



## ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

#### Άρθρο σύνταξης

Αρχαία ελληνική φιλοσοφία και σύγχρονη ψυχιατρική

Χ.Σ. Ιεροδιακόνου..... 213

#### Ερευνητική εργασία

Η κλίμακα άγχους και κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (HADS): Στάθμιση σε ελληνικό πληθυσμό

I. Μιχόπουλος, Χ. Καλκαβούρα, Π. Μιχαλοπούλου, Κ. Φινέτη, Γ. Καλέμη, Μ.Λ. Ψαρρά, P. Γουρνέλλης, X. Χριστοδούλου,  
Α. Δουζένης, Π. Πατάπης, K. Πρωτόπαππας, E. Λύκουρας..... 217

#### Ανασκοπήσεις

Η νευροβιολογία του αυτισμού

Σ. Κωτσόπουλος ....., 225

Οι υποθέσεις του «συνεχούς» και του «φάσματος» των καταθλιπτικών διαταραχών

A. Παναγιωτακοπούλου, M-E. Κονταξάκη ....., 239

Ναρκισσισμός και θρησκευτικότητα

K. Εμμανουηλίδης ....., 251

#### Ειδικό άρθρο

Η χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια: Ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων

E. Θεοχάρη, X. Μπουλάς, A. Χαϊδεμένος ....., 259

#### Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Κακόθες νευροληπτικό σύνδρομο οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά: Αναφορά δύο περιστατικών

X. Ανδρέου, B.Π. Μποζίκας, Γ. Κουνενής, Γ. Γαρύφαλλος, I. Γκιουζέπας, K. Φωκάς ....., 273

Επιστολή προς τη Σύνταξη ....., 277

Προσεχείς επιστημονικές εκδηλώσεις ....., 280

Οδηγίες για τους συγγραφείς ....., 283



## PSYCHIATRIKI

**Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association**

**11, Papadiamantopoulou str., 115 28 Athens, Greece**

### CONTENTS

#### Editorial

##### Ancient Greek Philosophy and Modern Psychiatry

- Ch.S. Ierodiakonou*..... 215

#### Research articles

##### Hospital anxiety and depression scale (HADS): Validation in a Greek general hospital sample

- I. Michopoulos, C. Kalkavoura, P. Michalopoulou, K. Fineti, G. Kalemi, M.L. Psarra, R. Gournellis, C. Christodoulou, A. Douzenis, P. Patapis, K. Protopapas, L. Lykouras*..... 217

#### Reviews

##### The neurobiology of autism

- S. Kotsopoulos*..... 225

##### "Continuum" and "Spectrum" hypotheses of depressive disorders

- A. Panagiotakopoulou, M.-I. Kontaxaki*..... 239

##### Narcissism and Religiosity

- C. Emmanouilidis*..... 251

#### Special article

##### Use of antiepileptic drugs in schizophrenia: A review of recent evidence

- I. Theochari, C. Boulas, A. Chaidemenos*..... 259

#### Case report

##### Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: two case reports

- C. Andreou, B.P. Bozikas, G. Kounenis, G. Garyfallos, J. Giouzepas, C. Fokas*..... 273

- Letter to the Editors**..... 277

- Future scientific meetings**..... 280

- Instructions to contributors**..... 284

## Άρθρο Σύνταξης Editorial

### Αρχαία Ελληνική Φιλοσοφία και Σύγχρονη Ψυχιατρική

Απέναντι στη φιλοσοφία, πολλοί μη επαίοντες, επιστήμονες των λεγομένων «θετικών» επιστημών (και δη οι τεχνοκράτες), παραμένουν αποστασιοποιημένοι ή και επικριτικοί, έχοντας την εντύπωση ότι πρόκειται για αβάσιμες θεωρίες, ηθικολογίες κ.ά. και ότι γενικά «κάτι τέτοια» απασχολούν μόνο τους αιθεροβάμοντες. Αν όμως ενδιατρίψει ένας, πριν καν χρειαστεί να εμβαθύνει πολύ, θα δει ότι πολλοί αρχαίοι φιλόσοφοι δεν έμεναν στον ιδεατό μόνο κόσμο, αλλά βάσιζαν τα συμπεράσματά τους σε επιχειρήματα από παρατηρήσεις στα φυσικά φαινόμενα, την καθημερινή ζωή και την ανθρώπινη συμπεριφορά.

Άλλωστε, τα βασικά θέματα που ερεύνησαν οι αρχαίοι Έλληνες φιλόσοφοι ήταν έννοιες και προβληματισμοί που απασχολούν και σήμερα οποιονδήποτε σκεπτόμενο άνθρωπο. Ποιος δεν διερωτήθηκε σε κάποιες περιόδους της ζωής του για υπαρξιακά και οντολογικά θέματα; Πού πορευόμαστε, ποιο το περιεχόμενο της ευτυχίας, τι ανταπόδοση περιμένουμε στη φιλία, ποια γνώση είναι πραγματική και αντικειμενική, υπάρχει απόλυτο και ασφαλές δίκαιο, μπορούμε να μιλούμε για ελεύθερη βούληση στον άνθρωπο, είναι όλα προκαθορισμένα στη ζωή; κ.λπ., κ.λπ.!

Οι αρχαίοι Έλληνες φιλόσοφοι διερευνούν τέτοια ερωτήματα και δίνουν ύστερα από συζήτηση ποικίλες από-ψεις, τις οποίες ο σημερινός μελετητής μπορεί να αποδεχθεί, να απορρίψει ή να επιλέξει κάποιες. Εξάλλου, σε αρκετά απ' αυτά τα ερωτήματα, τοποθετήσεις έχουν και οι θρησκείες, οι πολιτικοκοινωνικές θεωρίες και οι κατά τόπους πολιτιστικές αντιλήψεις. Η διαφορά έγκειται στο ότι, αντίθετα προς τη φιλοσοφία, αυτές κατά κανόνα είναι δογματικές και απόλυτες.

Η προσπάθεια κάθε Έλληνα φιλοσόφου κατέτεινε στην πληρέστερη κατανόηση του φυσικού κόσμου και σε θεώρηση του ανθρώπου μέσα στο φυσικό αυτό περιβάλλον, ανάμεσα στους συνανθρώπους του και ως προς τον εσώτερο εαυτό του. Ένας επιγραμματικός και περιεκτικός ορισμός της φιλοσοφίας έχει διατυπωθεί ως εξής: «Φιλοσοφίαν φασίν είναι επιτήδευσιν (=ενασχόληση) σοφίας, την δε σοφίαν επιστήμην (=εις βάθος γνώση) θεών τε και ανθρωπίνων πραγμάτων». Η κατανόηση, λοιπόν, επέρχεται με την ορθή γνώση και επιτυγχάνεται μέσα από μια (φιλοσοφική, όπως θα δούμε) ερευνητική μεθοδολογία.

Ένα πρώτο σχόλιο όμως προηγουμένως: Ο ψυχίατρος έρχεται σε επαφή και διάλογο με τον «κόσμο» του ασθενή, ο οποίος είχε στη διαδρομή της ζωής του σχηματίσει στερεότυπα και αντιλήψεις, που είχαν απαντήσει λίγο ή πολύ σε ορισμένους ανθρώπινους προβληματισμούς του, τέτοιους που και στην αρχή ανέφερα (δεν εννοώ, βέβαια, τις νοσηρές υπερβολές των βαριά ιδεοψυχαναγκαστικών ή των αρχόμενων σχιζοφρενών). Ο ψυχίατρος ασφαλώς δεν θα ανταποκριθεί στα ερωτήματα του ασθενούς προτείνοντάς του δικές του, προσωπικές θέσεις, όμως η εξοικείωση με την πολυπλευρότητα της αρχαίας ελληνικής φιλοσοφίας (της οποίας οι απόψεις ίσχυσαν διαχρονικά) θα του ευρύνει τη δυνατότητα να κατανοήσει καλύτερα τις υπαρξιακές και άλλες δυσκολίες του αρρώστου του, ώστε να συναντήσει ευκολότερα τον «κόσμο» εκείνου.

Για την προσπάθεια προς το στόχο της «καθαρής και αληθινής» γνώσης πολύ λαμπρό παράδειγμα έχουμε στην αρχαιοελληνική φιλοσοφία τους σωκρατικούς διαλόγους του Πλάτωνα, όπως και τα ρέοντα πεζά κείμενα του Αριστοτέλη και άλλων, όπου επίσης διαφαίνεται η αναλυτική, διαλεκτική μέθοδος (η γνωστή και ως «μαιευ-

τική»). Ο φιλόσοφος θέτει ερώτημα, το οποίο ύστερα από συζήτηση απαντάται με επιχειρήματα, από τα οποία ανακύπτουν νέα ερωτήματα, που κι αυτά συζητούνται κ.ο.κ. Με τον τρόπο αυτό, βάσει επιχειρημάτων και αντεπιχειρημάτων που βασίζονται σε δεδομένα (την «υποκειμένην ύλην» κατά τον Αριστοτέλη) διευκρινίζονται τα θέματα και διανοίγονται νέα, ώστε τα συμπεράσματα να είναι βάσιμα και πιο κοντά στην πραγματικότητα και την αλήθεια.<sup>1</sup> Η γραμμή της φιλοσοφικής συζήτησης μπορεί να είναι αιτιοκρατική, αναζητώντας τους αρχικούς παράγοντες, ή/και τελεολογική, ώστε να εξηγηθούν οι στόχοι.<sup>2</sup>

Δεν ενδιαφέρει τόσο αν η τελική κατάληξη θα είναι «σωστή» ηθικά, κοινωνικά κ.λπ., όσο να έχει κρατηθεί μια σειρά συλλογισμών που να βασίζονται στους κανόνες της λογικής. Η διαλεκτική αυτή διαδικασία έχει επιπλέον το πλεονέκτημα ότι προσφέρει σ' αυτόν που την εφαρμόζει περισσότερο αντικειμενική κριτική ικανότητα, αποφυγή αντιφάσεων, ιεράρχηση των θεμάτων που τον απασχολούν, αντιμετώπιση των δυσάρεστων χωρίς φόβους και προκαταλήψεις και γενικά ορθότερη εκτίμηση των πραγμάτων και των συναισθημάτων. Του παρέχει, δηλαδή, ένα καλύτερο εργαλείο σκέψης.

**Δεύτερο σχόλιο:** Από τη σύντομη έκθεση της πιο πάνω αρχαιοελληνικής φιλοσοφικής διαδικασίας γίνονται εμφανείς οι ομοιότητες με ορισμένες μεθόδους της σύγχρονης ψυχοθεραπευτικής διεργασίας, ιδίως ψυχαναλυτικού προσανατολισμού. Ο ψυχοθεραπευτής δεν παίρνει θέση (ηθική, κοινωνική ή άλλη) στις τελικές αποφάσεις του ασθενούς, αλλά τον βοηθά να αναγνωρίσει τα προβλήματά του, να τα αναλύσει, να ξεφύγει από ψευδοερωτήματα και συμπτωματολογικές επικαλύψεις και διαδοχικά να φθάσει στα πραγματικά αίτια και να αντιληφθεί τις βαθύτερες επιθυμίες του, ώστε να ενεργήσει προς εφικτούς στόχους. Η βάση βρίσκεται πάντα, όπως και στη φιλοσοφία, στην κατανόηση της «υποκειμένης ύλης», που αποτελεί και την πραγματικότητα στον ψυχισμό του αρρώστου. Θέλω ακόμη να σημειώσω ορισμένα ειδικότερα κοινά στοιχεία: η διασάφηση των θεμάτων, η εντόπιση αντιφάσεων, η αντιμετώπιση των αποφευγομένων προβλημάτων κ.ά. Θυμίζουν πολύ τεχνικές της βραχείας ψυχοθεραπείας του Σιφναίου<sup>3</sup> (*clarification, contradictions, confrontation*).

Η προσφορά των αρχαίων Ελλήνων φιλοσόφων, ωστόσο, δεν εξαντλείται εδώ. Οι περισσότεροι έχουν ασχοληθεί με ποικίλα ψυχικά θέματα, από πολλές πλευρές. Θα σταθώ μόνο σε μερικά, τα οποία εξονυχιστικά μελέτησε ο Αριστοτέλης, που μου είναι πιο οικείος. Στο βιβλίο του «Περί Ψυχής» δέχεται την ψυχοβιολογική ενότητα του ανθρώπου, τις ψυχοσωματικές και σωματοψυχικές διεργασίες και με εκπληκτική οξυδέρκεια προβαίνει σε ταξινόμηση των ψυχικών λειτουργιών κατά τρόπο που δεν απέχει πολύ από το σύγχρονο, με τις «օρέξεις» να έχουν τα χαρακτηριστικά των ενστικτωδών ενορμήσεων.<sup>4</sup> Στην πραγματεία του για τη Μνήμη διαχωρίζει τις φάσεις της και μιλά ουσιαστικά για την απώθηση των ψυχικών παραστάσεων «εν τω βάθει» και τις «λανθάνουσες» (δηλαδή στο υποσυνείδητο) διεργασίες. Κατά την επεξεργασία του θέματος του Ύπνου δίνει εύστοχες ερμηνείες για το έκδηλο περιεχόμενο ορισμένων ονείρων, που είναι «ευθύ» (κατανοητό), αντίθετα προς τα «διεστραμμένα» όνειρα, τα ακατανόητα λόγω μηχανισμών άμυνας, τους οποίους ο φιλόσοφος υποδεικνύει.<sup>5</sup>

**Τελικό σχόλιο:** Ο Έλληνας ψυχίατρος έχει μια ευχάριστη αίσθηση όταν συναντά τις σκέψεις φιλοσόφων, που έζησαν σ' αυτόν τον τόπο 25 αιώνες πριν, και μάλιστα όταν διαπιστώνει παρόμοιους προβληματισμούς μ' εκείνους που παρουσιάζονται στη δουλειά του ή και που ο ίδιος έχει. Ο ψυχίατρος, διακονώντας μια ειδικότητα κατεξοχήν των σκέψεων και των συναισθημάτων (και όχι απλώς συνταγογραφική ή τεχνοκρατική), μπορεί να αποκομίζει εμπειρίες κατά την επαφή με τα κείμενα των μεγάλων διανοητών. Διευρύνεται ο ορίζοντας των ενδιαφερόντων του, αξιοποιούνται νέες (με έναυσμα τις «αρχαίες») ιδέες, επιβεβαιώνεται ή βελτιώνεται η σκεπτική διαδικασία που ακολουθεί και –αν μη τι άλλο– ικανοποιείται η ιστορική περιέργεια (γιατί όχι και η στοχαστική αναζήτηση) του Έλληνα επιστήμονα.

X.Σ. Ιεροδιακόνου

## Βιβλιογραφία

1. Αριστοτέλους Ηθικά Νικομάχεια – Βιβλίο Α': 1094b 11–1098a 31
2. Ιεροδιακόνου ΧΣ. Ο Αριστοτέλης για τη φυλία και τον έρωτα – Ψυχαναλυτική διερεύνηση στα «Ηθικά» του φιλοσόφου. Εκδόσεις Μαστορίδη, Θεσσαλονίκη, 2006:19–24, 181–207
3. Sifneos P. *Short-term psychotherapy and emotional crisis*. Harvard, Cambridge, 1976
4. Ιεροδιακόνου ΧΣ. Ψυχολογικά θέματα στον Αριστοτέλη – από τη σκοπιά ενός ψυχιάτρου. Εκδόσεις Μαστορίδη, Θεσσαλονίκη, 2004:79–87, 233–309
5. Αριστοτέλους Μικρά φυσικά – Περί μνήμης και αναμνήσεως: 450a 9–452a 18, Περί ύπνου και εγρηγόρσεως 463a 12–464b 17

## Editorial Ἄρθρο Σύνταξης

### Ancient Greek Philosophy and Modern Psychiatry

Many scientists, mainly of the applied and technological schools, keep a distance from philosophy, or they are even critical, having the impression that "it's all about unfounded theories, for people up-in-the-skies". But if one elaborates a little, even without any specialized knowledge, one will see that many ancient philosophers did not restrict themselves to idealism, but they based their conclusions on arguments coming from observations of physical phenomena, everyday life and human behaviour.

The basic subjects which were investigated by the ancient Greek philosophers were concepts and questions that are still today the object of query for any thoughtful man. Who at some period of his life did not ask himself about existential and ontological subjects? Where are we heading for, what are the contents of happiness, what do we expect from a friendship, which knowledge is real and objective, is there an absolute justice with certainty, can we talk about a free will for men, are all fixed by destiny? Etc., etc. Ancient Greek philosophers investigated such questions and following elaborate discussions gave various positions, which a student can today accept, reject or select some among them. In a parallel way religions also, as well as various political and social theories, or even local prejudices try to give answers. The difference lies in the fact that, contrary to philosophy, they are as a rule dogmatic and have absolute positions.

The effort of every Greek philosopher was directed towards a better understanding of Nature and to a theorization of Man within his natural environment, among his fellow-citizens and in relation to his inner self. An epigrammatic and comprehensive definition of philosophy had been phrased as follows: "Philosophy is dealing with wisdom, and wisdom with deep knowledge of gods and human vicissitudes". Understanding, therefore, is the result of right knowledge carried out successfully through a philosophical research methodology.

1st comment: A psychiatrist gets in contact and in a dialogue with the "world" of the patient, who had all through his life formed stereotypes and concepts, which had to some extent answered his questions, of the type I mentioned at the beginning. (I do not mean, of course, the dilemmas of heavily obsessive or schizophrenic patients). A psychiatrist, on the other hand, cannot respond by proposing his own personal theories of life to the patient. Nevertheless, getting familiar with the various teachings of ancient Greek philosophers (which survived through the ages) will widen his ability to better understand the existential and other perplexities of his patient and will bring him closer to the latter.

For the effort towards the target of a "clear and true" knowledge, we have the excellent examples of the socratic dialogues of Plato and the books of Aristotle and others, in which the analytic, dialectic method (the well-known as "midwifery") is clearly shown; the philosopher puts a question which following a discussion gets answers based on arguments, which again lead to new questions that are also discussed, and so on. In this way arguments and objections based on data (the "underlying material" of Aristotle) clear up many subjects and at the same time open new ones making the conclusions more dependable and more close to reality and

truth.<sup>1</sup> The line of philosophical discussions can be towards the original causes of phenomena, or teleological towards the latters' targets.<sup>2</sup>

The main interest does not lie so much in the content of the conclusions –whether they are “right” or moral or socially acceptable etc.– but in the process of keeping a series of syllogisms based on the laws of logic. This dialectic process has the advantage of offering to the discussant a better critical ability, avoidance of contradictions, clarification of subjects hierarchically, confrontation of anything unwanted without fear or prejudice, and generally a better judgement of things and emotions, i.e. it provides a better tool for “right” thinking.

2nd comment: From the above short referral to the procedure followed in ancient Greek philosophy, the similarities with certain modern psychotherapeutic methods, especially of a psychoanalytic orientation, become clear. A psychotherapist does not take definite positions (moral, social or others) in the final positions of his patient, but he helps the latter accept the problems, analyze them, avoid covering them under symptoms or pseudoquestions, so that at the end the patient can reach the real causes of his problems, understand his deeper desires, and ultimately act towards feasible targets. The foundations lie always (as in philosophy) in the understanding of “the underlying material”, which is actually the reality in the psychic world of the patient. I would also like to note certain common elements, clarification of subjects –spotting the contradictions, confrontation of problems that had been avoided etc.–which remind us of techniques of the short-term psychotherapy of Sifneos.<sup>3</sup>

The contribution of ancient Greek philosophers is not only what has been above mentioned. Many of them have dealt with various psychological themes and I will mention here only a few studied more widely by Aristotle. In his work “On the Soul” he accepts the psychobiological unity of Man and the psychosomatic and somatopsychic processes; with remarkable clear-sightedness he goes on to a classification of mental functions, which is very similar to the one we use in modern times, and he refers to the “desires” attributing to them characteristics of today's instinctual drives.<sup>4</sup>

In his book on Memory the philosopher rightly distinguishes its phases and speaks about “deep (i.e. subconscious) repressions of mental images” and about “latent processes”. In discussing the subject of Sleep he gives well aimed interpretations for the manifest content of certain dreams which are “straight” (understandable), as well as for others which are “distorted”, very difficult to understand because of mechanisms of defense, as the writer himself points out.<sup>5</sup>

Final comment: A Greek psychiatrist has a pleasant feeling when he meets the thoughts of philosophers who had lived 25 centuries ago in this country, especially when he sees in them questions similar to those presented during his work or to some he himself wonders about. Since a psychiatrist serves a specialty mainly dealing with emotions and thoughts (and not simply with prescriptions or laboratories), he can enrich his experience by keeping in touch with the texts of great thinkers. The horizon of his interests is broadened, new ideas (triggered by the “ancient” ones) are materialized, the thinking processes that he follows are confirmed or improved, and –last but not least– the historical curiosity (why not also the meditating search) of a Greek scientist is satisfied.

Ch.S. Ierodiakonou

## Reference

1. Αριστοτέλους Ηθικά Νικομάχεια – Βιβλίο Α': 1094b 11-1098a 31
2. Ιεροδιακόνου ΧΣ. Ο Αριστοτέλης για τη φύλα και τον έρωτα – Ψυχαναλυτική διερεύνηση στα «Ηθικά» του φιλοσόφου. Εκδόσεις Μαστορίδη, Θεσσαλονίκη, 2006:19-24, 181-207
3. Sifneos P. *Short-term psychotherapy and emotional crisis*. Harvard, Cambridge, 1976
4. Ιεροδιακόνου ΧΣ. Ψυχολογικά θέματα στον Αριστοτέλη – από τη σκοπιά ενός ψυχιάτρου. Εκδόσεις Μαστορίδη, Θεσσαλονίκη, 2004:79-87, 233-309
5. Αριστοτέλους Μικρά φυσικά – Περί μνήμης και αναμνήσεως: 450a 9-452a 18, Περί ύπνου και εγρηγόρσεως 463a 12-464b 17

## Ερευνητική εργασία Research articles

### Η κλίμακα άγχους και κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (HADS): Στάθμιση σε ελληνικό πληθυσμό

**I. Μιχόπουλος,<sup>1</sup> X. Καλκαβούρα,<sup>1</sup> Π. Μιχαλοπούλου,<sup>1</sup> K. Φινέτη,<sup>1</sup>  
Γ. Καλέμη,<sup>1</sup> ΜΛ. Ψαρρά,<sup>1</sup> P. Γουρνέλλης,<sup>1</sup> X. Χριστοδούλου,<sup>1</sup>  
Α. Δουζένης,<sup>1</sup> Π. Πατάπης,<sup>2</sup> K. Πρωτόπαππας,<sup>3</sup> E. Λύκουρας<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Β' Ψυχιατρική Κλινική, <sup>2</sup>Γ' Χειρουργική Κλινική, <sup>3</sup>Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
«Αττικό» Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2007, 18:217–224

**H**κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (HADS) έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές χώρες για να βοηθήσει στην εκτίμηση του άγχους και της κατάθλιψης σε ασθενείς των γενικών νοσοκομείων, με πολύ καλά αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη, η HADS χορηγήθηκε σε 521 άτομα (246 ασθενείς, νοσηλευόμενους και εξωτερικούς, και 275 μάρτυρες). Το Ερωτηματολόγιο Κατάθλιψης του Beck και το Ερωτηματολόγιο Άγχους του Spielberger χρησιμοποιήθηκαν ως πρότυπα για την κατάθλιψη και το άγχος, αντίστοιχα. Η HADS παρουσίασε υψηλή εσωτερική συνοχή (Cronbach's  $\alpha=0,884$ ) και αξιοπιστία (test-retest Intraclass Correlation Coefficient 0,944). Η παραγοντική ανάλυση ανέδειξε δύο παράγοντες. Έδειξε επίσης υψηλή εγκυρότητα: οι συσχετίσεις της, τόσο ως σύνολο όσο και ως υποκλίμακες με τα Ερωτηματολόγια Beck και Spielberger, ήταν αντίστοιχα υψηλές (0,722–0,749). Η ελληνική μετάφραση της HADS εμφάνισε καλές ψυχομετρικές ιδιότητες και μπορεί να αποδειχθεί στην πράξη ως ένα χρήσιμο εργαλείο για τους κλινικούς ιατρούς στην αναγνώριση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης στο γενικό νοσοκομείο.

