied by the "Submission form" accurately filled in. Submission form can be found in every issue of the journal.

A code number to be used in further correspondence will be assigned to all papers submitted. Manuscripts should be typewritten, double-

spaced on one side of the paper with a margin of at least 3.5 cm. On the right upper corner of the first page a characterization on the article should appear (e.g., Brief Communication, Research Article). All papers are reviewed by at least two reviewers to determine the originality, validity and importance of content and conclusions. The Editorial Board can make alterations in language and content aiming at rendering the paper more comprehensible.

ARRANGEMENT

All pages must be numbered, starting with the title page.

Title page: It indicates the title (which should not exceed 12 words), the names and surnames of the authors, the Institute, Hospital, University, etc. where the work was conducted and the address and telephone number of the author who will be responsible for the corrections. In the same page appreciation for those who have contributed to the presented work can also be included.

Abstract: The second page must include an informative abstract of up to 200 words as well as 3–10 key words.

Main part: Must be divided in sections (e.g., for the Research Papers: Introduction, Material and method, Results, Discussion). Results appearing in the tables should not be reported again in detail in the text.

References: They must be identified in the text by arabic numbers (in brackets) and must be numbered in the order in which they are first mentioned in the text (Vancouver system), e.g. *Birley (1) found that... but Alford (2) disagreed*. The list of references should include only those publications which are cited in the text.

References should not exceed 100 in the Review articles and the Special articles, 50 in the General articles, 15 in the Brief Communications, and 10 in the Editorials and the Letters to the Editor.

The following paradigms illustrate the various reference categories:

1. Birley JLT, Adler P, Singer D et al. Electrogastrographic studies in elderly patients. *Gastroenterology* 1980, 79:311–314 (Journal).
2. Alford J, Nemiah J. Peptic ulcer in childhood. In: Sodeman WA (ed) *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1970:457–472 (chapter in book).
3. Anonymous. The delusional misidentification syndromes (Editorial). *Br Med J* 1988, 284:622.

Abbreviations of journals should conform to the style used in *Index Medicus*; journals not indexed there should not be abbreviated.

Tables: They must appear in a separate page, double-spaced. They must be numbered in the order in which they are mentioned on the text, with arabic numbers (table 1). A descriptive concise title should be included. Avoid vertical lines.

Figures: They must be professionally prepared glossy or other camera-ready prints. They must be numbered with arabic numbers (figure 1) in the order in which they appear in the text. The figure number, the authors' names, the title on the paper and the figure title should be written with soft pencil on the back of each figure (or on a label affixed to it). A copy of each table and figure must be included with each copy of the manuscript.

Symbols and abbreviations: Spell out all abbreviations (other than those for units of measure) the first time they are used. Follow Iatriki 1980, 37:139 (in Greek) or «Units, Symbols and Abbreviations: a Guide for Biological and Medical Editors and Authors» (3rd ed, 1977) available from the Royal Society of Medicine of the United Kingdom.

Proofs: A proof will be sent to the first author of each article. Extensive changes are not allowed.

Medical Ethics: In all cases where investigations concerning humans are reported, compliance with the Helsinki declaration (1975) must be mentioned in the accompanying letter. When photographs of a patient are used, the facial characteristics must not reveal the identity of the patient, unless the patient has given written permission to the authors.

ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΗΝ «ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ»

(Υποβάλλεται μαζί με την εργασία, τρία φωτοαντίγραφα της εργασίας και την αντίστοιχη δισκέτα)

- Παρακαλώ συμπληρώστε/τσεκάρετε όλα τα σημεία του εντύπου
- Είδος εργασίας (σημειώστε με Χ):

- | | | |
|---------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ | <input type="checkbox"/> ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ | <input type="checkbox"/> ΣΥΝΤΟΜΟ ΑΡΘΡΟ |
| <input type="checkbox"/> ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ | <input type="checkbox"/> ΓΕΝΙΚΟ ΑΡΘΡΟ | <input type="checkbox"/> ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ |

Τίτλος εργασίας

.....

.....

• Ονοματεπώνυμο συγγραφέων

.....

.....

• Φορέας ή Κέντρο (α), από το οποίο προέρχεται η εργασία

.....

.....

.....

• Υπεύθυνος συγγραφέας για την αλληλογραφία

Ονοματεπώνυμο

Διεύθυνση

Τηλέφωνο Fax: E-mail:

- Επιβεβαιώστε (σημειώστε με Χ) όλα τα παρακάτω σημεία της εργασίας μας:

- Περίληψη της εργασίας στα ελληνικά και αγγλικά, σύμφωνα με τις προδιαγραφές του περιοδικού (προσοχή στην έκταση των περιλήψεων)
- 4-5 λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά
- Αντιστοιχία των βιβλιογραφικών αναφορών του κειμένου με τον κατάλογο της βιβλιογραφίας, που παρατίθεται στο τέλος του άρθρου
- Καταγραφή των βιβλιογραφικών αναφορών σύμφωνα με τις προδιαγραφές της «Ψυχιατρικής»

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας γνωστοποιώ ότι όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και την υποβολή της στην «Ψυχιατρική». Το ίδιο κείμενο δεν έχει δημοσιευθεί ούτε έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο ελληνικό ή ξένο περιοδικό.



Υπογραφή

Ημερομηνία

SUBMISSION FORM TO "PSYCHIATRIKI"

(Should be submitted along with the original manuscript, three copies as well as a copy on a diskette)

- Please check (with X) and complete the following

- Type of the article:

- REVIEW RESEARCH PAPER BRIEF COMMUNICATION
 SPECIAL ARTICLE GENERAL ARTICLE CASE REPORT

- Title of the paper

- Names and surnames of the authors

- Institute where the work was conducted

- Author: responsible for the correspondence

Name and surname

Adress

Tel:..... Fax: E-mail:

- Please confirm and check (with X) all the following points regarding the submission of four paper:
 - Abstract
 - 4-5 key words
 - Correspondence of the text's references to the reference list
 - Recording of the references according to instructions to contributors of the journal "Psychiatriki"

The author responsible for the correspondence notily that all the authors of the paper agree with the text of the paper and the publication in the Journal "Psychiatriki". The same paper did not publish in another journal.

Signature

Date