**Λέξεις ευρετηρίου:** HADS, γενικό νοσοκομείο, στάθμιση.

## Εισαγωγή

Η Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (HADS) αναπτύχθηκε από τους Zigmond και Snaith το 1983.<sup>1</sup> Ο σκοπός της δημιουργίας της ήταν η προσφορά στους κλινικούς ιατρούς ενός πρακτικού, εύχρηστου και αξιόπιστου εργαλείου για την αναγνώριση του άγχους και της κατάθλιψης. Ο ρόλος της κλίμακας είναι περισσότερο ανιχνευτικός παρά διαγνωστικός. Θα ήταν καλύτερα να χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των ασθενών του γενικού νοσοκομείου που απαιτούν πιο συστηματική ψυχιατρική εκτίμηση και φροντίδα.<sup>2</sup>

Η κατάθλιψη και το άγχος στους ασθενείς του γενικού νοσοκομείου μπορεί να αποδειχθούν συχνότερα απ' ότι γενικά πιστεύεται, γεγονός που αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την πρόγνωση της βασικής νόσου. Η συχνότητα της κατάθλιψης στην Ελλάδα σε παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς με τη χρήση του Ερωτηματολογίου Κατάθλιψης του Beck<sup>3</sup> έχει βρεθεί ότι φθάνει το 29%.<sup>4</sup>

Η HADS έχει μεταφραστεί και χρησιμοποιηθεί ευρέως σε περισσότερες από 25 χώρες.<sup>5</sup> Ο Herrmann, σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση, αναφέρει ότι η HADS έχει επιδείξει αξιοπιστία και εγκυρότητα.<sup>2</sup> Σε παρόμοια συμπεράσματα είχε καταλήξει και μια μεταγενέστερη ανασκόπηση.<sup>5</sup> Η HADS έχει χρησιμοποιηθεί στο γενικό πληθυσμό,<sup>6-8</sup> σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου,<sup>9-12</sup> σε μονάδες φροντίδας ασθενών με καρκίνο,<sup>13-15</sup> ακόμα και σε ασθενείς με σύνδρομο επικτητής ανοσιακής ανεπάρκειας.<sup>16</sup> Έχει μεταφραστεί στα ελληνικά και έχει σταθμιστεί, με καλά αποτελέσματα, σε μονάδα παρηγορητικής φροντίδας ασθενών με καρκίνο.<sup>17</sup>

## Υπικό και μέθοδος

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τη Β' Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αττικό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο. Τρεις ομάδες ατόμων συμμετείχαν: μία ομάδα ηλικιωμένων ασθενών που νοσηλεύονταν στη Δ' Παθολογική και στη Γ' Χειρουργική Κλινική, μία ομάδα ασθενών σε αναμονή για να εξεταστούν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Νοσοκομείου και μία ομάδα από το γενικό πληθυσμό («μάρτυρες»). Συνολικά, συμμετείχαν 521 άτομα, 246 ασθενείς και 275 μάρτυρες.

Η HADS είναι μια κλίμακα που συμπληρώνεται από τον εξεταζόμενο και αποτελείται από 14 λήμματα, καθένα από τα οποία έχει 4 δυνατές απαντήσεις (0-3) (βλ. παράρτημα). Έχει σχεδιαστεί για να εκτιμά το άγχος (HADS-A) και την κατάθλιψη (HADS-D) (7 λήμματα για κάθε κατάσταση, με διακύμανση βαθμολογίας από 0 έως 21). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα λήμματα που διερευνούν την κατάθλιψη δεν περιλαμβάνουν ερωτήσεις για τα σωματικά συμπτώματα (όπως αϋπνία, ανορεξία, απώλεια βάρους, καταβολή), που είναι πολύ συχνά σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου. Χρησιμοποιήθηκε η ελληνική μετάφραση της κλίμακας κατόπιν σχετικής αδείας από τον εκδοτικό οίκο “nFer Nelson Publishing”.

Το Ερωτηματολόγιο του Beck για την κατάθλιψη (BDI) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της κατάθλιψης ως πρότυπο. Αποτελείται από 21 λήμματα, συμπληρώνεται από τον εξεταζόμενο και έχει χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για την εκτίμηση της βαρύτητας της κατάθλιψης, αλλά και ως μέθοδος ανίχνευσης. Έχει σταθμιστεί στα ελληνικά και η χρήση του είναι ευρέως διαδεδομένη.<sup>18</sup>

Το Ερωτηματολόγιο του Spielberger (STAI) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του άγχους ως πρότυπο.<sup>19</sup> Αποτελείται από δύο υποκλίμακες με 20 λήμματα, από τις οποίες η μια εξετάζει το άγχος ως οξεία κατάσταση (state) και η άλλη ως μόνιμο χαρακτηριστικό (trait). Έχει σταθμιστεί στα ελληνικά και χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικά, αλλά και μη κλινικά δείγματα.<sup>20</sup>

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες: για τη σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών η δοκιμασία  $\chi^2$  και για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών οι δοκιμασίες t-test και ANOVA (μετά από διόρθωση κατά Bonferroni). Ως δείκτης συσχέτισης χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής r του Pearson. Οι ψυχομετρικές ιδιότητες της HADS εκτιμήθηκαν ως εξής: η εσωτερική δομή και συνοχή με την παραγοντική ανάλυση, το συντελεστή Cronbach α (αποδεκτές τιμές >0,7) και τις συσχετίσεις μεταξύ λημμάτων και κλίμακας και η αξιοπιστία με τη χρήση του συντελεστή ICC (Intraclass Correlation Coefficient). Οι συσχετίσεις της κλίμακας με τα ερωτηματολόγια BDI και Spielberger χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες εξωτερικής αξιοπιστίας. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS 11.0 για Windows.

**Νοσοκομειακή Μέτρηση Άγχους και Κατάθλιψης (HADS)**

Όνομα:

Ημερομηνία:

**ΔΙΠΛΟΣΤΕ ΕΔΩ** Οι κλινικοί ιατροί είναι σε επίγνωση ότι τα συναισθήματα παιζουν ένα σημαντικό ρόλο στις περισσότερες ασθένειες. Αν ο/η κλινικός/ή ιατρός σας γνωρίζει σχετικά μ' αυτά τα συναισθήματα, θα είναι σε θέση να σας βοηθήσει περισσότερο.

Αυτό το ερωτηματολόγιο είναι σχεδιασμένο ώστε να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό σας γνωρίσει πώς αισθάνεστε. Διαβάστε κάθε παρακάτω ερώτημα και υπογραμμίστε την απάντηση η οποία είναι πλησιέστερη στα συναισθήματά σας της προηγούμενης εβδομάδας.

Αγνοήστε τους αριθμούς οι οποίοι είναι τυπωμένοι στο περιθώριο του ερωτηματολογίου.

Μην προβληματίζεστε πολύ για τις απαντήσεις σας, η άμεση ανταπόκρισή σας σε κάθε ένα από τα ερωτήματα θα είναι πιθανότατα αντιπροσωπευτικότερη από μια μακρόχρονη και αναλυμένη απάντηση.

**ΔΙΠΛΟΣΤΕ ΕΔΩ**

A	D	A	D
		<b>Νιώθω ανήσυχος ή τρομαγμένος</b>	<b>Νιώθω σαν να έχουν πέσει οι ρυθμοί μου</b>
3		Τον περισσότερο καιρό	Σχεδόν όλο τον καιρό
2		Πολύ καιρό	Πολύ συχνά
1		Από καιρό σε καιρό, περιστασιακά	Μερικές φορές
0		Καθόλου	Καθόλου
		<b>Εξακολουθώ να απολαμβάνω τα πράγματα που συνήθιζα να απολαμβάνω</b>	<b>Αντιμετωπίζω κάποιο συναισθήμα φόβου σαν να έχω «πεταλούδες» στο στομάχι μου</b>
0		Σαφέστατα, στον ίδιο βαθμό	Καθόλου
1		Όχι στον ίδιο βαθμό	Περιστασιακά
2		Λίγο μόνο	Αρκετά συχνά
3		Καθόλου	Πολύ συχνά
		<b>Αντιμετωπίζω κάποιο συναισθήμα φόβου σαν να πρόκειται κάτι τρομακτικό να συμβεί</b>	<b>Έχασα το ενδιαφέρον για την εμφάνισή μου</b>
3		Ακριβώς, μάλιστα σε σοβαρό βαθμό	Ακριβώς
2		Ναι, αλλά όχι τόσο σοβαρά	Δεν τη φροντίζω όσο θα έπρεπε
1		Ελάχιστα, αλλά δεν μ' ανησυχεί	Ίσως δεν την φροντίζω όσο θα έπρεπε
0		Καθόλου	Την φροντίζω όπως πάντοτε
		<b>Μπορώ να γελώ και να βλέπω τη χαρωπή όψη των πραγμάτων</b>	<b>Νιώθω νευρικός κι ανήσυχος, σαν να πρέπει συνέχεια να κινούμαι</b>
0		Βεβαίως, έτσι όπως πάντα μπορούσα	Μάλιστα σε πολύ μεγάλο βαθμό
1		Μάλλον όχι τόσο, όπως στο παρελθόν	Σε αρκετά μεγάλο βαθμό
2		Σίγουρα όχι τώρα τόσο πολύ	Όχι σε τόσο μεγάλο βαθμό
3		Καθόλου	Καθόλου
		<b>Ανήσυχης σκέψεις περνούν από το μυαλό μου</b>	<b>Προσμένω με χαρά διάφορα πράγματα</b>
3		Πάρα πολύ καιρό	Τόσο όπως και στο παρελθόν
2		Πολύ καιρό	Μάλλον λιγότερο από όσο συνήθιζα
1		Όχι τόσο συχνά	Σίγουρα λιγότερο από ότι συνήθιζα
0		Πολύ λίγο	Καθόλου
		<b>Νιώθω κεφάτος</b>	<b>Αντιμετωπίζω αιφνίδια συναισθήματα πανικού</b>
3		Ποτέ	Πράγματι πολύ συχνά
2		Όχι συχνά	Αρκετά συχνά
1		Μερικές φορές	Όχι τόσο συχνά
0		Τον περισσότερο καιρό	Καθόλου
A	D		
		<b>Μπορώ να κάθομαι άνετα και να νιώθω χαλαρωμένος</b>	<b>Μπορώ να απολαμβάνω ένα ενδιαφέρον βιβλίο ή ένα ραδιοφωνικό/τηλεοπτικό πρόγραμμα</b>
0		Άκριβώς	Συχνά
1		Συνήθως	Μερικές φορές
2		Όχι συχνά	Όχι συχνά
3		Καθόλου	Πολύ σπάνια
		<b>Τώρα ελέγχετε ότι έχετε απαντήσει σε όλες τις ερωτήσεις</b>	
		<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>A</b> <b>D</b>

Αυτή η φόρμα μπορεί να αναπαραχθεί για χρήση, μέσα στο πλαίσιο των κανόνων αγοράς και μόνο σύμφωνα με τους όρους που αναφέρονται στη συμφωνία άδειας από τον εκδότη. HADS copyright © R.P. Snaith and A.S. Zigmond, 1983, 1992, 1994. Τα στοιχεία της φόρμας καταχώρησης έχουν δημοσιευθεί πρωτοτύπως στην Acta Psychiatrica Scandinavica, 67, 361–370, πνευματική ιδιοκτησία© (copyright ©) Munksgaard International Publishers Ltd, Copenhagen, 1983. Δημοσιεύθηκε από την Εταιρεία nferNelson Pub Co Ltd, 414 Chiswick High Road, London W4 5TF, UK. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Η Εταιρεία nferNelson είναι μέλος του ομίλου Granada Learning Limited και ανήκει στην Εταιρεία ITV plc HADS Greek.

## Αποτελέσματα

### Χαρακτηριστικά του δείγματος

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Την ομάδα των ασθενών αποτελούσαν 150 ασθενείς ηλικίας >65 ετών, που νοσηλεύονταν σε Παθολογική και Χειρουργική Κλινική, και 96 ασθενείς που περίμεναν να εξεταστούν στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία του Νοσοκομείου. Οι διαφορές σε ηλικία και φύλο έφθασαν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο.

Οι μέσες τιμές των βαθμολογιών στις ψυχομετρικές κλίμακες παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Η ομάδα των ασθενών, ως σύνολο, εμφάνισε υψηλότερες τιμές από τους μάρτυρες στην HADS και στις υποκλίμακές της (HADS-D και HADS-A), σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο <0,001. Όταν η ομάδα των ασθενών διαχωρίστηκε σε νοσηλευόμενους και εξωτερικούς, η παραπάνω διαφορά διατηρήθηκε. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι εξωτερικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερες τιμές από τους νοσηλευόμενους στην HADS-A.

Οι Zigmond και Snaith<sup>1</sup> έχουν προτείνει δύο διαχωριστικές βαθμολογίες για την ανίχνευση του άγχους και της κατάθλιψης: από 8 έως 10 οι ενδιάμεσες-αμφίβολες περιπτώσεις, 11 και πάνω οι κλινικές περιπτώσεις. Οι Bjelland et al αναφέρουν στην ανασκόπησή τους ότι η προτεινόμενη διαχωριστική βαθμολογία από τις περισσότερες μελέτες είναι το 8 για το γενικό πληθυσμό και τους σωματικά πάσχοντες.<sup>5</sup> Το ίδιο έχουν προτείνει και οι Olsson et al για εξωτερικούς ασθενείς.<sup>21</sup> Στην παρούσα μελέτη, η συχνότητα των ενδιάμεσων περιπτώσεων ήταν

14,2% για την κατάθλιψη και 16,3% για το άγχος. Η συχνότητα των κλινικών περιπτώσεων (βαθμολογία >11) ήταν 13,4% και 15,1%, αντίστοιχα. Μόνο για την ομάδα των ασθενών, η συχνότητα των κλινικών περιπτώσεων ήταν 22,7% για την κατάθλιψη και 21,9% για το άγχος.

### Ψυχομετρικές ιδιότητες της HADS

Εσωτερική συνοχή. Ο δείκτης Cronbach's α ήταν για το σύνολο της κλίμακας 0,884, για την HADS-A 0,829 και για την HADS-D 0,840. Οι συσχετίσεις λημμάτων-κλίμακας κυμάνθηκαν από 0,540 έως 0,804. Η υψηλότερη συσχέτιση για κάθε λήμμα εμφανίστηκε μεταξύ του λήμματος και του αντίστοιχου παράγοντα (πίνακας 3).

Εσωτερική αξιοπιστία. Πενήντα από τους μάρτυρες, επιλεγμένοι με τυχαίο τρόπο, συμπλήρωσαν την κλίμακα και δεύτερη φορά μετά από 20 ημέρες. Τόσο η συνολική κλίμακα όσο και οι δύο υποκλίμακες έδειξαν υψηλή σταθερότητα. Ο δείκτης Intraclass Correlation Coefficient (ICC) ήταν 0,944 για το σύνολο, 0,899 για την HADS-A και 0,837 για την HADS-D. Δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης συμπλήρωσης.

Παραγοντική ανάλυση. Κατά την παραγοντική ανάλυση αναδείχθηκε η ύπαρξη δύο παραγόντων: του παράγοντα 1 για την κατάθλιψη και του παράγοντα 2 για το άγχος. Όλα τα λήμματα, με εξαίρεση το λήμμα 14, ανέδειξαν υψηλότερες τιμές για τον παράγοντα για τον οποίο προορίζονταν. Τα παραγοντικά φορτία παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Ο δείκτης συσχέτισης μεταξύ του παράγοντα 1 και του BDI ήταν 0,661 ( $P<0,001$ ) και μεταξύ του παράγοντα 2 και του STAI (state) 0,628 ( $P<0,001$ ). Ο δείκτης συσχέτισης μεταξύ των HADS-A και HADS-D ήταν 0,559.

Εξωτερική αξιοπιστία. Τα ερωτηματολόγια BDI και STAI χρησιμοποιήθηκαν ως πρότυπα ("gold standards") για την κατάθλιψη και το άγχος, αντίστοιχα. Οι δείκτες συσχέτισης της HADS με αυτά ήταν υψηλοί: 0,749 με το BDI και 0,758 με το STAI (state). Οι αντίστοιχοι δείκτες συσχέτισης μεταξύ HADS-D και BDI ήταν 0,722 και μεταξύ HADS-A και STAI (state) 0,774 ( $P<0,001$ ).

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά στοιχεία του δείγματος.

Ομάδα	Αριθμός	Ηλικία (ΣΑ)	Φύλο (%) άρρενες)
Ασθενείς	246	64,68 (17,15)	46,3
Νοσηλευόμενοι ασθενείς	150	74,14 (7,21)*	54,7**
Εξωτερικοί ασθενείς	96	49,90 (17,74)*	33,3**
Μάρτυρες	275	37,11 (7,62)*	59,3**
Σύνολο	521	50,13 (18,94)	53,2

\*  $P<0,01$ , με δοκιμασία ANOVA,

\*\*  $P<0,01$ , με δοκιμασία  $\chi^2$

ΣΑ: Σταθερή απόκλιση

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα από τη χορήγηση των ερωτηματολογίων.

Ομάδα	HADS	HADS-A Άγχος	HADS-D Κατάθλιψη	BDI	STAI	STAI
					State	Trait
Ασθενείς	14,0 (7,9) <sup>†</sup>	6,6 (4,5) <sup>†</sup>	7,3 (4,4) <sup>†</sup>	12,3 (8,4)	43,1 (12,7)	38,5 (11,6)
Νοσηλευόμενοι ασθενείς	12,6 (7,9)*	5,2 (4,2)	7,3 (4,7)	10,8 (7,2)	40,4 (12,3)	34,0 (9,4)
Εξωτερικοί ασθενείς	16,1 (7,4)*	8,7 (4,3)*	7,3 (3,8)	14,7 (9,5)	48,0 (12,1)	46,7 (10,9)
Μάρτυρες	9,1 (6,1) <sup>†*</sup>	5,1 (3,7) <sup>†</sup>	3,9 (3,1) <sup>†*</sup>			
Σύνολο	11,4 (7,4)	5,8 (4,2)	5,5 (4,1)			

<sup>†</sup> P<0,001 με δοκιμασία t-test ασθενείς vs μάρτυρες

\* P<0,001 με δοκιμασία ANOVA νοσηλευόμενοι ασθενείς vs εξωτερικοί ασθενείς vs μάρτυρες

**Πίνακας 3.** Συσχετίσεις λήμματος-κλίμακας και συντελεστής Cronbach's α.

Λήμματα HADS	HADS	HADS-A	HADS-D	Cronbach's α (αν το λήμμα παραλειφθεί για τη συνολική HADS)
1 (άγχος)	0,696	0,719	0,521	0,873
2 (κατάθλιψη)	0,661	0,434	0,748	0,875
3 (άγχος)	0,625	0,743	0,372	0,877
4 (κατάθλιψη)	0,691	0,469	0,765	0,873
5 (άγχος)	0,699	0,762	0,484	0,873
6 (κατάθλιψη)	0,755	0,544	0,804	0,870
7 (άγχος)	0,645	0,687	0,459	0,875
8 (κατάθλιψη)	0,679	0,493	0,720	0,874
9 (άγχος)	0,688	0,705	0,521	0,873
10 (κατάθλιψη)	0,519	0,261	0,665	0,884
11 (άγχος)	0,462	0,608	0,215	0,885
12 (κατάθλιψη)	0,669	0,415	0,782	0,874
13 (άγχος)	0,582	0,702	0,333	0,878
14 (κατάθλιψη)	0,513	0,375	0,540	0,882

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, η HADS σταθμίστηκε σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού ασθενών γενικού νοσοκομείου, καθώς και σε μάρτυρες από την κοινότητα. Οι ψυχομετρικές της ιδιότητες διαφαίνονται ιδιαίτερα καλές: εμφανίζει υψηλή εσωτερική συνοχή (δείκτης Cronbach's α=0,884) και σημαντική εσωτερική και εξωτερική αξιοπιστία. Η παραγοντική ανάλυση της κλίμακας ανέδειξε την ύπαρξη δύο παραγόντων, που αντιστοιχούν στο άγχος και την κατάθλιψη. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί ότι η κλίμακα

εκτιμά τις δύο αυτές παραμέτρους ανεξάρτητα τη μία από την άλλη.

Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς εμφάνισαν περισσότερο άγχος και κατάθλιψη από τα άτομα της κοινότητας. Οι εξωτερικοί ασθενείς, ειδικότερα, παρουσίασαν μεγαλύτερο άγχος, ακόμα και από τους νοσηλευόμενους. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο άγχος της αναμονής για την έκβαση του προβλήματός τους, ενώ από την άλλη μεριά, οι νοσηλευόμενοι έχουν κατά κάποιον τόπο αφεθεί στην ασφάλεια της ενδονοσοκομειακής φροντίδας.

**Πίνακας 4.** Παραγοντικά φορτία (n=521). Extraction method: principal component analysis; rotation method: varimax with Kaiser normalization.

HADS items	Παράγοντας 1 (κατάθλιψη)	Παράγοντας 2 (άγχος)
1 (άγχος)	0,466	0,528
2 (κατάθλιψη)	0,742	0,188
3 (άγχος)	0,192	0,712
4 (κατάθλιψη)	0,725	0,245
5 (άγχος)	0,365	0,645
6 (κατάθλιψη)	0,761	0,307
7 (άγχος)	0,311	0,623
8 (κατάθλιψη)	0,679	0,275
9 (άγχος)	0,440	0,547
10 (κατάθλιψη)	0,702	-3,79E-02
11 (άγχος)	-5,17E-02	0,706
12 (κατάθλιψη)	0,752	0,166
13 (άγχος)	7,875E-02	0,772
14 (κατάθλιψη)	0,346	0,360

Οι ψυχομετρικές ιδιότητες της ελληνικής μετάφρασης της HADS είναι παρόμοιες με αυτές των μεταφράσεων της κλίμακας σε άλλες γλώσσες.<sup>6,7,10-12</sup> Η HADS εμφανίζει υψηλές τιμές, τόσο στο δείκτη Cronbach's  $\alpha$  (από 0,870 έως 0,885), όσο και στις συσχετίσεις λημμάτων-κλίμακας, από 0,608 έως 0,762 για τα λήμματα άγχους και από 0,540 έως 0,804 για τα λήμματα κατάθλιψης. Όπως και στην αρχική μελέτη των συγγραφέων της κλίμακας, η HADS εμφανίζει δύο διαστάσεις: άγχος και κατάθλιψη.<sup>1</sup> Όλα τα λήμματα, εκτός από το λήμμα 14, παρουσιάζουν αυξημένο φορτίο στον παράγοντα στον οποίο θα οφειλαν και θεωρητικά. Το λήμμα 14, που θα έπρεπε να μετρά κατάθλιψη, παρουσιάζει αυξημένο φορτίο στον παράγοντα άγχος (αν και η διαφορά είναι μικρή: 0,360–0,346). Παρόμοια αποτελέσματα για ένα ή δύο, αλλά όχι πάντοτε τα ίδια λήμματα, έχουν αναφερθεί και από αρκετές άλλες μελέτες. Η πλειονότητα των μελετών υποστηρίζει τη διπαραγοντική σύσταση της HADS.<sup>2,5</sup> Υπάρχουν όμως κάποιες εξαιρέσεις, που αναφέρουν έναν,<sup>14</sup> τρεις<sup>8,15,22</sup> ή και τέσσερις παράγοντες.<sup>15</sup> Η μελέτη των Mykletun

et al, με 51.930 συμμετέχοντες, ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό δείγματος, καταλήγει στη διπαραγοντική σύσταση.<sup>7</sup>

Οι δύο ανεξάρτητες κλίμακες, που φαίνεται να απαρτίζουν τη συνολική κλίμακα, αναδεικνύονται και από τις συσχετίσεις τους με τις κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν ως πρότυπα. Η HADS-A εμφανίσει υψηλότερο δείκτη συσχέτισης με το STAI και η HADS-D με το BDI. Σε κάποιες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η συνολική κλίμακα παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με τα ερωτηματολόγια STAI και BDI απ' ότι η κάθε υποκλίμακα ξεχωριστά,<sup>6,10,14,23</sup> κάτι που δεν φαίνεται στην παρούσα μελέτη, καθώς οι συσχετίσεις της συνολικής HADS με τα STAI και BDI είναι σχεδόν ίδιες με αυτές που εμφανίζουν οι υποκλίμακες HADS-A και HADS-D με τα αντίστοιχα ερωτηματολόγια. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι δύο υποκλίμακες εμφανίζουν μια μέση συσχέτιση (0,559) μεταξύ τους, γεγονός αναμενόμενο, καθώς είναι γνωστό ότι το άγχος και η κατάθλιψη έχουν μεγάλη συννοσηρότητα, ιδίως στο περιβάλλον του γενικού νοσοκομείου.<sup>24</sup>

Στην παρούσα μελέτη τίθενται οι παρακάτω περιορισμοί. Μεταξύ των τριών ομάδων του δείγματος υπάρχουν διαφορές ως προς το φύλο και την ηλικία (γεγονός που επηρεάζει τις συγκρίσεις των επιμέρους βαθμολογιών, αλλά δεν επηρεάζει τις ψυχομετρικές ιδιότητες της κλίμακας). Η συμπλήρωση της κλίμακας για δεύτερη φορά έγινε μόνο από ένα μέρος της ομάδας των μαρτύρων.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η ελληνική μετάφραση της HADS είναι έγκυρη, αξιόπιστη και εύχρηστη. Μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο στα χέρια των ιατρών άλλων ειδικοτήτων στο γενικό νοσοκομείο, βοηθώντας τους να αναγνωρίσουν καλύτερα το άγχος και την κατάθλιψη στους ασθενείς τους κι έτσι να ζητήσουν έγκαιρα τη συνδρομή του ψυχιάτρου.

## Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε το προσωπικό των εταιρειών ELPEN, ORGANON, PFIZER και WYETH για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συμπλήρωση ερωτηματολογίων για την ομάδα του γενικού πληθυσμού.

# Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Validation in a Greek general hospital sample

I. Michopoulos,<sup>1</sup> C. Kalkavoura,<sup>1</sup> P. Michalopoulou,<sup>1</sup> K. Fineti,<sup>1</sup>  
 G. Kalemi,<sup>1</sup> M.L. Psarra,<sup>1</sup> R. Gournellis,<sup>1</sup> C. Christodoulou,<sup>1</sup>  
 A. Douzenis,<sup>1</sup> P. Patapis,<sup>2</sup> K. Protopapas,<sup>3</sup> L. Lykouras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2nd Department of Psychiatry, <sup>2</sup>3rd Department of Surgery, <sup>3</sup>4th Department of Internal Medicine,  
 "Attikon" University General Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:217–224

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) has been translated and widely used in several countries to assess anxiety and depression in general hospital patients with good results. Material-Method The HADS was administered to 521 participants (275 controls and 246 inpatients and outpatients of Internal Medicine and Surgical Departments). The Beck Depression Inventory (BDI) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) were used as "gold standards" for depression and anxiety respectively. Results The HADS presented high internal consistency; Cronbach's  $\alpha=0.884$  (0.829 for anxiety and 0.840 for depression) and stability (test-retest Intraclass Correlation Coefficient 0.944). Factor analysis showed a two-factor structure. The HADS showed high concurrent validity; the correlations of the scale and its subscales with the BDI and the STAI were high (0.722–0.749). Conclusions: The Greek version of HADS showed good psychometric properties and could prove as a good tool for clinicians to assess anxiety and depression in general hospital patients.

**Key words:** HADS, general hospital, validation.

## Βιβλιογραφία

- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67:361–370
- Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997, 42:17–41
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961, 4:561–571
- Lykouras E, Loannidis C, Voulgari A et al. Depression among general hospital patients in Greece. *Acta Psychiatr Scand* 1989, 79:148–152
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002, 52:69–77
- Lisspers J, Nygren A, Soderman E. Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD): some psychometric data for a Swedish sample. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 96:281–286
- Mykletun A, Stordal E, Dahl AA. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. *Br J Psychiatry* 2001, 179:540–544
- Leung CM, Ho S, Kan CS et al. Evaluation of the Chinese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. A cross-cultural perspective. *Int J Psychosom* 1993, 40:29–34
- Johnston M, Pollard B, Hennessey P. Construct validation of the hospital anxiety and depression scale with clinical populations. *J Psychosom Res* 2000, 48:579–584
- Malasi TH, Mirza IA, el-Islam MF. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Arab patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991, 84:323–326
- Quintana JM, Padierna A, Esteban C et al. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003, 107:216–221
- Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP et al. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997, 27:363–370
- Moorey S, Greer S, Watson M et al. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 1991, 158:255–259

14. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C et al. Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in-patients. *Br J Psychiatry* 1990, 156:79-83
15. Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y et al. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Qual Life Res* 1993, 2:193-203
16. Savard J, Laberge B, Gauthier JG et al. Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *J Pers Assess* 1998, 71:349-367
17. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale in Greek cancer patients: psychometric analyses and applicability. *Support Care Cancer* 2004, 12:821-825
18. Jemos J. Beck Depression Inventory: validation in a Greek sample. Athens University Medical School, 1984
19. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, California, Consulting Psychologists Press, 1970
20. Liakos A, Giannitsi S. Reliability and validity of the Greek translation of the Spielberger's Anxiety Inventory. *Engefatos* 1984, 21:71-76
21. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry* 2005, 14:46
22. Lewis G. Observer bias in the assessment of anxiety and depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1991, 26:265-272
23. Silverstone PH. Poor efficacy of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the diagnosis of major depressive disorder in both medical and psychiatric patients. *J Psychosom Res* 1994, 38:441-450
24. Sartorius N, Ustun TB, Leclubier Y et al. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry* 1996, (Suppl 30):38-43

---

Αλληλογραφία: Ι. Μιχόπουλος, Ρίμινι 1, 124 62 Χαϊδάρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210-58 32 426, 6974 826 327  
e-mail: imihopou@med.uoa.gr

# Ανασκόπηση Review

## Η νευροβιολογία του αυτισμού

Σ. Κωτσόπουλος

Κέντρο Ημέρας για Παιδιά με Αναπτυξιακές Διαταραχές, Μεσολόγγι

Ψυχιατρική 2007, 18:225–238

**Σ**ημαντική είναι η πρόοδος που επιτελείται τα τελευταία χρόνια στην αναγνώριση των βασικών νευροβιολογικών χαρακτηριστικών του αυτισμού. Από τη σύγχρονη έρευνα προκύπτει ότι η παθολογία του αυτισμού συνίσταται σε διάχυτη κυτταροαρχιτεκτονική εκτροπή, η οποία αφορά στη φαιά και τη λευκή ουσία των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας με συνέπεια σοβαρή δυσλειτουργία στο συντονισμό των δικτύων του εγκεφάλου. Η εκτροπή είναι νευροαναπτυξιακή, δηλαδή συμβαίνει κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του εγκεφάλου στη βρεφονηπιακή ηλικία. Η αιτιολογία του αυτισμού δεν είναι γνωστή, αν και σύμφωνα με ορισμένες ενδείξεις σημαντική θεωρείται η συμβολή γενετικών επιδράσεων. Αν και ο τρόπος δράσης των γενετικών επιδράσεων δεν είναι ακόμη γνωστός, υπάρχουν ενδείξεις εμπλοκής νευροαυξητικών και νευροάνοσων μηχανισμών.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αυτισμός, νευροβιολογία, αναπτυξιακή εκτροπή, δυσλειτουργία.

## Εισαγωγή

Το νευροβιολογικό υπόστρωμα του αυτισμού έχει αρχίσει να ερευνάται εντατικά μόλις τα τελευταία χρόνια. Σημαντική ώθηση στην έρευνα για τον αυτισμό έχει δοθεί από τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους διερεύνησης του εγκεφάλου. Η έρευνα επιχειρεί να ερμηνεύσει τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τα οποία ο Kanner (1943)<sup>1</sup> περιέγραψε με περισσή ακρίβεια, δηλαδή: εξαιρετική υστέρηση στη λειτουργία της κοινωνικής αμοιβαιότητας του παιδιού, σοβαρό έλλειμμα στην ανάπτυξη του λόγου και της ομιλίας, στερεοτυπίες και εμμονές που ποικίλλουν. Τα χαρακτηριστικά αυτά αποτελούν τον πυρήνα της διαταραχής, όπως έχει έκτοτε δειχθεί από πλήθος κλινικών και ερευνητικών μελετών. Εντούτοις, η υπόθεση του Kanner για την ψυχογενή ερμηνεία του αυτισμού, δηλαδή ότι η διαταραχή σχετίζεται με την «ψυχρή συμπεριφορά των γονέων» (1943, 1949),<sup>1,2</sup> δεν έχει επιβεβαιωθεί από την έρευνα. Αντίθετα, κατά τις ενδείξεις, ο αυτισμός αποτελεί νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η οποία επέρχεται κατά την περίοδο ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου κατά τη βρεφονηπιακή ηλικία.

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στις ογκομετρικές και παθολογοανατομικές μελέτες του εγκεφάλου των ατόμων με αυτισμό. Ερευνώνται επίσης οι λειτουργικές συνέπειες των παθολογικών ανωμαλιών στα δίκτυα του εγκεφάλου, ακολουθεί σύντομη αναφορά στους παράγοντες κινδύνου για αυτισμό και, τέλος, γίνεται ανασκόπηση των βιοχημικών συντελεστών που σύμφωνα με τις ενδείξεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του αυτισμού. Έμφαση δίνεται σε ευρήματα τα οποία προκύπτουν από συρροή παρατηρήσεων και όχι από μεμονωμένες μελέτες.

## Ογκομετρικές μεπέτες

Η σύγχρονη έρευνα ουσιαστικά ξεκίνησε με την κλινική παρατήρηση ότι η περίμετρος της κεφαλής παιδιών με αυτισμό παρουσιάζει ταχεία αύξηση κατά τη βρεφονηπιακή ηλικία.<sup>3-5</sup> Δεδομένου ότι υπάρχει αντιστοιχία περιμέτρου κεφαλής με τον όγκο του εγκεφάλου, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στη διερεύνηση του προβλήματος της

διακύμανσης του όγκου του εγκεφάλου στο παιδί με αυτισμό.

Συστηματικές παρατηρήσεις του Courchesne και των συνεργατών του σε 48 αυτιστικά παιδιά από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 5 ετών έδειξαν ότι η περίμετρος της κεφαλής (όγκος εγκεφάλου), ενώ κατά τη γέννηση ήταν μικρότερη (250 εκατοστημόριο) σε σχέση με υγιή νεογέννητα, άρχισε να παρουσιάζει επιταχυνόμενη αύξηση μεταξύ 1ου και 2ου μήνα και μέχρι το 14ο μήνα αυξήθηκε κατά μέσο όρο από το 250 στο 840 εκατοστημόριο. Η αρχική επιτάχυνση στην ανάπτυξη του όγκου της κεφαλής επιβραδύνθηκε μετά το 14ο μήνα και μετά το 40 έτος δεν υπήρχε πλέον διακριτή διαφορά στο μέγεθος της κεφαλής του αυτιστικού παιδιού σε σχέση με άλλα παιδιά της ίδιας ηλικίας. Συμπεραίνεται, επομένως, ότι ο αυξημένος όγκος της κεφαλής δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του αυτισμού μετά το 40 έτος της ηλικίας.<sup>6</sup> Η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου στο ανωτέρω δείγμα παιδιών, με εκτίμηση που έγινε με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οφειλόταν πρωτίστως σε αύξηση της λευκής ουσίας. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε αύξηση της λευκής ουσίας στην παρεγκεφαλίδα (39%) και στα ημισφαίρια (18%), ενώ μικρότερη αύξηση διαπιστώθηκε στον όγκο της φαιάς ουσίας στα ημισφαίρια (12%).<sup>7</sup>

Δημοσιεύσεις από δύο πρόσφατα ερευνητικά προγράμματα έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα, με κάποιες διαφοροποιήσεις. Το πρώτο πρόγραμμα συνέκρινε την περίμετρο της κεφαλής 35 παιδιών με αυτισμό με αυτή 37 υγιών παιδιών και με τις κλίμακες περιμέτρου της κεφαλής του γενικού πληθυσμού. Στα παιδιά με αυτισμό διαπιστώθηκε σημαντικά μικρότερη περίμετρος κεφαλής από τη γέννηση μέχρι τις 2 εβδομάδες και σημαντικά μεγαλύτερη στους 10-12 μήνες. Τα παιδιά αυτά ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερα σε μήκος και βάρος, με έναρξη της αύξησης από τον 10-20 μήνα. Μικρότερη περίμετρος της κεφαλής από τη γέννηση μέχρι τις 2 εβδομάδες και μεγαλύτερη περίμετρος στους 15-25 μήνες σχετίζονταν με περισσότερα συμπτώματα, με πρωτεύοντα αυτά του ελλείμματος στην κοινωνική αμοιβαιότητα. Η συγκεκριμένη μελέτη εγείρει το ερώτημα της πιθανής σχέσης μεταξύ της επιτάχυνσης στην αύξηση

του όγκου του εγκεφάλου και στην ανάπτυξη συνολικά του σώματος (μήκος και βάρος).<sup>8</sup>

Το δεύτερο ερευνητικό πρόγραμμα αφορούσε σε 28 νήπια (άρρενα) με αυτισμό και σε 8 με αναπτυξιακή υστέρηση χωρίς αυτισμό, τα οποία παρακολουθήθηκαν από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 36 μηνών. Τα παιδιά με αυτισμό παρουσίασαν τη χαρακτηριστική αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής τον πρώτο χρόνο, με το μέγιστο της αύξησης να σημειώνεται μεταξύ του 7ου και του 10ου μήνα. Στα παιδιά με αναπτυξιακή υστέρηση χωρίς αυτισμό δεν παρατηρήθηκε παρόμοια εξελικτική πορεία.<sup>9</sup> Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής προηγείται ή συμπίπτει χρονικά με την έναρξη των συμπτωμάτων του αυτισμού, ενώ η σχετική μείωση του ρυθμού αύξησης της περιμέτρου κατά το δεύτερο χρόνο συμπίπτει με την επιδείνωση των συμπτωμάτων.<sup>10</sup>

Η εγκυρότητα της κλινικής παρατήρησης που αφορά στην εκτροπή της αναπτυξιακής πορείας του εγκεφάλου των παιδιών με αυτισμό έχει επιβεβαιωθεί και με την ανάδειξη, με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), των ογκομετρικών διαφορών μεταξύ των εγκεφάλων 52 αυτιστικών αρρένων παιδιών ηλικίας 1,9–5,2 ετών και 15 παιδιών με τυπική ανάπτυξη ηλικίας 1,7–5,2 ετών. Η ανάλυση των μετρήσεων του όγκου της φαιάς και της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας, με τη στατιστική μέθοδο της διακριτικής ισχύος (discriminant function analysis), κατέταξε σωστά το 95,8% των αυτιστικών παιδιών και το 92,3% των παιδιών με τυπική ανάπτυξη.<sup>11</sup>

Με σκοπό τη διερεύνηση παιδιών με αυτισμό σε μεγαλύτερες ηλικίες, στις οποίες –όπως έχει ήδη αναφερθεί – δεν παρατηρείται πλέον διαφορά στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου σε σχέση με άτομα χωρίς αυτισμό, ομάδα ερευνητών των Πανεπιστημίων Cambridge και Hong Kong μελέτησε 16 αυτιστικά παιδιά ηλικίας 8–14 ετών και ομάδα ελέγχου 17 παιδιών των ίδιων ηλικιών. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της «μαγνητικής τομογραφίας στοιχειωδών μονάδων ογκομετρικών διαφορών και συσχετίσεων» (voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations). Η σύγκριση έδειξε πληθώρα σημαντικών διαφορών

μεταξύ των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, στα άτομα με αυτισμό διαπιστώθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές (α) στον όγκο της φαιάς ουσίας, ο οποίος ήταν συνολικά μειωμένος ( $P<0,005$ ), και (β) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, που εμφάνισε σημαντική αύξηση ( $P<0,005$ ). Η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας παρατηρήθηκε κυρίως στα δίκτυα «μετωπιαίο-ραβδωτό», στο βρεγματικό λοβό και σε περιοχές του κροταφικού λοβού.<sup>12</sup>

Με τη χρήση απεικονιστικής μεθόδου, η ερευνητική ομάδα της Herbert παρατήρησε σε ομάδα 16 αυτιστικών παιδιών ηλικίας 7–11 ετών, σε σχέση με ομάδα ελέγχου 15 παιδιών της ίδιας ηλικίας, ότι δεν υπήρχε διαφορά στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου των αυτιστικών παιδιών, ενώ διαπιστώθηκε σχετικά αυξημένος όγκος της λευκής ουσίας και μειωμένος όγκος του φλοιού και ειδικότερα του ιπποκάμπου αλλά και των αμυγδαλών.<sup>13</sup> Στο ίδιο δείγμα ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική ασυμμετρία υπέρ του δεξιού λοβού στην περιοχή του μετωπιαίου λοβού pars opercularis (F3o), η οποία στα αυτιστικά παιδιά ήταν κατά 27% μεγαλύτερη στο δεξιό ημισφαίριο ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν κατά 17% μεγαλύτερη στο αριστερό ημισφαίριο ( $P<0,02$ ). Η περιοχή αυτή στο αριστερό ημισφαίριο περιλαμβάνει την έλικα του Broca, που αποτελεί κέντρο της έκφρασης του λόγου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η ατρακτοειδής έλικα (κοιλιακή επιφάνεια του κροταφικού λοβού) στο αριστερό ημισφαίριο ήταν μεγαλύτερη (20%) στα αυτιστικά παιδιά, ενώ στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε αύξηση κατά 6% ( $P<0,02$ ) στο δεξιό ημισφαίριο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην ατρακτοειδή έλικα γίνεται η αναγνώριση του προσώπου και βλάβη σ' αυτή συνεπάγεται προσωποαγνωσία.<sup>14</sup> Συμπερασματικά, στις περιοχές του φλοιού που περιλαμβάνουν την έλικα του Broca και τη σφηνοειδή έλικα υπήρχε αναστροφή της ασυμμετρίας, η οποία στην ομάδα ελέγχου ήταν υπέρ του αριστερού ημισφαιρίου στην πρώτη (έλικα του Broca) και υπέρ του δεξιού στη δεύτερη (ατρακτοειδή έλικα). Τονίζεται η συσχέτιση των περιοχών αυτών στο αυτιστικό παιδί (α) με τη δυσλειτουργία του λόγου και της ομιλίας και (β) με τη δυσχέρεια στην αναγνώριση της φυσιογνωμίας και της έκφρασης του προσώπου, λειτουργίες που κατά τις ενδείξεις

επιτελούνται στη σφηνοειδή έλικα με τη συμβολή και των αμυγδαλών.<sup>15</sup>

Όπως έδειξε μελέτη με MRI, από τα βασικά γάγγλια, ο κερκοφόρος πυρήνας εμφανίζει αυξημένο όγκο σε παιδιά, εφήβους και νεαρά ενήλικα άτομα με αυτισμό. Ο πυρήνας αυτός πιθανόν σχετίζεται με τις επαναληπτικές και στερεότυπες συμπεριφορές, που αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του αυτισμού.<sup>16</sup>

Μετα-αναλυτική αξιολόγηση από ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Εδιμβούργου 46 ογκομετρικών ερευνητικών προγραμάτων που δημοσιεύθηκαν από το 1984 μέχρι το Νοέμβριο του 2006 επιβεβαίωσε ότι, κατά τη νηπιακή τους ηλικία παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν αύξηση του όγκου του εγκεφάλου, η οποία αφορά στα ημισφαίρια και στην παρεγκεφαλίδα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου του κερκοφόρου πυρήνα και μείωση του όγκου του μεσολοβίου. Το μέγεθος των αμυγδαλών παρουσίαζε διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία. Έτσι, σε μικρή ηλικία οι αμυγδαλές ήταν διογκωμένες, ενώ σε μεταγενέστερη ηλικία η διόγκωση δεν ήταν πλέον εμφανής. Κατά τους συγγραφείς, οι διαφορές στα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ερευνητικών προγραμάτων οφείλονταν κυρίως στις διαφορές ηλικιών και σε κλινικώς ανομοιογενείς πληθυσμούς υποκειμένων (π.χ. διαφορετικός βαθμός βαρύτητας συμπτωμάτων, νοητική καθυστέρηση).<sup>17</sup>

Η ερευνητική ομάδα του Courchesne, σε πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συγκέντρωσε επιπλέον ενδείξεις για την πρώιμη αύξηση του όγκου του εγκεφάλου, η οποία εικάζεται ότι οφείλεται σε υπερβολική αύξηση του αριθμού των νευρώνων.<sup>18</sup> Η έναρξη της εκτροπής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του αυτιστικού παιδιού πιθανόν αρχίζει πριν από την 28η–30ή εβδομάδα, κατά το εμβρυϊκό στάδιο της ανάπτυξης, όπως έχουν δείξει παρατηρήσεις επί των νευρώνων Purkinje της παρεγκεφαλίδας. Οι νευρώνες Purkinje παρουσιάζουν χαρακτηριστική μείωση του αριθμού των στον εγκέφαλο του αυτιστικού ατόμου, η οποία φαίνεται ότι συμβαίνει πριν από την 28η–30ή εβδομάδα της κύησης.<sup>19,20</sup>

Πρόσφατη επιδημιολογικού τύπου μελέτη 53 παιδιών με αυτισμό στην Ολλανδία δεν επιβεβαίωσε την αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής. Στα παιδιά αυτά αξιολογήθηκε η περίμετρος κεφαλής και το μήκος σώματος. Παρατηρήθηκε επιτάχυνση στην αύξηση του μήκους του σώματος αλλά όχι διαφορά στην περίμετρο κεφαλής σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν απορρύθμιση της ανάπτυξης γενικότερα παρά απορρύθμιση της ανάπτυξης του εγκεφάλου.<sup>21</sup> Υπενθυμίζεται ότι συσχέτιση μεταξύ όγκου του εγκεφάλου και μήκους του σώματος στο παιδί με αυτισμό έχει αναφερθεί και από άλλη μελέτη.<sup>8</sup>

### Κυτταρικές ανωμαλίες

Οι μελέτες της ιστοπαθολογίας εγκεφάλων ατόμων με αυτισμό είναι ελάχιστες. Σε μια τέτοιου τύπου μελέτη 6 εγκεφάλων ατόμων με αυτισμό, από τους Bailey et al, βρέθηκαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του φλοιού οι οποίες ποικίλαν από εγκέφαλο σε εγκέφαλο, δηλαδή περιοχές αυξημένης πάχυνσης του φλοιού, μεγάλη πυκνότητα νευρώνων, νευρώνες στη μοριώδη (molecular) στιβάδα, αποδιοργάνωση νευρώνων, ασαφή όρια μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας, νευρωνικές ετεροτυπίες και ύπαρξη μοναχικών νευρώνων στη λευκή ουσία. Στον προμήκη μυελό, σε τρεις εγκεφάλους παρατηρήθηκαν δυσπλασίες στις κατώτερες ελαίες και έκτοπα κύτταρα των ελαιών σε δύο επιπλέον εγκεφάλους. Στην εσωτερική στιβάδα του φλοιού της παρεγκεφαλίδας και στους 6 εγκεφάλους παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας των κυττάρων Purkinje. Οι αμυγδαλές ερευνήθηκαν μόνο σε έναν εγκέφαλο, στον οποίο δεν διαπιστώθηκαν ανωμαλίες.<sup>22</sup>

Η μείωση των κυττάρων Purkinje δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του αυτισμού, γιατί συμβαίνει σε κάθε σοβαρή προσβολή του εγκεφάλου, π.χ. ανοξία, τοξική επίδραση. Η σημασία των κυττάρων αυτών στην κλινική έκφραση του αυτισμού δεν έχει καθοριστεί.<sup>19</sup> Κάθε κύτταρο έχει μέχρι 200.000 δενδριτικές συνάψεις με τα κύτταρα του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Οι νευράζονες των κυττάρων αυτών καταλήγουν στους εν τω βάθει πυρήνες της παρε-

γκεφαλίδας, κυρίως στον οδοντωτό πυρήνα, όπου ασκούν αναστατική δράση.

Η κυτταροαρχιτεκτονική των νευρώνων του φλοιού ερευνήθηκε σε παθολογοανατομική μελέτη τριών επιλεγμένων περιοχών (Brodmann 9 του προμετωπιαίου φλοιού και 21 και 22 του κροταφοβρεγματικού φλοιού), σε εγκεφάλους εννέα ατόμων με αυτισμό ηλικίας 5–28 ετών (μέση ηλικία 12 έτη) και ίσο αριθμό μαρτύρων μέσης ηλικίας 14 ετών. Επίκεντρο του ενδιαφέροντος των ερευνητών ήταν οι μικροστήλες των κυττάρων της στιβάδας III. Τα κύτταρα της στιβάδας III στο φυσιολογικό εγκέφαλο διατάσσονται σε στήλες που χωρίζονται από λευκή ουσία, η οποία αποτελείται από τους νευράδονες. Στους εγκεφάλους των αυτιστικών ατόμων παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στις μικροστήλες. Συγκεκριμένα, οι στήλες ήταν πολυαριθμότερες, μικρότερες και λιγότερο συμπαγείς. Υπήρχαν επίσης ανωμαλίες στις οριζόντιες αποστάσεις μεταξύ των στηλών. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στους εγκεφάλους των ατόμων με αυτισμό υπάρχουν χαρακτηριστικές ανωμαλίες στις μικροστήλες των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών.<sup>23</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατες μελέτες των αμυγδαλών και των κερκοφόρων πυρήνων, για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις εμπλοκής στον αυτισμό. Οι αμυγδαλές εικάζεται ότι εκτιμούν ταχύτατα το κοινωνικό νόημα των προσλαμβανόμενων μηνυμάτων και καθορίζουν το συναίσθημα (emotion) της αντίδρασης, π.χ. αποτελεί απειλή, είναι ευχάριστο κ.λπ. Κλινική μελέτη περιστατικού με σοβαρή ανατομική βλάβη των αμυγδαλών έδειξε πλήρη απουσία βλεμματικής επαφής με το συνομιλητή. Στην ομιλία, η προσοχή επικεντρωνόταν στο στόμα του ομιλητή.<sup>24</sup> Το ερώτημα που τίθεται είναι αν η αποφυγή της βλεμματικής επαφής του ατόμου με αυτισμό οφείλεται σε δυσλειτουργία των αμυγδαλών. Μια σειρά ερευνητικών προγραμμάτων έχουν παρουσιάσει ενδείξεις μορφολογικών διαφορών των αμυγδαλών μεταξύ παιδιών με αυτισμό και ομάδων ελέγχου. Παθολογοανατομική μελέτη των αμυγδαλών σε εγκεφάλους 9 ατόμων με αυτισμό, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου, έδειξε λιγότερους νευρώνες συνολικά και ειδικότερα στους «πλάγιους» πυρήνες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο

μέγεθος των νευρώνων. Οι συγγραφείς, λαμβάνοντας υπόψη και τα δεδομένα προηγούμενων απεικονιστικών μελετών, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι αμυγδαλές φαίνεται να ακολουθούν ανώμαλη αναπτυξιακή πορεία από τη βρεφική ηλικία, με αρχική αύξηση του όγκου τους και τελικά μείωση των νευρώνων τους αλλά όχι συνολικά του όγκου.<sup>25</sup>

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα των αμυγδαλών δεν συμπίπτουν πάντα με αυτά των απεικονιστικών μελετών του όγκου τους. Όπως έχει ήδη αναφερθεί (μετα-αναλυτική αξιολόγηση 46 ερευνητικών προγραμμάτων),<sup>17</sup> ο όγκος των αμυγδαλών στα άτομα με αυτισμό ποικίλλει με την ηλικία, δηλαδή είναι αυξημένος σε μικρή ηλικία ενώ σε μεταγενέστερες ηλικίες δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές. Συμβατά με τις ανωτέρω παρατηρήσεις υπήρξαν τα αποτελέσματα απεικονιστικής μελέτης (MRI) σε παιδιά με αυτισμό (7,5–12,5 ετών), όπου διαπιστώθηκε ότι ο όγκος των αμυγδαλών και του ιπποκάμπου ήταν αυξημένος. Σε εφήβους όμως με αυτισμό (12,7–18,5 ετών) ο όγκος των αμυγδαλών δεν ακολουθούσε τη φυσιολογική αύξηση σύμφωνα με την ηλικία, ενώ ο όγκος του ιπποκάμπου εξακολουθούσε να ανευρίσκεται αυξημένος.<sup>26</sup> Εντούτοις, άλλη μελέτη αυτιστικών παιδιών (7–11 ετών) με MRI έδειξε μειωμένο όγκο των αμυγδαλών καθώς και του ιπποκάμπου.<sup>12</sup> Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλης MRI μελέτης 54 αρρένων με αυτισμό (8–25 ετών), στην οποία διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένος όγκος των αμυγδαλών, που σχετίζοταν ( $P<0,03$ ) με βραδύτητα στη διάκριση συναισθήματος από ουδέτερη έκφραση στο πρόσωπο και αποφυγή βλεμματικής επαφής.<sup>27</sup> Οι διαφορές στα ευρήματα μεταξύ των απεικονιστικών μελετών εικάζεται ότι οφείλονται στην ανομοιογένεια των δειγμάτων των υποκειμένων, στη βαρύτητα των συμπτωμάτων του αυτισμού και στο βαθμό νοητικής υστέρησης.<sup>17</sup>

#### **Λευκή ουσία: Διακοπή σε νευρωνικά δίκτυα**

Η διερεύνηση της ιστολογικής υφής της λευκής ουσίας με «μαγνητική τομογραφία σημάτων εντός των νευραξόνων» (diffusion tensor imaging) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Από τη απεικονιστική αυτή μέθοδο έχει προκύψει μια σύνθετη μεταβλητή, η «ανισοτροπία» (fractional anisotropy),

η οποία αντιπροσωπεύει μικροκατασκευαστικά χαρακτηριστικά νευρωνικών ινών, όπως διάμετρο και πυκνότητα των ινών, εμμυέλωση και συνοχή δικτύων. Η «ανισοτροπία» αξιολογεί την ωρίμανση και λειτουργικότητα των νευραξόνων. Χαμηλές τιμές σημαίνουν ελαττωματική λειτουργικότητα.

Μελέτη σε 16 παιδιά και εφήβους, 7 με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας και 9 με τυπική ανάπτυξη (ομάδα ελέγχου), έδειξε στα άτομα με αυτισμό χαμηλές τιμές στην «ανισοτροπία» σε διάφορες περιοχές της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε χαμηλή «ανισοτροπία» στη λευκή ουσία που εφάπτεται σε περιοχές όπου επιτελούνται κοινωνικο-γνωστικές λειτουργίες, όπως επεξεργασία βλέμματος και έκφρασης, επίγνωση νοητικών καταστάσεων και «θεωρία του νου» (ατρακτοειδής έλικα, ανώτερη κροταφική αύλακα, πρόσθια περιοχή έλικας προσαγωγίου, αμυγδαλές, μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο λοβό). Γενικά, διαπιστώθηκαν διακοπές των νευρωνικών δικτύων επικοινωνίας μεταξύ δομών που φέρουν το άτομο σε επαφή με το κοινωνικό περιβάλλον και άλλων περιοχών των ημισφαιρίων, με συνέπεια την αποδιοργάνωση της επεξεργασίας των πληροφοριών που σχετίζονται με τον κοινωνικό βίο του ατόμου.<sup>28</sup>

Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει σημαντική μείωση της «ανισοτροπίας» σε περιοχές των κροταφικών λοβών,<sup>29</sup> στο μεσολόβιο και στην εσωτερική κάψα σε άτομα με αυτισμό μεγαλύτερης ηλικίας.<sup>30</sup> Επίσης, χαμηλή «ανισοτροπία» στο μεσολόβιο βρέθηκε να σχετίζεται με χαμηλή επίδοση στις πρακτικές δοκιμασίες των tests.<sup>31</sup> Συνολικά, οι μελέτες της «ανισοτροπίας» ερμηνεύονται ως ένδειξη διακοπής των νευρωνικών δικτύων.

### Δυσλειτουργία δικτύων

Η λειτουργία των νευρωνικών δικτύων έχει αποτελέσει αντικείμενο πρόσφατων μελετών με τη χρήση fMRI σε άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας. Μελέτη σε 57 άτομα με αυτισμό και σε 57 ομάδας ελέγχου, σε περίοδο ηρεμίας, έδειξε ομοιότητες μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στις περιοχές και στην ένταση της δραστηριοποίησης. Κατά την επιτέλεση όμως γνωστικών δραστηριοτήτων παρατηρήθηκε στα αυτιστικά άτομα μειωμένος

συγχρονισμός μεταξύ προσθίων-οπισθίων περιοχών του εγκεφάλου.<sup>32</sup> Στο ίδιο δείγμα ατόμων έγινε μελέτη των εκτελεστικών λειτουργιών (executive functions) με τη δοκιμασία «Tower of London». Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας έδειξαν μειωμένο συγχρονισμό μεταξύ μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών και δραστηριοποίηση μικρότερων περιοχών του μεσολοβίου που συνδέουν τις περιοχές αυτές μεταξύ των ημισφαιρίων. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα των μελετών τους είναι σύμφωνα με την υπόθεση ότι η κύρια λειτουργική ανωμαλία στον αυτισμό έγκειται στη μείωση των λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ περιοχών του φλοιού.<sup>33</sup> Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε με fMRI τη μνήμη εργασίας (working memory) με τη χρήση φωτογραφιών προσώπων. Η μελέτη έδειξε στα άτομα με αυτισμό, σε σχέση με ομάδα ελέγχου, μικρότερη δραστηριοποίηση στην κατώτερη αριστερή προμετωπιαία και δεξιά οπίσθια κροταφική περιοχή, όπως και διαφορές στη δραστηριοποίηση στην ατρακτοειδή έλικα. Συμπεραίνεται ότι στο άτομο με αυτισμό η ανάλυση των χαρακτηριστικών του προσώπου γίνεται συνολικά σαν αυτό να είναι αντικείμενο και όχι σύμφωνα με το νόημα της έκφρασης.<sup>34</sup>

Εξηγώντας τη δυσλειτουργία των δικτύων, η ερευνητική ομάδα του Courchesne<sup>17</sup> προτείνει ότι η μεγάλη αύξηση των νευρώνων, στην οποία οφείλεται η διόγκωση του εγκεφάλου, έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη ελαττωμάτων στο νευρωνικό σχεδιασμό και τη δημιουργία συνδέσεων. Δημιουργούνται, δηλαδή, υπερβάλλουσες τοπικές και μικρής απόστασης φλοιικές συνδέσεις, οι οποίες εμποδίζουν την ανάπτυξη και λειτουργία των ευρύτερων και μακράς απόστασης συνδέσεων μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Παρόμοιες υποθέσεις προτείνουν και οι Minshew και Williams,<sup>35</sup> οι οποίοι υποστηρίζουν ότι ο αυτισμός αποτελεί διαταραχή του συνειρμικού φλοιού. Ειδικότερα, κατά την άποψή τους, πρόκειται για διαταραχή που αφορά στις εντός του ημισφαιρίου συνδέσεις, αλλά και σε αυτές περισσότερο γειτονικών μεταξύ τους περιοχές του φλοιού.

Η υπόθεση ότι το βασικό έλλειμμα στον αυτισμό οφείλεται σε διακοπές δικτύων και έλλειψη συντονισμού μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου παρά σε

εστιακές βλάβες φαίνεται ελκυστική, απαιτείται όμως περαιτέρω διερεύνηση ώστε να αναδειχθούν τα ειδικά χαρακτηριστικά του αυτισμού στον τομέα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας σε σχέση με άλλες διαταραχές της παιδικής ηλικίας, π.χ. διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα, δυσλεξία, γιατί και σ' αυτές έχουν παρατηρηθεί δυσλειτουργίες δικτύων.<sup>36</sup>

## Κατοπτρικοί νευρώνες

Πρόσφατα, έχει υπάρξει έντονο ενδιαφέρον για πιθανή σχέση του αυτισμού με δυσλειτουργία των κατοπτρικών νευρώνων. Την ύπαρξη και λειτουργία των νευρώνων αυτών ερεύνησαν σε πιθήκους οι Rizzolatti et al στο Πανεπιστήμιο της Πάρμας τη δεκαετία του 1990. Στη συνέχεια, οι λειτουργίες των νευρώνων αυτών μελετήθηκαν και στον άνθρωπο. Οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται όταν το άτομο παρατηρεί τις πράξεις κάποιου άλλου, καθώς και όταν το ίδιο εκτελεί τις ίδιες πράξεις. Οι νευρώνες αυτοί στον άνθρωπο εντοπίζονται στις κατώτερες περιοχές των μετωπιαίων και βρεγματικών λοβών, στην πρόσθια περιοχή της έλικας του προσαγωγίου και στη νήσο του Riel (*insula*). Η έρευνα της λειτουργίας των κατοπτρικών νευρώνων έγινε αρχικά με τη χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογράφου. Η ενεργοποίηση των νευρώνων αυτών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καθίσταται έκδηλη με την υποχώρηση (suppression) του κύματος *wu*.<sup>37</sup> Τελευταίως, η δραστηριότητα των κατοπτρικών νευρώνων μελετάται και με fMRI. Έτσι, μελέτη αυτιστικών παιδιών με τη χρήση fMRI έδειξε απουσία ενεργοποίησης των κατοπτρικών νευρώνων στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό (*pars opercularis*).<sup>38</sup>

Δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις της –περιορισμένης– βιβλιογραφίας για τη σχέση του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων με τον αυτισμό καταλήγουν σε σχεδόν ταυτόσημα συμπεράσματα. Το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων θεωρείται ότι εξασφαλίζει στο άτομο έναν απλό νευρωνικό μηχανισμό για την κατανόηση των πράξεων, των σκέψεων και των συναισθημάτων των άλλων, έχοντας ήδη επεξεργαστεί μέσα από το ίδιο σύστημα και με τη διαδικασία εσωτερικής απομίμησης (*simulation*) τις δικές του σχετικές εμπειρίες. Η εσωτερική απομί-

μηση δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να προβλέπει τις προθέσεις του άλλου ατόμου (θεωρία του *vou*). Οι συγγραφείς προτείνουν ότι το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη της μίμησης, της «θεωρίας του *vou*», της ενσυναίσθησης και της γλώσσας και εικάζουν ότι η δυσλειτουργία του ευθύνεται για το κοινωνικό και επικοινωνιακό έλλειμμα των ατόμων του αυτιστικού φάσματος.<sup>39,40</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι η ενσυναίσθηση σχετίζεται άμεσα με ενεργοποίηση κατοπτρικών νευρώνων, π.χ. νευρώνες των προσθίων περιοχών της νήσου του Riel και της έλικας του προσαγωγίου ενεργοποιούνται σε περίπτωση πόνου αλλά και όταν το άτομο παρατηρεί κάποιον που πονάει,<sup>41</sup> ή άτομα που βαθμολογούνται υψηλά σε κλίμακα ενσυναίσθησης ενεργοποιούν το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων περισσότερο έντονα.<sup>42</sup> Εικάζεται ότι η λειτουργία των νευρώνων αυτών δεν καθορίζεται αποκλειστικά από γενετικούς παράγοντες ούτε παραμένει αμετάβλητη από τη στιγμή που αποκτήθηκε. Αποκτάται και διατηρείται με οπτικο-κινητική μάθηση.<sup>43</sup>

Ωστόσο, πειραματική μελέτη έχει θέσει υπό αμφισβήτηση μια γενική θεωρία ελλείμματος στη μίμηση και συνολικά του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων στα παιδιά με αυτισμό. Συγκεκριμένα, 25 παιδιά με αυτισμό (4,5–12,9 ετών) και 31 παιδιά ομάδας ελέγχου (3,1–5,4 ετών) με τυπική ανάπτυξη, που είχαν την ίδια λεκτική νοητική ηλικία, εξετάστηκαν σε τέσσερις δοκιμασίες αναπαράστασης πράξεων και σε μία δοκιμασία «θεωρίας του *vou*». Και οι δύο ομάδες παιδιών έδειξαν την ίδια τάση μίμησης στόχων του ενήλικα, μίμησης κατοπτρικά και μίμησης σύλληψης σε δοκιμασίες που απαιτούσαν προγραμματισμό. Όλες οι δοκιμασίες μίμησης και αναγνώρισης χειρονομίας που χρησιμοποιήθηκαν είναι γνωστό ότι εξαρτώνται από το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων στον ενήλικα. Στα παιδιά με αυτισμό δεν διαπιστώθηκαν ελλείμματα στις δοκιμασίες αυτές, βρέθηκε όμως έλλειμμα σε δοκιμασίες «θεωρίας του *vou*». Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι διαφορετικοί τύποι μίμησης και κατανόησης πράξεων απαιτούν τη δραστηριοποίηση πολλαπλών συστημάτων του εγκεφάλου και ότι η ικανότητα της κατανόησης και μίμησης των στόχων

των κινήσεων των χεριών είναι ανέπαφη στο παιδί με αυτισμό.<sup>44</sup>

## **Αιτιολογία-Παθογένεση**

### **Γενετικές επιδράσεις**

Η σύγχρονη άποψη για την αιτιολογία του αυτισμού αναγνωρίζει ως σημαντικές τις γενετικές επιδράσεις. Σταθμός στη διερεύνηση των γενετικών επιδράσεων υπήρξε η μελέτη των Folstein και Rutter σε 21 ζεύγη διδύμων, η οποία στους μονογενείς διδύμους ανέδειξε νοσηρότητα και των δύο σε ποσοστό 36%, ενώ στους διωογενείς σε ποσοστό 0%.<sup>45</sup> Εξίσου σημαντική ήταν και η διαπίστωση ότι η συχνότητα του αυτισμού είναι 75–100 φορές μεγαλύτερη μεταξύ των αδελφών αυτιστικών ατόμων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>46</sup> Συνοψίζοντας τις μελέτες για τη συμβολή γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία του αυτισμού, ο Rutter καταλήγει ότι η γενετική επιβάρυνση υπερβαίνει το 90%.<sup>47</sup> Οι παρατηρήσεις που αφορούν στη γενετική επιβάρυνση οδηγούν στην υπόθεση της εμπλοκής περισσοτέρων του ενός γονιδίων που δρουν συνεργικά. Η γενετική επιβάρυνση υποδηλώνεται και από την ύπαρξη ήπιων χαρακτηριστικών αυτιστικού τύπου σε ορισμένους γονείς αυτιστικών παιδιών, τα οποία αναφέρονται ως «ευρύτερος αυτιστικός φαινότυπος». Χαρακτηριστικά του «ευρύτερου αυτιστικού φαινότυπου» έχουν παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό (7,5%) γονέων και αδελφών, όπως έδειξε μελέτη 3095 συγγενών αυτιστικών ατόμων.<sup>48</sup>

Στο επίπεδο της μοριακής γενετικής, η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη σύνδεσης (linkage scan), σε 1168 οικογένειες με δύο τουλάχιστον άτομα με αυτισμό, εντόπισε στο χρωμόσωμα 11 γενετικό τόπο (11p12-p13) που σχετίζεται με νευρεξίνες (neurexins) και νευρολιγίνες (neuroligins), οι οποίες εμπλέκονται στη γλουταματεργική συναπτογένεση. Φαίνεται λοιπόν ότι γονίδια που σχετίζονται με τη γλουταμάτη είναι υποψήφια για περαιτέρω διερεύνηση ως σχετιζόμενα με τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος.<sup>49</sup>

### **Άλλοι παράγοντες κινδύνου**

Δύο επιδημιολογικές μελέτες από τη Δανία, οι οποίες διενεργήθηκαν παράλληλα, ανέδειξαν και

άλλους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αυτισμού. Στην πρώτη μελέτη, 943.664 παιδιά κάτω των 10 ετών παρακολουθήθηκαν από το 1994 μέχρι το 2001 και από αυτά 818 παρουσίασαν αυτισμό. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου ήταν η ύπαρξη αδελφών με αυτισμό ή σύνδρομο Asperger. Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος ήταν διπλάσιος αν η μητέρα έπασχε από διαγνωσμένη ψυχιατρική διαταραχή.<sup>50</sup> Στη δεύτερη μελέτη, παρακολουθήθηκαν όλα τα παιδιά που γεννήθηκαν στη χώρα αυτή από το 1972 μέχρι το τέλος του 1999. Συνολικά, 698 παιδιά διαγνώστηκαν ως αυτιστικά. Το κάθε αυτιστικό παιδί συγκρίθηκε με 25 παιδιά-μάρτυρες. Οι παράγοντες κινδύνου που διαπιστώθηκαν ήταν πρωτίστως περιγεννητικοί, δηλαδή: ισχιακή προβολή, χαμηλός δείκτης Apgar στα 5 min, χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, εγκυμοσύνη συντομότερη των 35 μηνών. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι παράγοντες που έδρασαν κατά τη διάρκεια της κύησης πιθανόν να ήταν αυτοί που συνέβαλαν στα περιγεννητικά προβλήματα. Ως παράγοντας κινδύνου αναδείχθηκαν επίσης ψυχιατρικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, κατάθλιψη ή άλλη) στους γονείς. Οι περιγεννητικοί παράγοντες και οι ψυχιατρικές διαταραχές έδρασαν ανεξάρτητα.<sup>51</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι –στα πρόωρα βρέφη– παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση νευροαναπτυξιακής διαταραχής, στην οποία περιλαμβάνεται και ο αυτισμός, αποτελεί και η αιμορραγία στην παρεγκεφαλίδα, όπως έδειξε η παρακολούθηση 102 περιστατικών.<sup>52</sup>

### **Νευροανοσιακή αντίδραση**

Πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει ενδείξεις ότι στην αιτιοπαθογένεια του αυτισμού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο νευροανοσιακοί μηχανισμοί, χωρίς εντούτοις να έχει μέχρι σήμερα προταθεί κάποια έγκυρη σύνθεση των ποικίλων ευρημάτων, που να ερμηνεύει τη σχέση των μηχανισμών αυτών με τον αυτισμό. Οι ενδείξεις είναι παθολογοανατομικές και ανοσοβιολογικές. Παθολογοανατομική μελέτη των εγκεφάλων 11 αυτιστικών ατόμων (7–44 ετών) και 6 μαρτύρων (7–46 ετών) έδειξε συρροή παθολογικών ευρημάτων ενδεικτικών πρωτογενούς νευροανοσιακής αντίδρασης (*innate neuroimmune reactions*) της νευρογλοίας, η οποία χαρακτηρίζ-

ταν από δραστηριοποίηση της μικρογλοίας και της αστρογλοίας στο φλοιό, στη λευκή ουσία και στην παρεγκεφαλίδα. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, η δραστηριοποίηση της νευρογλοίας αποτελεί ένδειξη «κυτταρικής αντίδρασης του κεντρικού νευρικού συστήματος που δυσλειτουργεί». Η δραστηριοποίηση της νευρογλοίας δεν θεωρείται προσαρμοστική ανοσοβιολογική αντίδραση. Προσαρμοστική θα ήταν η αντίδραση με αύξηση των λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων. Επιπλέον, στην ανωτέρω μελέτη παρατηρήθηκαν (α) στον ιστό του δείγματος εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων και (β) στο εγκεφαλονωτιδιό υγρό 6 ζώντων αυτιστικών παιδιών 3–10 ετών, κυτταροκίνες που είναι συμβατές με την ανοσοβιολογική αντίδραση της νευρογλοίας στους εγκεφάλους όπου παρατηρήθηκαν οι παθολογο-ανατομικές διαταραχές.<sup>53</sup> Στη βιβλιογραφία δεν ανευρίσκεται παρόμοιο ερευνητικό πρόγραμμα που να επιβεβαιώνει τα ανωτέρω ευρήματα.

Οι ανοσοβιολογικές μελέτες προσεγγίζουν το πρόβλημα από διαφορετική σκοπιά. Η πιθανή εμπλοκή του ανοσοβιολογικού συστήματος στον αυτισμό ερευνήθηκε σε ομάδα 20 αυτιστικών παιδιών, σε σύγκριση με ίσο αριθμό παιδιών ομάδας ελέγχου (ηλικίες από 3–11 ετών). Στη μελέτη διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές της κυτταροκίνης Th2 χωρίς τη ρυθμιστική αύξηση της IL-10, γεγονός που –κατά τους ερευνητές– υποδηλώνει την ύπαρξη προβλήματος στο ρυθμιστικό ανοσοβιολογικό μηχανισμό σε άτομα με αυτισμό.<sup>54</sup> Σύγκριση ανοσοβιολογικών δεικτών μεταξύ αυτιστικών παιδιών και αδελφών τους χωρίς αυτισμό καθώς και με ομάδα ελέγχου έδειξε την παρουσία αυτοάνοσης αντίδρασης στα αυτιστικά παιδιά, με εντόπιση στα βασικά γάγγλια, το μετωπιαίο λοβό, την έλικα του προσαγγίου και την παρεγκεφαλίδα.<sup>55</sup> Επίσης, αυτοαντισώματα κατά του εγκεφάλου (θαλάμου και υποθαλάμου) ανιχνεύθηκαν συχνότερα στο πλάσμα παιδιών με αυτισμό προσχολικής ηλικίας σε σχέση με παιδιά φυσιολογικής ανάπτυξης.<sup>56</sup> Αντισώματα κατά του εγκεφάλου, τα οποία εικάζεται ότι ήταν ενεργά κατά την εγκυμοσύνη, ανιχνεύθηκαν σε μητέρες αυτιστικών παιδιών 2–18 χρόνια μετά τη γέννηση του παιδιού.<sup>57</sup> Μελέτη με επίκεντρο ενδιαφέροντος την περίμετρο της κεφαλής διαπίστωσε συσχέτιση περιμέτρου κεφαλής με θετικό ιστορικό αλλεργικών/

ανοσοβιολογικών διαταραχών στα άτομα με αυτισμό και σε πρώτου βαθμού συγγενείς.<sup>58</sup> Ωστόσο, δεν είναι ακόμα γνωστό αν οι ανοσοβιολογικοί δείκτες στους οποίους έγινε αναφορά είναι ειδικοί του αυτισμού.

### **Αναπτυξιακοί παράγοντες του εγκεφάλου**

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί πρόσφατα στη μελέτη των αναπτυξιακών παραγόντων οι οποίοι ρυθμίζουν το βιηματισμό στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και εικάζεται ότι δυσλειτουργούν στην περίπτωση του αυτισμού. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν στη μετανάστευση των νευρώνων στις τελικές τους θέσεις, στην εγκατάσταση των δικτύων και στην ενεργοποίηση των συνάψεων. Οι αυξητικοί παράγοντες που ερευνώνται εντατικά είναι η σεροτονίνη, ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF (brain-derived neurotrophic factor), οι νευρολιγίνες (neuroligines) και η πρωτεΐνη reelin. Ο καθένας από αυτούς θα εξεταστεί συνοπτικά στη συνέχεια. Εκτός από τους ανωτέρω, τρεις επιπλέον παράγοντες έχουν ερευνηθεί και σχετιστεί με αυτισμό σε ενήλικες από ομάδα ερευνητών του Ιαπωνικού Πανεπιστημίου Hamamatsu. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας EGF (epidermal growth factor),<sup>59</sup> ο μεταπλαστικός αυξητικός παράγοντας TGF-beta1 (transforming growth factor-beta 1)<sup>60</sup> και το μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου PECAM-1 (platelet-endothelial adhesion molecule).<sup>61</sup> Οι παράγοντες EGF και TGF-beta1 βρέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα στα άτομα με αυτισμό σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Ο παράγοντας PECAM-1 σχετίζεται με το ανοσοβιολογικό σύστημα.

### **Σεροτονίνη**

Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα (αιμοπετάλια) έχουν παρατηρηθεί σταθερά σε σημαντικό ποσοστό ατόμων με αυτισμό (32%) και έχει σχετικώς καθιερωθεί ο όρος «υπερσεροτονιναιμία του αυτισμού».<sup>62</sup> Η υπερσεροτονιναιμία εικάζεται ότι προϋπάρχει των παθολογικών εκδηλώσεων του αυτισμού και ότι είναι συνέπεια γονιδιακής εκτροπής.<sup>63</sup> Έχει υποτεθεί ότι κατά το εμβρυϊκό στάδιο ανάπτυξης και πριν αναπτυχθεί ο φραγμός αίματος-

εγκεφάλου η σεροτονίνη εισέρχεται σε αυξημένα επίπεδα στον εγκέφαλο εκτρέποντας τη φυσιολογική ανάπτυξη και προκαλώντας απώλεια υποδοχέων σεροτονίνης. Με το τρόπο αυτόν πιθανόν γίνεται η έναρξη της δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος.<sup>64</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη που παράγεται από το ίδιο τον εγκέφαλο αποτελεί οδηγό για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργάνου αυτού στο έμβρυο.<sup>65</sup>

### **Νευροτροφικός παράγοντας BDNF**

Σημαντικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη διερεύνηση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF. Ο παράγοντας αυτός βρέθηκε στον ορό του αίματος μερικών παιδιών με αυτισμό και με «άλλη αποδιοργανωτική διαταραχή» σε επίπεδα υψηλότερα σε σχέση με παιδιά που παρουσίαζαν άλλες νευρολογικές διαταραχές, καθώς και με παιδιά χωρίς νευρολογική διαταραχή. Επιπλέον, σε ορισμένα παιδιά με αυτισμό, παράλληλα με τις αυξημένες τιμές του παράγοντα BDNF, ανευρέθηκαν και αυτοαντισώματα, γεγονός που ερμηνεύεται ως ένδειξη συσχέτισης μεταξύ BDNF και ανοσοβιολογικού συστήματος.<sup>66</sup> Εντούτοις, άλλη μελέτη σε παιδιά με αυτισμό έδειξε διακύμανση των τιμών του παράγοντα BDNF. Συγκεκριμένα, οι τιμές του παράγοντα αυτού ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις ηλικίες 0–9 ετών σε σχέση με εφήβους και ενήλικες με αυτισμό όπως και σε σχέση με υγιή παιδιά, γεγονός που ερμηνεύεται ως ένδειξη επιβράδυνσης στην αύξηση των επιπέδων του παράγοντα BDNF κατά την ανάπτυξη του ατόμου με αυτισμό.<sup>67</sup> Σε ενήλικες με αυτισμό τα επίπεδα του παράγοντα BDNF βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα.<sup>68</sup> Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών δεν προσφέρονται για κάποια συγκεκριμένη ερμηνεία και, συνεπώς, ο ρόλος του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στην παθογένεια του αυτισμού παραμένει επί του παρόντος αδιευκρίνιστος.

### **Νευροπλιγίνες-Νευρεξίνες**

Οι νευρολογίνες είναι κυτταρικά μετασυναπτικά νευροπεπτίδια που συνδέονται με βήτα-νευρεξίνες, οι οποίες αποτελούν υποδοχείς στην επιφάνεια των νευρώνων. Η διερεύνηση των νευρολογίνων έχει επι-

κεντρωθεί σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Τροποποίηση στην κωδικοποίηση των νευρολογίνων συνεπάγεται ανασταλτική επίδραση στις συνάψεις. Μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις που έχουν γίνει στον άνθρωπο.<sup>69-72</sup> Η διερεύνηση των νευρολογίνων και νευρεξίνων βρίσκεται ακόμα στα αρχικά της στάδια και είναι πιθανόν στο προσεχές μέλλον η εμπλοκή της δυσλειτουργίας των νευροπεπτιδίων αυτών στην παθογένεια του αυτισμού να γίνει περισσότερο σαφής.

### **Πρωτεΐνη reelin**

Η πρωτεΐνη reelin έχει διπτό ρόλο στον εγκέφαλο των θηλαστικών: (α) κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη οδηγεί στη σωστή θέση τους νευρώνες και τα ακτινωτά νευρογλοιακά κύτταρα και (β) σηματοδοτεί οδούς νευρομεταβίβασης (pathways), σχηματισμούς της μνήμης και πλαστικότητα των συνάψεων.<sup>73</sup> Εμπλοκή της πρωτεΐνης reelin έχει προταθεί στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας, σε διαταραχές του συναισθήματος και στον αυτισμό. Όσον αφορά στον αυτισμό, παθολογοανατομική μελέτη 7 εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων, σε σύγκριση με 10 εγκεφάλους υγιών, ανέδειξε σημαντικά μειωμένα επίπεδα της reelin σε περιοχές των μετωπιαίων λοβών και στην παρεγκεφαλίδα.<sup>74</sup>

### **Συμπεράσματα**

Τα αποτελέσματα των ερευνητικών προγραμάτων που κατακλύζουν τη διεθνή βιβλιογραφία συχνά ποικίλουν, αν και υπάρχει σύμπτωση σε κύρια σημεία. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των προγραμμάτων οφείλονται σε ανομοιογενή δείγματα υποκειμένων αναφορικά με την ηλικία, τη βαρύτητα της διαταραχής, το βαθμό της συνηπάρχουσας νοητικής υστέρησης και τη μέθοδο διερεύνησης των συγκεκριμένων παραμέτρων του αυτισμού. Διαφορές ενδεχομένως υπάρχουν και λόγω ανόμοιων εκλυτικών αιτίων της αναπτυξιακής εκτροπής του αυτισμού. Απαιτείται ιδιαίτερη επιφύλαξη για το αν τα ευρήματα από μελέτες όπου εξετάστηκε η λειτουργικότητα του εγκεφάλου σε άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας ισχύουν και για τα άτομα χαμηλής λειτουργικότητας, που αποτελούν και την πλειονότητα των αυτιστικών

ατόμων. Χωρίς αμφιβολία, τα ερευνητικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και επιβεβαίωση. Η προσέγγιση της αντικειμενικότητας όσον αφορά στον αυτισμό είναι προφανώς εξαιρετικά δύσκολη.

Η σύγχρονη έρευνα έχει παρουσιάσει σημαντικές ενδείξεις ότι η παθολογία του εγκεφάλου του ατόμου με αυτισμό συνίσταται σε πολλαπλές κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες, που παρατηρούνται στη φαιά και τη λευκή ουσία των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας. Στα ημισφαίρια, οι ανωμαλίες που έχουν παρατηρηθεί κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς και στις κατώτερες μοίρες των κροταφικών λοβών (ιππόκαμπος, αμυγδαλές, ατρακτροειδής έλικα), καθώς και οι αντίστοιχες στους κερκοφόρους πυρήνες, εξηγούν και τις ειδικές δυσκολίες του ατόμου με αυτισμό, όπως τη «θεωρία του νου», τη μνήμη εργασίας, το λόγο, τις στερεοτυπίες. Η λευκή ουσία (νευράζονες) παρουσιάζει διακοπές σε πολλαπλά σημεία επαφής με το φλοιό. Συνέπεια των διακοπών είναι η έλλειψη συντονισμού μεταξύ

δικτύων του εγκεφάλου όταν αυτά ενεργοποιούνται.

Οι κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες, σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις, επισυμβαίνουν κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ανάπτυξης του παιδιού, ενώ η έναρξη της εκτροπής στον εγκέφαλο πιθανόν λαμβάνει χώρα νωρίτερα, δηλαδή κατά την κύηση, προφανώς όταν υπάρχει συνεργική δράση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, προς το παρόν άγνωστων.

Σημαντικό είναι το ενδιαφέρον της έρευνας στη διερεύνηση των νευροτροφικών παραγόντων που καθορίζουν το βηματισμό της ανάπτυξης του εγκεφάλου, καθώς και άλλων που πιθανόν συμβάλλουν στην έκλυση της αυτοάνοσης νευροανοσιακής αντίδρασης. Οι δύο ανωτέρω ομάδες παραγόντων ενδέχεται να λειτουργούν συνεργικά. Οι νευροτροφικοί παράγοντες κωδικοποιούνται από γονίδια τα οποία μόλις έχουν αρχίσει να ερευνώνται και θεωρείται πιθανό να προκύψουν ουσιαστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στο νέο παιδί με αυτισμό από το πεδίο έρευνας της μοριακής βιολογίας του αυτισμού.

## The neurobiology of autism

S. Kotsopoulos

*Day Centre for Children with Developmental Disorders, Messolonghi*

Psychiatriki 2007, 18:225–238

The research effort on autism has for several years been intensive. Recent progress in this field is due mainly to the development of increasingly sophisticated visualizing assessment methods of the brain. Most of the evidence reported in this review requires further replication and elaboration by ongoing research. Evidence from volumetric studies indicates that the brain of the child with autism deviates from normal paths at the early stages of development showing excessive growth during the first year and a half involving the hemispheres and the cerebellum. Post mortem studies have shown neuron abnormalities in the frontal and temporal cortex and the cerebellum. Studies using diffusion tensor imaging, an fMRI based method, have shown disruptions between white and grey matter in several areas of the hemispheres. Other studies investigating activation of the cortex showed lack of synchrony and coordination between anterior and posterior areas of the hemispheres. It has been suggested that the deviation in brain development in autism consists of excessive numbers

of neurons which cause the cytoarchitectural deviation. A theory suggesting that the basic deficit in autism is due to dysfunction of the "mirror neuron system" requires further substantiation. The aetiology of autism is not known although risk factors have been identified. Predominant among them are genetic influences. The search is currently intensive for an understanding of the pathogenesis of the pathological deviation in the development of the brain in autism. Neurotrophic factors which determine the developmental steps of the brain are examined such as serotonin, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the neuropeptide reelin, neuroligines and others. There is evidence of some involvement of these factors with autism but it is still far from clear how they do interact with one another and how they lead to the pathological deviations observed in autism. The neurotrophic factors are evidently coded by genes which are being examined by geneticists. It has also been suggested that autoimmune responses while interacting with neurotrophic factors may be important for the autistic deviation in brain development. Limitations may exist in the interpretation of the study results on which the present review was based. These are probably due to inconsistencies among studies related to variability in the severity of the disorders and age among subjects, presence or not of mental retardation, differing assessment methods.

**Key words:** Autism, neurobiology, developmental deviation, dysfunction.

## Βιβλιογραφία

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, 2:217–250
2. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry* 1949, 19:416–426
3. Bailey A, Luther P, Le Couteur A et al. *Autism and megalencephaly*. *Lancet* 1993, 341:1225–1226
4. Piven J, Arndt S, Bailey A et al. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1997, 152:1145–1149
5. Harden AY, Minshew NJ, Mallikarjuhn M et al. Brain volume in autism. *J Child Neurol* 2001, 16:421–424
6. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *J Am Med Assoc* 2003, 290:337–344
7. Courchesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004, 10:106–111
8. Mraz KD, Green J, Dumont-Mathieu T et al. Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2007, 22:700–713
9. Webb SJ, Nalty T, Munson J et al. Rate of head circumference growth as a function of autism diagnosis and history of autistic regression. *J Child Neurol* 2007, 22:1182–1190
10. Dawson G, Munson J, Webb SJ et al. Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in second year of life in autism. *Biol Psychiatry* 2007, 61:458–464
11. Akshoomoff N, Lord C, Lincoln AJ et al. Outcome classification of preschool children with autism spectrum disorders using MRI brain measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004, 43:349–357
12. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005, 128:268–276
13. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK et al. Dissociation of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003, 126:1182–1192
14. Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT et al. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol* 2002, 52:588–596
15. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neuroscience* 2005, 23:125–141
16. Langen M, Durston S, Staal WG et al. Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:262–266
17. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD et al. Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 2007, PMID:17765485 (in press)
18. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM et al. Mapping early development in autism. *Neuron* 2007, 56:399–413
19. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neuroscience* 2005, 23:183–187
20. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev* 2003, 25:377–382
21. van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C et al. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol* 2007, 37:324–330
22. Bailey A, Luthert P, Dean A et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998, 121:889–905
23. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE et al. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002, 58:428–432
24. Spezio ML, Huang PY, Castelli F et al. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *J Neurosci* 2007, 27:3994–3997
25. Schumann CM, Amaral DC. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 2006, 26:7674–7679

26. Schumann CM, Hamstra J, Goolin-Jones BL et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism: the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci* 2004, 24:6392–6401
27. Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T et al. Amygdala volume and nonverbal impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1417–1428
28. Barnea-Goraly N, Kown H, Menon V et al. White matter structure in autism: Preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004, 55:323–326
29. Lee JF, Bigler ED, Alexander AL et al. Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett* 2007, 424:127–132
30. Keller TA, Kana RK, Just MA et al. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007, 18:23–27
31. Alexander AL, Lee JE, Lazar M et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. *Neuroimage* 2007, 34:61–73
32. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA et al. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 2006, 17:1687–1690
33. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA et al. Functional and anatomical cortical undreconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007, 17:951–961
34. Koshino H, Kana RK, Keller TA et al. fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex* 2007 (in press)
35. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol* 2007, 64:945–950
36. Wickelgren I. Autistic brains out of synch? *Science* 2005, 308:1856–1858
37. Ramachandran VS, Oberman LM. Broken mirrors: A theory of autism. *Sci Am Reports. Special edition on Child Development*, June 2007:21–29
38. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH et al. Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006, 9:28–30
39. Iacoboni M, Mazziotta JC. Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Ann Neurol* 2007, 62:213–218
40. Oberman LM, Ramachandran VS. The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in social and communicative deficits of autistic spectrum disorders. *Psychol Bull* 2007, 133:310–327
41. Singer T, Seymour B, O'Doherty J et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004, 303:1157–1162
42. Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol* 2006, 16:R802–R804
43. Catmur C, Walsh V, Heyes C et al. Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Curr Biol* 2007, 17:1527–1531
44. Hamilton AF, Brindley RM, Frith U. Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia* 2007, 45:1859–1868
45. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977, 18:297–321
46. Smalley SL, Asarnow RL, Spence MA. Autism and genetics: A decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 45:958–961
47. Rutter M. Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol* 2000, 28:3–14
48. Pickles A, Starr E, Kazak S, Bolton P et al. Variable expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, 41:491–502
49. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L et al. Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007, 39:319–328
50. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005, 46:963–971
51. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM et al. Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005, 161:916–925
52. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioural disability in survivors? *Pediatrics* 2007, 120:584–593
53. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005, 57:67–81
54. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2006, 172:198–205
55. Singer HS, Morris CM, Williams PN et al. Antibrain antibodies in children with autism and their unaffected siblings. *J Neuroimmunol* 2006, 178:149–155
56. Cabanlit M, Wills S, Goines P et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1107:92–103
57. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ et al. Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun* 2007, 21:351–357
58. Sacco R, Militerni R, Frolli A et al. Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1038–1047
59. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y et al. Decreased serum levels of epidermal growth factor in adult subjects with high-functioning autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:267–269
60. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta 1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31:187–190
61. Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Iwata Y et al. Decreased serum levels of platelet-endothelial adhesion molecule (PECAM-1) in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1056–1058
62. Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R et al. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2007, 37:1934–1940
63. Wassink TH, Hazlett HC, Epping EA et al. Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:709–717
64. McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA et al. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: Social, behavioral and peptide changes. *Brain Res* 2007 (in press)
65. Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *Int J Dev Neurosci* 2005, 23:75–83

66. Connolly AM, Chez M, Streif EM et al. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biol Psychiatry* 2006, 59:354–363
67. Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T et al. Age related change in BDNF protein levels in human serum: Differences between autism cases and normal controlc. *Int J Dev Neurosci* 2007, 25:367–372
68. Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1529–1531
69. Chubykin AA, Liu X, Comoletti D et al. Dissection of synapse induction by neuroligins: effect of neuroligin mutation associated with autism. *J Biol Chem* 2005, 280:22365–22374
70. Feng J, Schroer R, Yan J et al. High frequency of neurexin 1beta signal peptide structural variants in patients with autism. *Neurosci Lett* 2006, 409:10–13
71. Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR et al. A neuroligin-3 mutation in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science* 2007, 318:71–76
72. Yamakawa H, Ovama S, Mitsuhashi H et al. Neuroligins 3 and 4X interact with syntrophin-gamma2, and the interactions are affected by autism-related mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 355:41–46
73. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 2005, 10:251–257
74. Fatemi SH, Snow AV, Stary JM et al. Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 2005, 57:777–787

---

Αλληλογραφία: Σ. Κωτσόπουλος, Κέντρο Ημέρας για Παιδιά με Αναπτυξιακές Διαταραχές, Κ. Τζαβέλα 12, 302 00 Μεσολόγγι Τηλ.: 26310 55 661,  
e-mail: epsypeal@otenet.gr

# Ανασκόπηση Review

## Οι υποθέσεις του «συνεχούς» και του «φάσματος» των καταθλιπτικών διαταραχών

**Α. Παναγιωτακοπούλου, Μ.-Ε. Κονταξάκη**

*Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα*

Ψυχιατρική 2007, 18:239–250

**Σ**τις μέρες μας, η αποδοχή των συγκεκριμένων κατηγοριών καταθλιπτικών διαταραχών ως ξεχωριστών οντοτήτων με σαφώς οριζόμενα διαγνωστικά κριτήρια έχει θεωρηθεί από πολλούς ερευνητές ως δυσλειτουργική και δύσκαμπτη. Ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών που δεν πληρούν τα συγκεκριμένα κριτήρια αλλά που εμφανίζουν ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία και δυσλειτουργικότητα αναζητά βοήθεια στις υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας. Εύλογα, έχουν τεθεί ερωτήματα σχετικά με το αν οι σημερινές κατηγορίες καταθλιπτικών διαταραχών καλύπτουν πλήρως το φάσμα των διαταραχών αυτών στον γενικό πληθυσμό. Τα σημερινά ταξινομητικά-κατηγορικά συστήματα βασίζονται στην ανάπτυξη διαγνωστικών κατηγοριών σύμφωνα με τη θεώρηση ενός «ουδού» ο οποίος αντιπροσωπεύει το υποκειμενικό διαστασιακό φάσμα της κατάθλιψης. Ωστόσο, η λεγόμενη «ουδική» καταθλιπτική κατηγοριοποίηση είναι στις μέρες μας υπό αμφισβήτηση. Σύμφωνα με την υπόθεση του «συνεχούς», οι καταθλιπτικές διαταραχές κλιμακώνονται από την φυσιολογικότητα έως την εξαιρετικά διαταραγμένη συμπτωματολογία (μείζων κατάθλιψη) και συμπεριφορά (αυτοκτονικότητα). Εξάλλου, το «φάσμα» των καταθλιπτικών διαταραχών αναφέρεται σε μια ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων της διαταραχής που εκτείνεται από τα πυρηνικά της συμπτώματα μέχρι τα χαρακτηριστικά ταμπεραμέντου. Οι εκδηλώσεις αυτές μπορεί να είναι παρούσες κατά την διάρκεια ενός επεισοδίου, μεταξύ επεισοδίων, ή ακόμη επί απουσίας επεισοδίου καταθλιπτικής διαταραχής. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι οι υποουδικές (υποσυνδρομικές) καταθλίψεις αποτελούν προδρομικές ή υπολειμματικές καταστάσεις μεταξύ των καταθλιπτικών επεισοδίων ή ακόμη προβαθμίδα σε ένα συνεχές των μειζόνων καταθλιπτικών διαταραχών. Τα οφέλη από την πιθανή υιοθέτηση της υπόθεσης του συνεχούς και του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών σχετίζονται, κυρίως, με τις δυνατότητες σχεδιασμού προληπτικών παρεμβάσεων. Μια σειρά, ωστόσο, προβληματισμών υπάρχει σχετικά με την υιοθέτηση των παραπάνω υποθέσεων. Θέματα όπως, η μείωση της αξιοπιστίας και της ειδικότητας της διάγνωσης της κατάθλιψης, η ενδεχόμενη ανάγκη υιοθέτησης υποομάδων καταθλιπτικών διαταραχών στην βάση ειδικών συμπτωμάτων (π.χ. τυπική-άτυπη κατάθλιψη), η έλλειψη κατάλληλων εργαλείων αξιολόγησης των υποουδικών συμπτωμάτων κ.ά., αποτελούν γόνιμο έδαφος για προβληματισμούς και περαιτέρω διερεύνηση.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Κατάθλιψη, συνεχές, φάσμα, υποουδικές, υποσυνδρομικές.

### **Οι έννοιες του «φάσματος» και του «συνεχούς»**

Ο όρος «φάσμα» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Kety et al,<sup>1</sup> κατά την περιγραφή του φάσματος των σχιζοφρενικών διαταραχών και αργότερα από τους Akiskal et al,<sup>2</sup> για τη μελέτη του κυκλοθυμικού/διπολικού φάσματος. Ο όρος «φάσμα» όπως ορίστηκε από τους Cassano et al,<sup>3</sup> αναφέρεται σε μια ποικιλία εκδηλώσεων μιας διαταραχής, από τα πυρηνικά της συμπτώματα μέχρι τα χαρακτηριστικά ταμπεραμέντου. Με άλλα λόγια, η έννοια του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών περιλαμβάνει ένα σύνολο τυπικών και άτυπων συμπτωμάτων, όπως και χαρακτηριστικών της προσωπικότητας του ατόμου.<sup>4</sup>

Η έννοια του φάσματος υποδηλώνει μια κάποια ομοιογένεια σε επίπεδο περιγραφικής συμπτωματολογίας, αιτιοπαθογένειας, ή/και θεραπευτικής αντιμετώπισης.<sup>5</sup> Οι εκδηλώσεις του φάσματος μπορεί να είναι παρούσες κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου, μεταξύ επεισοδίων ή ακόμα και επί απουσίας ενός επεισοδίου μιας συνδρομικής διαταραχής. Συχνά μέρος της συμπτωματολογίας τους αποτελεί πρόδρομη εκδήλωση μιας διαταραχής (υπο-ουδική κατάσταση) η οποία – υπό ορισμένες προϋποθέσεις – μπορεί να εξελιχθεί σε μείζονα συναισθηματική διαταραχή.<sup>4</sup>

Το μοντέλο του «φάσματος» προσφέρει μια χρήσιμη διαστασιακή προσέγγιση της ψυχοπαθολογίας. Βασίζεται στην υπόθεση ότι η ενήλικη προσωπικότητα διαιμορφώνεται από συμπτώματα πρόωρης έναρξης και μακράς διάρκειας τα οποία εγκαθιδρύουν ευαλωτότητα του ατόμου σε επακόλουθη ανάπτυξη διαταραχών του άξονα I κατά το DSM-IV-TR.<sup>4,6</sup>

Σύμφωνα, εξάλλου, με την υπόθεση του «συνεχούς», οι καταθλιπτικές διαταραχές κλιμακώνονται από την ελάχιστη καταθλιπτική συμπτωματολογία έως την εξαιρετικά διαταραγμένη συμπτωματολογία (μείζων κατάθλιψη) και συμπεριφορά (αυτοκτονικότητα). Η διαφοροποίηση πιστεύεται ότι είναι ποσοτική και όχι ποιοτική. Η κλιμάκωση αφορά τον άξονα «φυσιολογικότητα – διαταραχή προσωπικότητας – ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή – μείζων καταθλιπτική διαταραχή».

### **Προβληματισμοί σε σχέση με τη νοσολογική (κατηγορική) ψυχιατρική διάγνωση**

Κατά καιρούς, έχουν τεθεί ερωτήματα για το κατά πόσο οι σαφώς οριζόμενες ψυχικές διαταραχές σύμφωνα με τα ταξινομητικά συστήματα της Αμερικάνικης

Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM) και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ICD) καλύπτουν πλήρως το φάσμα της ψυχοπαθολογίας στο γενικό πληθυσμό, στην πρωτοβάθμια φροντίδα, όπως επίσης και στις μονάδες νοσοκομειακής φροντίδας ψυχικής υγείας.<sup>7,8</sup> Εξάλλου, η αποδοχή των ψυχιατρικών διαταραχών ως ξεχωριστών οντοτήτων με σαφώς οριζόμενα διαγνωστικά κριτήρια έχει θεωρηθεί ως αυστηρή και δύσκαμπτη, με αποτέλεσμα μεγάλος αριθμός ασθενών που δεν πληρούν τα συγκεκριμένα κριτήρια να μην μπορούν να κατηγοριοποιηθούν.<sup>4,9</sup> Γεννάται εύλογα η ανάγκη δημιουργίας νέων διαγνωστικών κατηγοριών. Με δεδομένους τους παραπάνω περιορισμούς στην κάλυψη όλων των περιπτώσεων, τα σημερινά κατηγορικά συστήματα -αναγκαστικά- περιλαμβάνουν και τις άτυπες καταστάσεις ή όσες δεν πληρούν τα κριτήρια συγκεκριμένης ψυχικής διαταραχής, στην ευρύτατη κατηγορία «μη προσδιοριζόμενες αλλιώς καταστάσεις». Εξάλλου, η ανάγκη για προσθήκη νέων κατηγοριών διαταραχών είναι διαρκώς αυξανόμενης.<sup>7</sup> Ακόμη, τα κατηγορικά συστήματα δημιουργούν υποχρεωτικώς οριοθετήσεις μεταξύ διακριτών κατηγοριών και μεταξύ κατηγοριών και κανονικότητας. Ωστόσο, στην πραγματικότητα παρατηρείται σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των καταστάσεων αυτών. Έτσι, η διάκριση μεταξύ των καταστάσεων αυτών είναι δυσχερής και οδηγεί σε προβληματισμούς όσον αφορά τη λήψη θεραπευτικών μέτρων, την πρόβλεψη της πορείας της διαταραχής κ.λπ.<sup>9,10</sup>

Η κατηγορική διάγνωση βασίζεται στην υπόθεση ότι συγκεκριμένα νευροβιολογικά ευρήματα και αποτελεσματικές θεραπείες είναι ειδικές για συγκεκριμένες διαταραχές (προγνωστική εγκυρότητα). Ωστόσο, η ποικιλομορφία της θεραπευτικής ανταπόκρισης, των βιολογικών ευρημάτων και της έκβασης των διαφόρων ψυχιατρικών διαταραχών έρχεται σε αντίθεση με τα παραπάνω. Επιπλέον, οι χαρακτηρισμοί που αποδίδονται σε κατηγορίες φαρμάκων θεωρούνται αμφισβητήσιμοι, καθώς στην πράξη τα «αντικαταθλιπτικά» φάρμακα μπορούν να θεραπεύσουν ένα εύρος αγχωδών διαταραχών, τα «σταθεροποιητικά» φάρμακα συμβάλλουν στην θεραπεία της ψύχωσης, τα άτυπα «αντιψυχωσικά» φάρμακα μπορούν να θεραπεύσουν τη μανία και κάποιες μορφές κατάθλιψης, όπως επίσης και διαταραχές της συμπεριφοράς.<sup>11</sup>

Ένας άλλος προβληματισμός σχετίζεται με το θέμα της συννοσηρότητας των ψυχικών διαταραχών. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των διαγνωστικών κατηγοριών, τόσο μεγαλύτερος αναμένεται να είναι και ο αριθμός διαγνώσεων ανά ασθενή. Αξίζει να σημειω-

Θεί ότι η συνύπαρξη συναισθηματικών και αγχωδών διαταραχών κυμαίνεται σε υψηλά ποσοστά (60–80%). Η ύπαρξη συννοσηρότητας δημιουργεί πολλά προβλήματα στη ψυχιατρική έρευνα. Η συμμετοχή σε έρευνες ασθενών με συννοσηρότητα έχει επιπτώσεις στην προσπάθεια εντοπισμού βιολογικών/γενετικών δεικτών ή κοινωνικών παραμέτρων σε σχέση με την αιτιοπαθογένεια των ψυχικών διαταραχών.<sup>9,11</sup>

Συμπερασματικά, η νοσολογική (κατηγορική) προσέγγιση, αν και πρακτική σε επίπεδο επικοινωνίας, αποδεικνύεται ανεπαρκής στην κάλυψη του συνόλου των ψυχιατρικών διαταραχών που προκύπτουν στη καθημερινή πρακτική. Η έννοια του φάσματος των συναισθηματικών διαταραχών δεν απορρίπτει τις συναισθηματικές κατηγορίες όπως αυτές εμφανίζονται στο DSM-IV και το ICD-10, αλλά παρέχει μια ευρύτερη αντίληψη για τα καταθλιπτικά συμπτώματα, επιτρέποντας την πληρέστερη κατανόηση των διαφόρων συναισθηματικών διαταραχών και τείνει να μειώσει τα προβλήματα που αναφέρθηκαν σε σχέση με το κλασικό κατηγορικό ταξινομητικό σύστημα.<sup>4,8,12</sup>

### **Ονοματολογία, ορισμοί και ταξινόμηση των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος**

Αν και η ύπαρξη ελασσόνων συναισθηματικών διαταραχών στον γενικό πληθυσμό είχε παρατηρηθεί από μακρού χρόνου, οι ψυχιατροί ελάχιστα ασχολήθηκαν με την αντιμετώπισή τους και εστιάστηκαν κυρίως στην αντιμετώπιση οξέων σοβαρών επεισοδίων.<sup>13</sup> Εντούτοις, από πρόσφατες συστηματικές επιδημιολογικές μελέτες έγινε φανερό πως υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ασθενών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη που υποφέρει από καταθλιπτικές καταστάσεις που δεν ξεπερνούν τον διαγνωστικό ουδό που θέτουν τα σύγχρονα ταξινομητικά συστήματα. Ωστόσο, ακόμα και αυτές οι ελάσσονες διαταραχές προκαλούν σημαντική υποκειμενική δυσφορία και δυσλειτουργία του ατόμου, θέτοντας θέματα θεραπευτικής αντιμετώπισης και στρατηγικής αντιμετώπισης τους σε επίπεδο δημόσιας υγείας.<sup>14,15</sup>

Το Αμερικανικό ταξινομητικό σύστημα (DSM) βασίστηκε στην ανάπτυξη διαγνωστικών κατηγοριών με τη θεώρηση ενός ουδού, ο οποίος αντιπροσωπεύει το υποκειμενικό διαστασιακό φάσμα της κατάθλιψης. Έτσι, διαμορφώθηκε η λεγόμενη «ουδική» ψυχιατρική σύμφωνα με τους Angst και Merikangas.<sup>15</sup> Ωστόσο, η «ουδική» ψυχιατρική σήμερα τίθεται υπό αμφισβήτηση. Στις μέρες μας υπάρχει έντονος προβληματισμός σχετικά με

τον επαναπροσδιορισμό του ορισμού της συνδρομικής κατάθλιψης και, ενδεχομένως, της δημιουργίας νέων διαγνωστικών κατηγοριών προκειμένου να καλυφθεί όλο το φάσμα των καταθλιπτικών διαταραχών και να αναγνωριστούν όλες οι περιπτώσεις που προσέρχονται στις υπηρεσίες πρωτοβάθμιας περίθαλψης.<sup>5,14</sup> Σήμερα, υποστηρίζεται από αρκετούς ερευνητές, ότι η καταθλιπτική διαταραχή καλύπτει ένα συνεχές βαρύτητας που περιλαμβάνει συνδρομικές και υπο-συνδρομικές καταστάσεις με άλλοτε άλλη διάρκεια (οξεία, υποξεία ή χρόνια).<sup>4,5,13,14</sup> Οι υποουδικές μορφές κατάθλιψης αποτελούν σήμερα ένα νέο πεδίο ταχέως αναπτυσσόμενης έρευνας στο χώρο της ψυχιατρικής.<sup>10</sup> Ως ουδικές χαρακτηρίζονται οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στο Αμερικανικό ταξινομητικό σύστημα, δηλαδή η μείζων καταθλιπτική διαταραχή και η δυσθυμία. Ως υποουδικές μορφές ορίζονται οι καταστάσεις που δεν πληρούν τα κριτήρια για μια συγκεκριμένη συναισθηματική διαταραχή (π.χ. πληρούν λιγότερα από 5 από τα 9 κριτήρια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, συνήθως για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων), ωστόσο πληρούν το κριτήριο της κλινικά σημαντικής δυσφορίας ή δυσλειτουργίας.<sup>9,15–17</sup>

Οι υποουδικές μορφές κατάθλιψης χαρακτηρίζονται στις διάφορες μελέτες με πληθώρα ονομάτων όπως: υποσυνδρομική κατάθλιψη, άτυπη κατάθλιψη, βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, καταθλιπτική διαταραχή προσωπικότητας, ελάσσων κατάθλιψη, υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα. Σε άλλες μελέτες σχετικά με τις υποουδικές μορφές κατάθλιψης εντοπίστηκαν και οι όροι νευρωσική κατάθλιψη, αντιδραστική κατάθλιψη (επηρεαζόμενη από εξωτερικά αίτια), αγχώδης κατάθλιψη (συνύπαρξη αγχώδους διαταραχής με κατάθλιψη), νευρασθένεια (χρόνια κατάσταση αγχώδους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας), άτυπη κατάθλιψη (χαρακτηρίζεται από κόπωση και αντίστροφα νευροφυτικά συμπτώματα όπως υπερφαγία, υπερυπνία, εσπερινή επιδείνωση), υστερική δυσφορία (κατάθλιψη που συνοδεύεται από ρομαντικές ενασχολήσεις και μη ανοχή στη ματαίωση), χαρακτηριολογική κατάθλιψη (ήπια κατάθλιψη με κυμαινόμενη χρόνια πορεία που εμφανίζεται ως μέρος της προσωπικότητας του ατόμου).<sup>4,5,9,14–22</sup>

Άλλοι κλινικοί διαχωρίζουν την κατάθλιψη σε κλινική και υποκλινική. Στην υποκλινική μορφή της κατάθλιψης τα άτομα εμφανίζουν κάποια συμπτώματα συναισθηματικής διαταραχής, αλλά τα συμπτώματα δεν προκαλούν κλινικά σημαντική δυσφορία ή δυσλειτουργία.<sup>9</sup>

Όπως γίνεται φανερό, οι παραπάνω πολλαπλές κατηγοριοποιήσεις που εμφανίζονται στις διάφορες μελέτες προκαλούν σύγχυση όσον αφορά τα αποτελέσματα των μελετών αυτών. Συχνότερα, σε μελέτες απαντάται ο όρος ελάσσων κατάθλιψη, ο οποίος όμως ορίζεται με πολλούς και διαφορετικούς τρόπους. Επιπλέον, η διάρκεια των συμπτωμάτων δεν προσδιορίζεται με τον ίδιο τρόπο στις διάφορες μελέτες. Ακόμη, τα κριτήρια υπολειτουργικότητας δεν ορίζονται σαφώς.

Σήμερα, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει συναίνεση για τον ορισμό των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος, η έρευνα προχωρά πέρα από την περιγραφή συμπτωμάτων και ερευνητές προτείνουν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια για συγκεκριμένες υποκατηγορίες.<sup>10,15</sup> Ενδεικτικά αναφέρουμε τα προτεινόμενα κριτήρια για τους συχνότερους υποτύπους: Καταθλιπτικά συμπτώματα (καταθλιπτική διάθεση και 1 ή 2 από τα 9 κριτήρια κατά DSM-IV, σε διάρκεια 5 ως 7 ημερών), Ελάσσων κατάθλιψη (3 ή 4 από τα 9 κριτήρια, σε διάρκεια 2 εβδομάδων), Βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη (5 έως 9 κριτήρια για τουλάχιστον 5 ημέρες, με μηνιαία υποτροπή για ένα έτος), Μείζων καταθλιπτική διαταραχή (5 έως 9 κριτήρια για 2 εβδομάδες), και τέλος Δυσθυμία (ήπια καταθλιπτικά συμπτώματα διάρκειας 2 ετών).<sup>15,23</sup>

Σχετικά με το τι πρέπει να περιλαμβάνει ένα διαστασιακό ταξινομητικό σύστημα, οι περισσότεροι ερευνητές δέχονται μόνο τη διάσταση της βαρύτητας και λίγοι προτείνουν και τη διάσταση της πορείας.<sup>8</sup> Έτσι, οι περισσότερες μελέτες ταξινομούν τόσο τις ουδικές όσο και τις υποουδικές μορφές ιεραρχικά, κατά μήκος ενός συνεχούς βαθμιαία αυξανόμενης βαρύτητας και μόνο.

Στο ηπιότερο άκρο του άξονα τοποθετείται η απουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων και ακολουθούν τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα, η ελάσσων κατάθλιψη, η δυσθυμία, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή και τέλος η διπλή κατάθλιψη<sup>5,17,20,22</sup>. Κάποιες μελέτες διαβαθμίζουν την μείζωνα κατάθλιψη σε δυο υποκατηγορίες. Μια κατηγορία περιλαμβάνει ηπιότερες μορφές διαταραχής με 5 έως 6 κριτήρια από τα 9 και μια άλλη κατηγορία περιλαμβάνει βαρύτερες μορφές με 7 έως 9 κριτήρια.<sup>5,24</sup> Άλλοι ερευνητές περιλαμβάνουν στο συνεχές την βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη (5 από τα 9 κριτήρια, διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών και με μηνιαία υποτροπή για ένα έτος),<sup>5,15</sup> ενώ άλλοι προσθέτουν προς το βαρύτερο άκρο του συνεχούς συνδυασμούς καταθλιπτικών υποτύπων (π.χ.

μείζων καταθλιπτική διαταραχή και βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη).<sup>5</sup>

Ενδιαφέρον έχει η μελέτη των Angst και Merikangas,<sup>15</sup> η οποία βασίζεται στην εφαρμογή ενός μοντέλου αναζωπύρωσης (kindling) προκειμένου να εξηγηθεί η ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής. Το συγκεκριμένο μοντέλο προτείνει πως η βίωση ήπιων καταθλιπτικών επεισοδίων και βραχυχρόνιων καταθλιπτικών εναλλαγών, αν διαρκούν στο χρόνο μπορεί να οδηγήσουν έναν σημαντικό αριθμό ατόμων σε ελάσσονα κατάθλιψη και ένα μικρότερο αριθμό που υποφέρει από μεγαλύτερης βαρύτητας συμπτώματα και περισσότερες υποτροπές, σε βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη. Αυτές οι δύο διαταραχές μπορεί αργότερα να εξελιχθούν σε δυσθυμία ή μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Για άλλους ερευνητές, η ταξινόμηση των καταθλιπτικών διαταραχών παραμένει ένα ανοιχτό ερώτημα που προκύπτει από τον διαφορετικό τρόπο που ορίζεται το κάθε άκρο του συνεχούς της βαρύτητας.<sup>25</sup> Το κύριο ερώτημα όσον αφορά το ηπιότερο άκρο του φάσματος είναι εάν η ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή είναι ταυτόσημη με την φυσιολογική αντίδραση σε αντίονες καταστάσεις ζωής ή αποτελούν διαφοροποιημένες καταστάσεις. Ο συσχετισμός διαφόρων παραγόντων (π.χ. πορεία της διαταραχής, δυσλειτουργία του ατόμου, επιπολασμός) μεταξύ μείζονος και ελάσσονος καταθλιπτικής διαταραχής καταλήγει σε σημαντικές μεταξύ τους αναλογίες, οι οποίες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ελάσσων κατάθλιψη πρέπει να θεωρείται παραλλαγή της μείζονος κατάθλιψης και όχι φυσιολογική αντίδραση σε αντίονες συνθήκες ζωής.<sup>24</sup>

Στο σοβαρότερο άκρο του φάσματος, τοποθετούν ορισμένοι τον υπότυπο της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής με ψυχωσικούς χαρακτήρες. Ερωτήματα, βέβαια, προκύπτουν που αφορούν το πιθανό συνεχές ή όχι της ψυχωσικής και μη ψυχωσικής μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.<sup>26-28</sup>

### **Επιδημιολογία των υποτύπων των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος**

Ο επιπολασμός (prevalence) των ουδικών και υποουδικών μορφών κατάθλιψης ποικίλει μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Η ανίχνευση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής στην κοινότητα κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες

από 2,3% μέχρι 16%, ενώ για την δυσθυμική διαταραχή, από 1,8% έως 6,0%.<sup>5,15,17,23,24</sup>

Η συχνότητα της ελάσσονος κατάθλιψης κυμαίνεται από 2% έως 23,4%.<sup>5,15-17,20,21,24</sup> Οι περισσότερες μελέτες, ωστόσο, τόσο εκείνες που διεξήχθηκαν σε γενικό πληθυσμό, όσο κι εκείνες που διεξήχθηκαν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, τοποθετούν τον επιπολασμό της ελάσσονος κατάθλιψης γύρω στο 10%. Η βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη αναφέρεται με επιπολασμό από 9,2% έως 14,6% ενώ τα απλά υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα γύρω στο 12,6%.<sup>5,15,17</sup>

Ο επιπολασμός των μονήρων υποτύπων αναφέρεται στο 31,3% ενώ ο συνδυασμός υποτύπων (συννοσηρότητα) είναι χαμηλότερος (9,2%). Από τους τύπους συννοσηρότητας συχνότερα απαντάται ο συνδυασμός μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και βραχείας υποτροπιάζουσας κατάθλιψης, με επιπολασμό 3,8%, ενώ ακολουθεί ο συνδυασμός διπλής κατάθλιψης και βραχείας υποτροπιάζουσας κατάθλιψης με 3,15%. Η διπλή κατάθλιψη (μείζων καταθλιπτική διαταραχή και δυσθυμία) είναι πιο σπάνια και απαντάται με επιπολασμό 0,3%.<sup>5</sup>

Συνολικά, η συννοσηρότητα συνδρομικών και υποσυνδρομικών διαταραχών εμφανίζεται στην κοινότητα με επιπολασμό από 17% έως 22,6%.<sup>15,17</sup>

Οι διαγνώσεις υποσυνδρομικών μορφών κατάθλιψης υπερτερούν στις γυναίκες (όπως εξάλλου συμβαίνει και με τις συνδρομικές μορφές κατάθλιψης).<sup>15,23</sup>

### **Ενισχυτικά της υπόθεσης του καταθλιπτικού φάσματος και της θεωρίας του συνεχούς**

Σε κάποια άτομα τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα και οι υποουδικές μορφές κατάθλιψης (ελάσσονα κατάθλιψη κ.λπ.) φαίνεται να αποτελούν είτε πρόδρομες, είτε υπολειμματικές καταστάσεις μεταξύ των επεισοδίων μονοπολικής κατάθλιψης. Ενδεχομένως οι υποουδικές μορφές να αποτελούν προβαθμίδα σε ένα συνεχές των μείζονων καταθλιπτικών διαταραχών. Ερευνητικά στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν –σε διάφορα επίπεδα– τη θεωρία του συνεχούς των καταθλιπτικών διαταραχών παρουσιάζονται παρακάτω:

Ασθενείς με υποσυνδρομική ή μείζονα κατάθλιψη, μοιράζονται αρκετά κοινά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά (γυναικείο φύλο, οικονομική κατάσταση, μέση ηλικία, επίπεδο σπουδών).<sup>17</sup> Δυσθυμικοί ενήλικες είχαν μετρίως σοβαρή δυσλειτουργία σε μια

ποικιλία διαπροσωπικών τομέων και δραστηριοτήτων, ποιοτικά διακριτών από τομείς δυσλειτουργίας χρονίων αγχωδών νευρωσικών.<sup>29</sup>

Επίσης, σε γενετικές μελέτες ασθενών με μείζονα ή ελλάσονα κατάθλιψη εντοπίζονται ανάλογα ποσοστά θετικού οικογενειακού ιστορικού συναισθηματικών διαταραχών, υποδηλώνοντας πως η ελάσσων κατάθλιψη μπορεί να αποτελεί μέρος του φάσματος των συναισθηματικών διαταραχών που κληρονομείται.<sup>21,24,30-</sup>

<sup>32</sup> Γενικά οι επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη ρευστότητα μεταξύ ελάσσονος, μείζονος, βραχείας υποτροπιάζουσας κατάθλιψης και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, με τους ασθενείς να μετακινούνται από την μία κατάσταση στην άλλη, σε βάθος χρόνου.<sup>21,33</sup>

Έχει επισημανθεί ότι νευροφυσιολογικοί (EEG) δείκτες ύπνου είναι κοινοί στην μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, στη δυσθυμική διαταραχή και σε υποσυνδρομική κατάθλιψη. Εντοπίζονται διαταραχές της φάσης REM συστηματικά, κατά συναπτές νύχτες πολυ-υπνογραφίας (polysomnography) στις ομάδες ασθενών με υποουδικές συναισθηματικές διαταραχές ή μείζονες συναισθηματικές διαταραχές, στοιχείο που δεν προκύπτει σε ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας και αγχώδεις διαταραχές. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ύπαρξη κοινού νευροφυσιολογικού υποστρώματος τόσο για την υποουδική όσο και για την ουδική κατάθλιψη.<sup>13,18,34,35</sup>

Βραχύς λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου REM εμφανίζεται τόσο στην «χαρακτηριολογική» κατάθλιψη, η οποία εκδηλώνεται με ήπια συμπτωματολογία, όσο και στην πρωτοπαθή συναισθηματική νόσο (νευροφυσιολογική συγγένεια). Επιπρόσθeta κοινά στοιχεία αποτελούν οι διαταραχές του κιρκαδιανού κύκλου (πρωινή επιδείνωση, ημερήσια διακύμανση λήθαργου κλπ), που εμφανίζονται και στις δυο παραπάνω καταστάσεις, ενώ είναι απούσες στις αγχώδεις διαταραχές. Τα παραπάνω αποτελούν ενδείξεις κοινής βιολογικής βάσης των καταθλιπτικών διαταραχών ανεξαρτήτου βαρύτητας, αλλά όχι και των αγχωδών διαταραχών.<sup>35</sup>

Η υπολειμματική κατάθλιψη και η μείζων καταθλιπτική διαταραχή εμφανίζουν τον ίδιο βραχύ λανθάνοντα χρόνο επέλευσης ύπνου REM και διαφοροποιούνται και οι δυο καταστάσεις από τα άτομα που δεν πάσχουν από συναισθηματική διαταραχή. Έτσι, υποστηρίζεται η υπόθεση ότι η υπολειμματική χρόνια συμπτωματολογία της μείζονος πρωτοπαθούς κατάθλιψης και η μείζων κατάθλιψη έχουν κοινό αιτιοπαθογενετικό υπόστρωμα.<sup>36</sup>

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την άποψη ότι οι σωματικές εκδηλώσεις των υποσυνδρομικών μορφών κατάθλιψης διακρίνονται από τις σωματικές εκδηλώσεις των αγχωδών διαταραχών, και προσομοιάζουν νευροφυσιολογικά με την μείζονα συνδρομική καταθλιπτική νόσο.<sup>13,18</sup>

Υποστηρίζεται, από αρκετούς ερευνητές, ότι η ύπαρξη ήπιας καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μπορεί να αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για την μελλοντική εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Η ελάσσων, βέβαια, κατάθλιψη θεωρείται ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας για την εμφάνιση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, καθώς το 18,8% των ατόμων με ελάσσονα κατάθλιψη, ανέπτυξε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή μέσα σε 15 έτη.<sup>10,20,37,38</sup>

Η δυσλειτουργία των ατόμων με διαταραχές του καταθλιπτικού φάσματος φαίνεται να κλιμακώνεται από την εμφάνιση ενός ή περισσοτέρων συμπτωμάτων κατάθλιψης μέχρι την ανάπτυξη μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος ανάπτυξης μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής κλιμακώνεται αυξητικά σε σχέση με τα άτομα που έχουν καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτούς που εμφανίζουν ελάσσονα κατάθλιψη 2 έτη αργότερα. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση του συνεχούς.<sup>39,40</sup>

### **Ερωτήματα σχετικά με την αιτιοπαθογένεια του συνεχούς και του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών**

α. Οι κλινικοί υπότυποι που σχετίζονται με τις μονοπολικές διαταραχές είναι πλειομορφικές εκδηλώσεις μιας μόνης διαδικασίας νόσου;

Οι πολλαπλές ποικιλίες της μη μείζονος κατάθλιψης που παρατηρούνται στο γενικό πληθυσμό προβληματίζουν για το κατά πόσο η μονοπολική μείζων καταθλιπτική διαταραχή είναι ξεχωριστή νοσολογική οντότητα ή αποτελεί ετερογενές σύνολο ξεχωριστών διαφορετικών υποτύπων καθένα με διαφορετικό βιολογικό υπόστρωμα και ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά.<sup>19</sup>

Ο προβληματισμός για το αν η κατάθλιψη είναι μία νόσος ή πολλές, δεν είναι νέος. Από το 1921, ο Kreapelin τοποθέτησε ακόμη και τις ήπιες καταθλιπτικές εκδηλώσεις υπό την ευρύτατη έννοια μιας και μόνης νόσου, της «μανιοκατάθλιψης».<sup>41</sup> Μεταγενέστεροι όροι όπως ψυχογενής, αντιδραστική ή νευρωσική κατάθλιψη οδήγησαν σε σύγχυση σχετικά με την πιθανή διαγνωστική οντότητα της καταθλιπτικής διαταραχής. Αργότερα πολλοί ερευνητές εστιάστηκαν στην διαφοροποίηση μεταξύ

ενδογενούς και νευρωσικής κατάθλιψης, αλλά και στη διάκριση των συναισθηματικών διαταραχών σε μονοπολικές και διπολικές, χωρίς ωστόσο να απαντηθεί το ερώτημα του κατά πόσο οι ήπιες καταθλίψεις πρέπει να συμπεριληφθούν στην μονοπολική κατάθλιψη. Το DSM III<sup>42</sup> εισήγαγε την κατηγορία της δυσθυμικής διαταραχής ως διακριτή κατηγορία από την Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, ενώ το DSM-IV,<sup>23</sup> για πρώτη φορά προτίνει το μοντέλο μίας ενιαίας διαγνωστικής κατηγορίας, της μονοπολικής κατάθλιψης. Εντούτοις, αφήνει ως διακριτές κατηγορίες τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα και την ελάσσονα κατάθλιψη, κατατάσσοντάς τα στις «μη προσδιοριζόμενες αλλιώς διαταραχές». Εξάλλου, το ICD 10, υποδιαιρεί την κατάθλιψη βάση της βαρύτητας σε ήπια, ενδιάμεση και σοβαρή, αποδεχόμενο την κατηγορία της μονοπολικής κατάθλιψης και τους υποτύπους της ως ενιαία νόσο.<sup>43</sup> Όμως, διατηρεί και την ετερογένεια της, διακρίνοντας τη μονοπολική συναισθηματική διαταραχή σε υποτροπιάζουσα κατάθλιψη ή μοναδικό καταθλιπτικό επεισόδιο. Η διάκριση, βέβαια, αυτή δεν υποστηρίζεται από τις περισσότερες σύγχρονες μελέτες που καταδεικνύουν την υποτροπή και τη χρονιότητα ως θεμελιώδη χαρακτηριστικά της νόσου.<sup>24,44</sup>

Τελικά, κανένα από τα δυο ταξινομητικά συστήματα δεν αποσαφηνίζει το κατά πόσο οι υπότυποι κατάθλιψης βρίσκονται σε συνεχές ή είναι διακριτές καταστάσεις.<sup>22</sup> Πολλές μελέτες υποστηρίζουν σήμερα την έννοια του συνεχούς της καταθλιπτικής διαταραχής.<sup>4,5,7,17,22,24</sup> Αυτοί που υιοθετούν την έννοια του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών αναφέρονται σε πιθανή πλειομορφική έκφραση της μονοπολικής καταθλιπτικής νόσου. Έτσι οι καταθλιπτική διαταραχή υποτίθεται ότι αποτελεί cluster υποτύπων που υπάρχουν σε μια σχετικά ομοιογενή κλινική οντότητα ή αποτελούν διαφορετικές μορφές ή φάσεις της ίδιας μητρικής νόσου.<sup>5,22</sup>

β. Οι υποσυνδρομικές εκδηλώσεις θα πρέπει να θεωρούνται ως πρόδρομες ή υπολειμματικές εκδηλώσεις καταθλιπτικών επεισοδίων; Ή και ως κλινικοί υπότυποι της διαταραχής;

Έχει παρατηρηθεί ότι άτομα που εμφανίζουν υποσυδικές μορφές κατάθλιψης εμφανίζουν σημαντικές αλλαγές των συγκεκριμένων υποτύπων κατά την διάρκεια της ζωής.<sup>15</sup> Άλλοι ερευνητές παρατηρούν σημαντικές αλλαγές τόσο στα καταθλιπτικά συμπτώματα, όσο και σε καταθλιπτικές διαταραχές κατά την διάρκεια κλινικών μελετών.<sup>17</sup> Συμπεραίνεται λοιπόν,

πως η τυπική κλινική εικόνα της μονοπολικής μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής είναι μια δυναμική και πλειομορφική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντική συμπτωματική ρευστότητα.<sup>21,24,44</sup>

Συνήθως τα υποουδικά καταθλιπτικά συμπτώματα εμφανίζονται κατά την πορεία της μονοπολικής καταθλιπτικής διαταραχής.<sup>17</sup> Τα συμπτώματα προκύπτουν συχνά προδρομικά, πριν την εμφάνιση της ελάσσονος ή μείζονος κατάθλιψης ή ως υπολειμματικά συμπτώματα σε επεισόδια που αποδράμουν. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν πως τόσο τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα όσο και η ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή αποτελούν σημαντικούς κλινικούς υποτύπους, που εμφανίζονται συχνά στην πορεία της μονοπολικής μείζονος καταθλιπτικής νόσου.<sup>22</sup> Από ορισμένους ερευνητές μάλιστα υποστηρίζεται ότι η ελάσσων κατάθλιψη δεν προκύπτει εν αιθρίᾳ αλλά προϋπάρχουν επίμονα καταθλιπτικά υποουδικά συμπτώματα και δυσλειτουργία για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν την εμφάνιση της.<sup>21</sup> Επίσης τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται ανεξάρτητα από ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Τέλος, μπορεί να εμφανιστούν ως μεταβατική κατάσταση μεταξύ νορμοθυμίας και σοβαρότερων μορφών κατάθλιψης.<sup>13-15</sup>

γ. Η υποσυνδρομική κατάθλιψη θα πρέπει να θεωρείται ενεργός φάση της μονοπολικής συναισθηματικής νόσου;

Από ορισμένους ερευνητές υποστηρίζεται ότι τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα συνδέονται με δυσλειτουργία του ατόμου και αποτελούν ενεργό, (πριν ή μεταξύ των επεισοδίων) κατάσταση της καταθλιπτικής διαταραχής και αντιπροσωπεύουν παράγοντα κινδύνου για υποτροπή καταθλιπτικού επεισοδίου.<sup>10,21,22</sup> Άλλωστε, είναι μεγάλος ο αριθμός των ασθενών αυτής της συμπτωματολογίας που αναζητά θεραπεία.<sup>15</sup> Εξάλλου, υποστηρίζεται ότι τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα είναι κλινικά σημαντικοί, ενδιάμεσοι των επεισοδίων, καταθλιπτικοί υπότυποι της μονοπολικής μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, καθώς συνδέονται με σημαντική αύξηση της χρήσης υπηρεσιών, με ψυχοκοινωνική δυσλειτουργία του ατόμου και αυξημένο επιπολασμό αποπειρών αυτοκαταστροφής.<sup>17</sup> Αυτό σημαίνει για τους συγγραφείς πως τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα πληρούν το κριτήριο επώδυνης δυσλειτουργίας του ατόμου ("harmful dysfunction"). Τα κριτήριο αυτό έχει προταθεί ώστε να οριστεί πότε μια κλινική κατάσταση

μπορεί να αποτελέσει «διαταραχή». Έτοιμα μπορούσε να θεωρηθεί ότι τα υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα είναι ο κατώτερος συμπτωματικός ουδός που πρέπει να θεωρηθεί κλινικά σημαντικός στην πορεία μιας μονοπολικής κατάθλιψης.<sup>45,46</sup>

δ. Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή με ψυχωσικά στοιχεία (ψυχωσική κατάθλιψη) αποτελεί την σοβαρή και ακραία εκδήλωση του συνεχούς της υποκείμενης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας;

Βιολογικές μελέτες καταλήγουν στο γεγονός ότι η ψυχωσική κατάθλιψη διαφοροποιείται από την μη ψυχωσική.<sup>27,28</sup> Επίσης, η ψυχωσική μείζων κατάθλιψη δεν ακολουθείται ή έπειτα, συνήθως, από ελάσσονα καταθλιπτικά σύνδρομα, σε σύγκριση με την μη ψυχωσική μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Δηλαδή, ακολουθεί συχνά την διακριτή πορεία της ύφεσης ή της παρουσίας συμπτωματολογίας.<sup>25</sup> Ακόμη, για πολλούς ερευνητές η ψυχωσική κατάθλιψη δεν φαίνεται να εντάσσεται στο καταθλιπτικό συνεχές αφού συνήθως δεν απαντάται στο συμπτωματικό συνεχές της δυσθυμίας, των υποουδικών και των ελλάσονων καταθλίψεων.<sup>22,47</sup> Συμπερασματικά, τα παραπάνω δεδομένα δεν φαίνεται να στηρίζουν την άποψη για την ύπαρξη ενός φάσματος που εμπεριέχει τόσο την ψυχωσική κατάθλιψη όσο και τις ελάσσονες καταθλιπτικές διαταραχές.

### **Πορεία και πρόγνωση των υποκατηγοριών των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος**

Η πορεία που διαδράμουν οι υποκατηγορίες των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος ποικίλουν, αν και κατά κανόνα είναι υποτροπιάζουσες.<sup>15,24</sup>

Δυσλειτουργία και αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας, εκτός από την μείζονα κατάθλιψη, παρατηρείται και στην ελάσσονα κατάθλιψη όπως και στην βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη.<sup>14,21</sup>

Οι πάσχοντες από υποουδικές μορφές κατάθλιψης όπως ήδη αναφέρθηκε, έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από συνδρομική κατάθλιψη. Οι πάσχοντες από ελάσσονα κατάθλιψη αναπτύσσουν σε ποσοστό 8% έως 25% μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε διάστημα ενός έως τριών ετών.<sup>16,21,40</sup> Επίσης, αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν τη σημαντική σχέση μεταξύ υποσυνδρομικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων και προηγουμένων μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων. 17% των ασθενών με υποσυνδρομικά καταθλιπτικά συμπτώματα αναφέρουν τουλάχιστον δύο καταθλιπτικά επεισόδια τον προηγούμενο χρόνο.<sup>17</sup> Εξάλλου σε άλλη μελέτη, το 1/3 όσων εμφανίζουν υποουδική μορ-

φή κατάθλιψης, αναπτύσσουν τελικά μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και το 1/2 των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με τον καιρό αναπτύσσουν υποουδικά επεισόδια.<sup>4</sup>

Έχει παρατηρηθεί ότι η κλινική πορεία την μονοπολικής κατάθλιψης είναι πολύ ρευστή και συνεχώς μεταβαλλόμενη, ανεξάρτητα μάλιστα από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής που μεταβάλλει μοιραία την πορεία της.<sup>21,24,44</sup> Επίσης παρατηρήθηκε ότι μεγάλο μέρος ατόμων με καταθλιπτικά συμπτώματα ή διαταραχή, ξεκίνησε το χρόνο της μελέτης με μία διάγνωση υποουδικής κατάθλιψης και κατέληξε στο τέλος του χρόνου με άλλη διάγνωση. Έτσι οδηγήθηκαν οι ερευνητές στο συμπέρασμα ότι άτομα με συνδρομικές ή υποσυνδρομικές μορφές κατάθλιψης συχνά αλλάζουν διαγνώσεις με το χρόνο και οι υπότυποι δεν προκύπτουν με συγκεκριμένη σειρά.<sup>5,9</sup> Όπως φαίνεται, η πορεία της μονοπολικής κατάθλιψης είναι περισσότερο πολυμορφική (απ' ότι εθεωρείτο στο παρελθόν) και χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενες διακυμάνσεις της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, κατά τις οποίες οι ασθενείς μετακινούνται συνεχώς μεταξύ των διαφόρων διαγνώσεων ή υποτύπων που έχουν ταυτοποιηθεί στη μονοπολική κατάθλιψη.<sup>17</sup> Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι ο επιπολασμός ενός μηνός καταθλιπτικών συμπτωμάτων και καταθλιπτικών διαταραχών ήταν 22,6%, ποσοστό το οποίο έμεινε σταθερό μετά από ένα χρόνο μελέτης. Το εύρημα αυτό πιθανόν αντανακλά μια δυναμική ισορροπία στο γενικό πληθυσμό, κατά την οποία με τον χρόνο σημαντικός αριθμός ασθενών αναπτύσσει καταθλιπτικά συμπτώματα ή διαταραχές, ενώ άλλοι απαλλάσσονται από τα συμπτώματα και γίνονται ασυμπτωματικοί.<sup>17</sup>

Οι διάφοροι υπότυποι κατάθλιψης εμφανίζουν μεγάλη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ τους και οι ασθενείς έχουν την τάση να πληρούν κριτήρια πολλαπλών υποτύπων τόσο υποουδικής, όσο και ουδικής κατάθλιψης.<sup>15</sup> Ένας υπότυπος μπορεί να υπάρχει με άλλον καταθλιπτικό υπότυπο είτε ταυτοχρόνως, είτε κάποια στιγμή κατά την πορεία της νόσου. Συγκεκριμένα το 51% ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και το 44% ασθενών με βραχεία υποτροπιάσουσα κατάθλιψη, πληρούν ταυτοχρόνως κριτήρια και για άλλο υπότυπο κατάθλιψης.<sup>5,9</sup> Όσοι ασθενείς εμφανίζουν συνδυασμό υποτύπων έχουν βαρύτερη πρόγνωση συγκριτικά με όσους εμφανίζουν μόνο έναν τύπο κατάθλιψης.<sup>48</sup> Η διαταραχή που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συννοοσηρότητα με άλλους καταθλιπτικούς υπότυ-

πους και συνεπώς έχει τη χειρότερη πρόγνωση, είναι η δυσθυμική διαταραχή.<sup>5</sup>

### Θεραπεία των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος

Σύμφωνα με αρκετούς ερευνητές, άτομα με υποουδικά καταθλιπτικά σύνδρομα θα πρέπει να δέχονται θεραπευτικές παρεμβάσεις προκειμένου να αντιμετωπιστεί η υποκειμενική τους δυσφορία και δυσλειτουργία, αλλά και να προληφθεί, ενδεχόμενη μετάπτωση σε σοβαρότερη κατάσταση. Ωστόσο, το θέμα των κατάλληλων παρεμβάσεων παραμένει ανοικτό. Αξίζει να σημειωθεί η παρατίρηση ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν περιορισμένη θεραπευτική δράση στους υποουδικούς ασθενείς σε σχέση με τους πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη.<sup>38</sup>

Από τις βιολογικές θεραπείες, έχουν προταθεί για την ελάσσονα κατάθλιψη οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (φλουοξετίνη, σιταλοπράμη, σερτραλίνη) το χόρτο του St. John (για τις ηπιότερες μορφές) και η δεϋδροεπιανδροστερόνη (για την κατάθλιψη με έναρξη στη μέση ηλικία).<sup>49-52</sup> Έχει υποστηριχθεί ότι από τις ψυχοθεραπείες, η συμπεριφορική – γνωσιακή, είναι βραχεία και ως εκ τούτου οικονομική και μπορεί να αποτελέσει σημαντική μορφή θεραπευτικής-προληπτικής παρέμβασης.<sup>53-57</sup> Υποστηρίζεται – από ορισμένους ερευνητές – ότι ενδεχόμενως η συμπεριφορική-γνωσιακή παρέμβαση να είναι αποτελεσματικότερη από τις φαρμακοθεραπείες για άτομα με υποουδικές διαταραχές του καταθλιπτικού φάσματος.<sup>10,14,24</sup>

Βέβαια, η θεραπεία της ελάσσονος κατάθλιψης και των υποουδικών μορφών κατάθλιψης αποτελεί ακόμα πεδίο αβεβαιότητας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η «προληπτική» θεραπεία των καταστάσεων αυτών, ειδικά σε άτομα με ευαλωτότητα και γενετική προδιάθεση μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης τους σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.<sup>16,58</sup> Επιπλέον στοιχεία προέρχονται από την πρόσφατη προδρομική μελέτη των Wells et al<sup>59</sup> όπου άτομα με υποουδικές μορφές κατάθλιψης παρακολουθήθηκαν σε τακτική βάση (με ψυχοθεραπευτικές ή και φαρμακευτικές παρεμβάσεις) στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, από ειδικά εκπαιδευμένους επαγγελματίες ψυχικής υγείας. Έπειτα από παρακολούθηση περίπου τεσσάρων ετών, τα άτομα με υποουδικά καταθλιπτικά συμπτώματα που παρακολουθήθηκαν από εξειδικευμένο προσωπικό και δέχτηκαν θεραπευτικές παρεμβάσεις ανέπτυξαν μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με εκείνους που απλώς

παρακολουθήθηκαν το ίδιο τακτικά χωρίς να λαμβάνουν κανενός είδους θεραπεία.

Εξάλλου, παρεμβάσεις ψυχοκοινωνικού τύπου όπως συμβουλευτική υποστήριξη, κινητοποίηση σε θετικές δραστηριότητες, εκμάθηση τεχνικών επίλυσης προβλημάτων κ.ά. θεωρούνται ιδιαίτερα χρήσιμες στην αντιμετώπιση των παραπάνω καταστάσεων.<sup>59,60</sup>

### **Οφέλη και προβληματισμοί σχετικά με την έννοια του συνεχούς και του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών**

Τα οφέλη που θα προκύψουν από την πιθανή υιοθέτηση του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών είναι τα παρακάτω: (α) Οδηγεί σε μια μέθοδο αξιολόγησης που παρέχει φαινότυπους που αποκαλύπτουν μεγαλύτερο εύρος συμπτωμάτων – στόχων προς θεραπεία, (β) Αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη κλινικής μεταβολής από τις συμβατικές διαγνωστικές αξιολογήσεις, (γ) Συμβάλλει ενδεχομένως, στην αποτελεσματικότερη πρόληψη των μειζόνων συναισθηματικών διαταραχών στην κοινότητα με τον έγκαιρο σχεδιασμό παρεμβάσεων που αφορούν τις υποουδικές ή ελλάσσοντες καταθλίψεις.

Ειδικά όσον αφορά το θέμα της πρόληψης και εφόσον σύμφωνα με την θεωρία του συνεχούς οι μορφές υποουδικής κατάθλιψης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μελλοντική εκδήλωση μειζονος καταθλιπτικής διαταραχής, οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να ενσωματωθούν στις διαγνωστικές και θεραπευτικές δράσεις της πρωτοβάθμιας ιατρικής φροντίδας με στόχο την μείωση της σοβαρότερης δευτεροπαθούς νοσηρότητας, την μείωση της χρήσης υπηρεσιών υγείας και την βελτίωση της λειτουργικότητας των ατόμων.<sup>10,13,15,20</sup>

Οι προβληματισμοί σε σχέση με την έννοια του συνεχούς και του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών εστιάζουν στα παρακάτω:

Η επέκταση των ορίων της κατάθλιψης θα οδηγήσει σε μείωση της ειδικότητας της διάγνωσης της κατάθλιψης, καθώς η συννοοσηρότητα με τις αγχώδεις διαταραχές χαρακτηρίζει μεγάλο ποσοστό ασθενών ιδίως με χρονιότερες ή και ηπιότερες μορφές. Είναι απαραίτητη η συστηματική έρευνα της πιθανής αιτιολογίας της σχέσης της κατάθλιψης με τις αγχώδεις διαταραχές, για να αποσαφηνιστούν τα όρια όσο και η αλληλοεπικάλυψη των μορφών της κατάθλιψης με τις αγχώδεις εκδηλώσεις.<sup>5</sup>

Ενδιαφέρουσα είναι και η πρόταση που αφορά ένα διπλό-διαστασιακό μοντέλο, βασισμένο στο τρίπτυχο κατάθλιψη-φόβος-άγχος, το οποίο προσφέρει ένα συνθετικό πλαίσιο. Αφορά το εύρος των διαταραχών που μπορεί να αλληλοσυνδέονται και την απάντησή τους σε δεδομένη φαρμακολογική στρατηγική, και αποτελεί παράδειγμα στο οποίο συναίσθημα, συμπεριφορά και διαταραχές προσωπικότητας μπορούν να μελετηθούν με ενιαίο τρόπο.<sup>11</sup>

Ένας άλλος προβληματισμός προκύπτει από το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες σχετικά με το φάσμα των καταθλιπτικών διαταραχών αξιολογούν τα καταθλιπτικά συμπτώματα βασισμένες μόνο στον αριθμό τους (ποσοτική αξιολόγηση). Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες υποομάδες που μπορούν να δημιουργηθούν βάση ειδικών συμπτωμάτων (π.χ. άτυπη –τυπική, διεγερμένη – επιβραδυμένη, ψυχωσική – μη ψυχωσική, ή επίσης νευρασθενική, υποχονδριακή, αυτοκτονική κατάθλιψη).<sup>5</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι κατηγορικές διαγνώσεις της κατάθλιψης είναι έμφυτα πολυδιαστασιακές (ή έστω πολυπαραγοντικές) καθώς περιλαμβάνουν συμπτώματα, διάρκεια και κριτήρια ένταξης και εξαίρεσης, ακόμα και αν δεν είναι τόσο λεπτομερώς διαβαθμισμένα όπως θα ήταν σε ένα διαστασιακό σύστημα. Έτσι, είναι πιθανό η κατηγορική διάγνωση να ταιριάζει σε κλινικούς πληθυσμούς με μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη και το διαστασιακό σύστημα να ταιριάζει σε μη κλινικούς πληθυσμούς με ήπιες ή υποουδικές μορφές κατάθλιψης.<sup>8</sup>

Ένα άλλο θέμα σχετίζεται με την αξιοπιστία των υποουδικών κατηγοριών. Οι υποουδικές κατηγορίες κατάθλιψης βασίζονται στην παρουσία 1–2 ή λίγο περισσότερων καταθλιπτικών συμπτωμάτων, κάτω από τη διαγνωστική ουδό της ελάσσονος, δυσθυμικής ή μειζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Η αξιοπιστία της δημιουργίας «διαγνωστικών» ομάδων, βασισμένων σε ένα ή λίγα καταθλιπτικά συμπτώματα, είναι αμφισβητήσιμη. Η αξιοπιστία, βέβαια, αναμένεται να αυξάνεται αν τα λίγα αυτά καταθλιπτικά συμπτώματα σχετίζονται με κλινικά-λειτουργικά σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις. Ένα άλλο ζήτημα είναι η αμφίβολη προέλευση των επιμέρους καταθλιπτικών συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να παρατηρηθούν συχνά σε συνυπάρχουσες σωματικές νόσους, ψυχικές νόσους και διαταραχές χρήσης ουσιών.<sup>17</sup>

Ένα άλλο πρόβλημα που σχετίζεται με την αξιολόγηση των υποουδικών συμπτωμάτων αποτελεί η έλλειψη

κατάλληλων εργαλείων (π.χ. δομημένα ερωτηματολόγια) ειδικά σχεδιασμένων για την εκτίμηση υποουδικών καταστάσεων.<sup>13</sup> Οι υπάρχουσες κλίμακες αξιολόγησης της κατάθλιψης (Hamilton, Beck κ.λπ.) δεν είναι σχεδιασμένες για την αξιολόγηση των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος. Πρέπει να σχεδιαστούν τέτοια εργαλεία και να θεσπιστούν διαγνωστικά κριτήρια και τρόποι μέτρησης της βαρύτητας της κλινικής εικόνας.<sup>10</sup>

Σε σχέση με την θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του καταθλιπτικού φάσματος –αν όντως η κατάθλιψη εκφράζεται σαν συνεχές/φάσμα– η θεραπεία θα πρέπει να απευθύνεται σε ένα μεγαλύτερο

αριθμό ατόμων και εύρος καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από το αν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Η αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών θα πρέπει να αξιολογηθεί σχετικά με την συμπτωματολογία, την υποτροπή, τη διάρκεια, και τη συννοσηρότητα.<sup>5</sup>

Τέλος, οι διαταραχές του φάσματος της κατάθλιψης μπορεί να έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και διαφορετική πρόγνωση σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως έγκυες γυναίκες, ηλικιωμένα άτομα, πάσχοντες από χρόνια νοσήματα, έφηβους κ.ά. Οι παραπάνω ομάδες πρέπει να αποτελέσουν στόχους μελλοντικών ερευνών.<sup>10,38</sup>

## “Continuum” and “Spectrum” hypotheses of depressive disorders

A. Panagiotakopoulou, M.-I. Kontaxaki

*A' Psychiatric Department, University of Athens, "Eginitio" Hospital, Athens, Greece*

Psychiatriki 2007, 18:239-250

Nowadays, the acceptance of depressive disorders as distinct entities in a categorical system with clearly defined diagnostic criteria has been considered by many researchers to be dysfunctional and stringent. An increasing number of patients with mild depressive symptomatology and dysfunction, who do not satisfy specific diagnostic criteria, seek help in primary care settings. Many questions arise in relation to whether contemporary categories of depressive disorders categories adequately reflect the broad spectrum of depressive disorders occurring in the general population. Contemporary classification-categorization systems are based on the development of diagnostic categories using a "threshold" that defines the subjective dimensional depressive spectrum. However, the so-called categorical or "threshold" diagnostic system of depressive disorders is nowadays open to skepticism. According to the "continuum" hypothesis, depressive disorders extend from normality up to exceptionally disturbed symptomatology (i.e. major depression) and behaviour (i.e. suicidality). Moreover, the "spectrum" of depressive disorders includes a variety of signs and symptoms, extending from the core depressive symptoms to temperament characteristics. These symptoms and/or signs could manifest during a depressive episode, between depressive episodes, or even in the absence of depressive episodes. Many researchers argue that subthreshold (subsyndromal) depressive symptoms may be prodromal or residual manifestations of depressive episodes, or may represent early stages of the continuum of major depressive disorders. The continuum and the spectrum hypotheses of depression could be especially beneficial to the development of primary care prevention programmes. However, various concerns have been expressed in relation to the depressive continuum and spectrum hypotheses. Such arguments include the decrease of the reliability and validity of the depression diagnosis, as well as the need for introduction of new subgroup categories of depressive disorders, based on special symptoms (i.e. typical or atypical depression). The lack of specific psychometric instruments measuring subthreshold symptoms should also be considered. The above hypotheses of depressive disorders require further theoretical elaboration and confirmation by systematic research studies.

**Key words:** Depression, continuum, spectrum, subthreshold, subsyndromal.

## Βιβλιογραφία

1. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In: Rosenthal D, Kety SS (eds) *The Transmission of Schizophrenia*. Oxford:Pergamon Press, 1968:345–362
2. Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH et al. Cyclothymic disorder: Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977, 134:1227–1233
3. Cassano GB, Frank E, Miniati M et al. Conceptual underpinnings and empirical support for the mood spectrum. *Psychiatr Clin North Am* 2002, 25:699–712
4. Angst J, Cassano G. The mood spectrum: Improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2005, 7:4–12
5. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Depressive Spectrum Diagnoses. *Compr Psychiatry* 2000, 41(Suppl 1):39–47
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR (text revision) (4th edition). Washington, DC: ABA, 2000
7. Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. Subthreshold mental disorder. A review and synthesis of studies on minor depression and other “band names”. *Br J Psychiatry* 1999, 174:288–296
8. Shankman SA, Klein DN. Dimensional diagnosis of depression: Adding the dimension of course to severity and comparison to the DSM. *Compr Psychiatry* 2002, 43:420–426
9. Van Praag HM, de Kloet ER, van Os J. Stress, the brain and depression, Cambridge University Press, 2006
10. Rowe SK, Rapaport MH. Classification and treatment of subthreshold depression. *Curr Opin Psychiatry* 2006, 19:9–13
11. Lara DR, Akiskal HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits:II. Implication of neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. *J Affect Disord* 2006, 94:89–103
12. Eyesenck HJ, Wakefield JA, Friedman AF. Diagnosis and clinical assessment:the DSM-III. *Annu Rev Psychol* 1983, 34:167–193
13. Akiskal HS, Judd LL, Gillin JC et al. Subthreshold depression: clinical and polysomnographic validation of dysthymic residual and masked forms. *J Affect Disord* 1997, 45:53–63
14. Maier W, Gansicke M, Weiffenbach O et al. The relationship between major and subthreshold variants of unipolar depression. *J Affect Disord* 1997, 45:41–51
15. Angst J and Merikangas K. The depressive spectrum:Diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 1997, 45:31–40
16. Kroenke K. Minor depression: Midway between major depression and euthymia. *Ann Intern Med* 2006, 144:528–530
17. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP et al. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997, 45:5–18
18. Akiskal HS and Weise RE. The clinical spectrum of so-called “minor” depressions. *Am J Psychother* 1992, 46:9–22
19. Judd LL. Pleomorphic expressions of unipolar depressive disease:Toward a new diagnostic paradigm. *J Affect Disord* 1997, 45:1–3
20. Fogel J, Eaton WW, Ford DE. Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 113:36–43
21. Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ et al. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 2002, 159:637–643
22. Judd LL. Pleomorphic expressions of unipolar depressive disease:Summary of the 1996 CINP President's Workshop. *J Affect Disord* 1997, 45:109–116
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV (4th ed). Washington, DC: ABA, 1994
24. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG et al. Prevalence, correlates and course of minor depression and major depression in the national comorbidity survey. *J Affect Disord* 1997, 45:19–30
25. Coryell W. Do psychotic, minor and intermittent depressive disorders exist on a continuum? *J Affect Disord* 1997, 45:75–83
26. Lykouras L, Christodoulou GN, Malliaras D et al. The prognostic importance of delusions in depression:a 6-year prospective follow-up study. *J Affect Disord* 1994, 32:233–238
27. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J et al. Association of biogenic amine metabolites with symptomatology in delusional (psychotic) and nondelusional depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995, 19:877–887
28. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J et al. Prolactin secretion in response to haloperidol challenge in delusional (psychotic) and non-delusional depression. *Eur Psychiatry* 2000, 15:480–482
29. Perugi G, Akiskal HS, Musetti L et al. Social adjustment in panic-agoraphobic patients reconsidered. *Br J Psychiatry* 1994, 164:88–93
30. Parker G. Classifying depression:should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000, 157:1195–1203
31. Kendler KS and Gardner CO Jr. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* 1998, 155:172–177
32. Chen LS, Eaton WW, Gallo JJ et al. Empirical examination of current depression categories in a population-based study: symptoms, course, and risk factors. *Am J Psychiatry* 2000, 157: 573–580
33. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:694–700
34. Akiskal HS, Rosenthal TL, Haykal RF et al. Characterologic depressions:clinical and sleep EEG findings separating «subaffective dysthyrias» from «character spectrum disorders». *Arch Gen Psychiatry* 1980, 37:777–783
35. Akiskal HS, Lemmi H, Dickson H et al. Chronic depression. Part 2. Sleep EEG differentiations. *J Affect Disord* 1984, 6:287–295
36. Akiskal HS, Lemmi H, Yerevanian B et al. The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis: A study of 81 depressed outpatients. *Psychiatric Res* 1982, 7:101–110
37. Cuijpers P and Smit F. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder:A systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004, 109:325–331
38. Lyness JM, Heo M, Datto CJ et al. Outcomes of minor and subsyndromal depression among elderly patients in primary care settings. *Ann Intern Medicine* 2006, 144:496–504
39. Solomon A, Haaga DA, Arnow BA. Is clinical depression distinct from subthreshold depressive symptoms? A review of the continuity issue in depression research. *J Nerv Ment Dis* 2001, 189:498–506

40. Cuijpers P, de Graaf R, van Dorsselaer S et al. Minor depression: Risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *J Affect Disord* 2004, 79:71–79
41. Kreapelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Livingstone, Edinburgh: G.M. Robertson, 1921
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-III (3rd ed.). Washington, DC:ABA, 1980
43. World Health Organisation. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders-clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992
44. Lewinsohn PM, Klein DN, Durbin EC et al. Family study of subthreshold depressive symptoms:risk factor for MDD? *J Affect Disord* 2003, 77:149–157
45. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA* 1992, 267:1478–1483
46. Wakefield JC. Disorder as harmful dysfunction:a conceptual critique of DSM-II-R's definition of a mental disorder. *Psychol Rev* 1992, 99:232–247
47. Schatzberg AF, and Rothschild AJ. Psychotic (delusional) major depression:should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 1992, 149:733–745
48. Angst J and Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993, 8:211–215
49. Rocca P, Calvarese P, Faggiano F et al. Citalopram versus sertraline in late-life nonmajor clinically significant depression: a 1-yaer follow-up clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:360–369
50. Judd LL, Rapaport MH, Yonkers KA et al. Randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine for the acute treatment of minor depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1864–1871
51. Linde K, Berner M, Egger M et al. St John's Wort for depression: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry* 2005, 186:99–107
52. Schmidt P, Daly R, Bloch M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:154–162
53. Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F et al. A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:1127–1134
54. Kuyken W, Dalgleish T, Holden ER. Advances in cognitive-behavioural therapy for unipolar depression. *Can J Psychiatry* 2007, 52:5–13
55. Butler AC, Chapman JE, Forman EM et al. The empirical status of cognitive-behavioural therapy:a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006, 26:17–31
56. Spek V, Nyklicek I, Smits N et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50 years old:a randomized controlled clinical trial. *Psychol Med* 2007, 37:1797–1806
57. Willemse GR, Smit F, Cuijpers P et al. Minimal-contact psychotherapy for sub-threshold depression in primary care. *Br J Psychiatry* 2004, 185:416–421
58. Oxman TE, Barret JE, Sengupta A et al. Status of minor depression or dysthymia in primary care following a randomized controlled treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2001, 23:301–310
59. Wells K, Sherbourne C, Duan N et al. Quality improvement in primary care:do patients with subthreshold depression benefit in the long run? *Am J Psychiatry* 2005, 162:1149–1157
60. Ciechanowski P, Wagner E, Schmaling K et al. Community-integrated home-based depression treatment in older adults:a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1569–1577

---

Αλληλογραφία: Α. Παναγιωτακοπόύλου, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,  
Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αθήνα  
e-mail: nancypan@mail.com  
Τηλ: 6977 708 955

# Ανασκόπηση

## Review

### Ναρκισσισμός και θρησκευτικότητα\*

*Τον φίλο και τον εχθρό τον είδαμε στον καθρέπτη*

Γ. Σεφέρης

Κ. Εμμανουηλίδης

Ψυχίατρος

Ψυχιατρική 2007, 18:251–258

**Σ**την παρούσα εργασία παρουσιάζεται η έννοια του ναρκισσισμού όπως αναπτύχθηκε από τον Freud και η εξέλιξή της με τη θεωρία των αντικειμενοτρόπων σχέσεων, σχολιάζεται η θρησκευτικότητα όπως εμφανίζεται στο πλαίσιο της παθολογίας αλλά και της φυσιολογίκης ζωής και, τέλος, εξετάζεται το πώς οι αμυντικές δομές του ναρκισσισμού και της θρησκευτικότητας μπορούν να διαπλακούν και να εμποδίσουν την ομαλή πορεία του υποκειμένου προς την ικανότητα να αγαπήσει και να δημιουργήσει. Χρησιμοποιούνται βινιέτες από την ψυχανάλυση τριών ασθενών και μια παραβολή από την Καινή Διαθήκη. Η μετάβαση από την παρανοειδή-σχιζοειδή θέση στην καταθλιπτική βοηθά το ναρκισσιστικό υποκείμενο να απελευθερωθεί από τα διωκτικά και καταθλιπτικά άγχη του και να πενθήσει το ιδανικό αντικείμενο. Από αυτή τη θέση μπορεί να αξιοποιήσει τη θρησκευτικότητά του για να «γνωρίσει» τον άλλο.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Ναρκισσισμός, θρησκευτικότητα, καταθλιπτική θέση, παρανοειδής θέση.

\* Η εργασία αυτή αποτελεί ελαφρά τροποποιήση εισήγησης σε στρογγυλή τράπεζα με θέμα «Ψυχιατρική και Θεολογία σε διάλογο» στο πλαίσιο του 19ου Πανελλήνιου Ψυχιατρικού Συνεδρίου, Αθήνα 4–8 Μαΐου 2006

## Ναρκισσισμός

Η μοναδική αναφορά στο ναρκισσισμό στα ταξινομητικά εγχειρίδια DSM και ICD βρίσκεται στην ομώνυμη διαταραχή προσωπικότητας. Η Ψυχανάλυση μελετά το ναρκισσισμό από την εποχή που ο Freud<sup>1</sup> αξιοποιεί το μύθο του Νάρκισσου για να φέρει στο προσκήνιο ένα είδος σχέσης που παρατήρησε σε ορισμένου τύπου ομοφυλόφιλους, αλλά επεκτείνει την έννοια σε έναν τρόπο του σχετίζεσθαι, καθώς και σε μια μέθοδο αμυντικής οργάνωσης που αφορά σε διαφόρου τύπου πάσχοντες.

Αναφέρονται οι εξής παραλλαγές του μύθου από τον Παυσανία:<sup>2</sup> (α) Ο νεαρός Νάρκισσος, όταν βλέπει στη λίμνη την εικόνα ενός ωραίου νέου, σκύβει να τον φιλήσει, χωρίς να καταλάβει πως πρόκειται για το είδωλό του και πέφτοντας μέσα πνίγεται. (β) Ο Νάρκισσος αγαπάται από τη νύμφη Ήχώ. (γ) Ο Νάρκισσος είναι ερωτευμένος με τη δίδυμη αδελφή του, η οποία κάποτε πεθαίνει και αυτή νομίζει πως συναντά στα νερά της λίμνης.<sup>3</sup>

Από την εργασία του Freud σημειώνω τα εξής σημεία: (α) Ο ορισμός του ναρκισσισμού: Όταν το υποκείμενο επενδύει λιβιδινικά το Εγώ και όχι το αντικείμενο. (β) Η έννοια του πρωτογενούς ναρκισσισμού: Ο Freud θεωρεί πως η αρχική libido που έχει στη διάθεσή του το βρέφος επενδύεται στον εαυτό. (γ) Η ναρκισσιστική επιλογή αντικειμένου: Το υποκείμενο αγαπά τον άλλο, ο οποίος είναι ότι είναι το ίδιο το υποκείμενο (ο εαυτός του), ή είναι ότι ήταν κάποτε το υποκείμενο (ο εαυτός του σε παιδική ηλικία), ή είναι αυτό που θα ήθελε να είναι (το ιδεώδες Εγώ του) ή, τέλος, αγαπά αυτόν που ήταν κάποτε μέρος του εαυτού του. Σε αυτή την επιλογή δεν υφίσταται ο άλλος για την ψυχική πραγματικότητα του υποκειμένου, διότι είναι επενδυμένος μόνο με προσδοκίες. Αντίθετα, στην ανακλητική επιλογή ο άλλος υπάρχει, αλλά επιλέγεται με βάση ασυνείδητη ταύτιση κάποιων ή κάποιου χαρακτηριστικού που προέρχεται από τη διατρέφουσα γυναίκα ή τον προστάτη άνδρα κατά τη βρεφική ηλικία.

Οι παρατηρήσεις αυτές μας βοηθούν να κατανόσουμε καλύτερα τον τρόπο που αγαπούμε και μισούμε το σημαντικό άλλο στη ζωή μας. Λειτουργούν ως ένα είδος φαντασιακού καθρέπτη, μέσα από τον οποίο γίνεται αντιληπτός ο άλλος άνθρωπος. Μέσα από το μύθο του Νάρκισσου μπορούμε να φτάσουμε σε θεμελιώδεις αλήθειες του ανθρώπινου υποκειμένου, που αφορούν στον τρόπο με τον οποίο ο άν-

θρωπος σχετίζεται με το αντικείμενο της επιθυμίας του, π.χ. την γυναίκα, το σημαντικό άλλον άνθρωπο, την κοινωνία, το Θεό. Αν μάλιστα κατανοηθεί από το υποκείμενο ότι βρίσκεται υπό την επίδραση μιας ασυνείδητης φαντασιακής πραγματικότητας, μπορεί να φέρει στο φως της συνείδησης πτυχές της εσωτερικής ψυχικής ζωής του και να μπορέσει έτσι να τροποποιήσει τη στάση του.<sup>4</sup>

Τέλος, ο Freud σημειώνει πως ο έντονος εγωισμός προστατεύει από παθήσεις, αλλά πρέπει να αρχίσει κανείς να αγαπά για να μην αρρωστήσει, και αρρωσταίνει αναγκαστικά, αν λόγω διάψευσης προσδοκιών δεν μπορεί να αγαπήσει.<sup>5</sup>

## Οι αντικειμενοτρόπες σχέσεις

Σύμφωνα με ορισμένους θεωρητικούς (R. Fairbairn, M. Klein κ.ά.), το βρέφος από την αρχή της ζωής αναζητά το αντικείμενο<sup>6</sup> και όχι απλά την εκτόνωση των ορμών του, όπως δίδασκε ο Freud. Οι ερευνητές αυτοί δίδουν έμφαση στη σημασία του περιβάλλοντος για τη διαμόρφωση των εσωτερικών αντικειμένων<sup>7</sup> και στον ενδιάμεσο μεταβατικό χώρο μεταξύ βρεφους και μητέρας για τη διαμόρφωση της πολιτισμικής εμπειρίας.<sup>8</sup>

Ο νέος τρόπος προσέγγισης και κατανόησης των ναρκισσιστικών φαινομένων βοήθησε στην καλύτερη κατανόηση του φυσιολογικού και του παθολογικού ναρκισσισμού<sup>9</sup> και έδωσε την ευκαιρία για τη διατύπωση νέων μεταψυχολογικών εννοιών. Σημειώνουμε την έννοια του μερικού αντικειμένου, την ανάδειξη της ασυνείδητης φαντασίασης ως οργανωτικής μονάδας της ψυχής και, τέλος, τη διατύπωση ενός μοντέλου εξέλιξης του ανθρώπου που βασίζεται σε διαφορετική προσέγγιση του άγχους από εκείνη του Freud.<sup>10</sup> Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, το οποίο ανέπτυξε η Klein,<sup>11</sup> το άτομο έχει να ξεπεράσει δύο θέσεις ανάπτυξης, που δεν είναι προσδιορισμένες τόσο χρονικά όσο δυναμικά. Οι θέσεις αυτές είναι αρχικά η παρανοειδής-σχιζοειδής και στη συνέχεια η καταθλιπτική θέση.

Όταν βρίσκεται κάποιος στην παρανοειδή-σχιζοειδή θέση, οι σχέσεις που κάνει είναι ναρκισσιστικές, διότι οργανώνεται πίσω από την αδυναμία να αναγνωρίσει τον άλλο που έχει βιωθεί ως επικίνδυνος και η διαφορετικότητά του πρέπει να εξουδετερωθεί. Το άτομο τότε οδηγείται στην απόσχιση των απαράδεκτων συναισθημάτων (εδώ υποτίμησης του εαυτού) και την τοποθέτησή τους στο αντικείμενο, το οποίο

βλέπει μέσω ενός καθρέπτη όπου αντανακλάται ο εαυτός του.

Η κα Α, 40 ετών, πανεπιστημιακός, στην αρχή της ανάλυσή της:

– Εκείνο που θέλω είναι να με θαυμάζουν. Προσέχω τον εαυτό μου ότι θέλω να έχω συνέχεια τον Παύλο, τον αδελφό μου, να του μιλάω και έχω επεκτατική τάση. Προτιμώ να έχω δίπλα μου κάποιον σιωπηλό, όπως ο Γιώργος, για να αντανακλώ τον εαυτό μου, κάποιον που να είναι καλόβολος, καλόψυχος. Όχι όπως η Χριστίνα, που είναι βέβαια λογική και μέσα από το χώρο και ξέρει καλύτερα. Έχω την εντύπωση πως ο κόσμος περιέχει μόνο εμένα... Ζητώ από τους φοιτητές μου να μελετήσουν αυτό που ενδιαφέρει εμένα και δεν το κάνω μόνη μου. Δεν βρίσκω τη δύναμη. Έχω γεμίσει τις ώρες μου με απασχόληση. Και ο καθηγητής έχει πολλούς φοιτητές, αλλά αυτός έχει και λόγο, τρέχουν προγράμματα από την Ευρωπαϊκή Ένωση και χρειάζονται για να βγάζουν τη δουλειά για να έρθουν τα χρήματα. Εγώ δεν έχω τώρα προγράμματα. Δεν μπορώ να ξεχωρίσω αν οι φοιτητές μου είναι τεμπέληδες ή αν, αντίθετα, εγώ είμαι η τεμπέλα.

Η κα Α δεν μπορεί να ξεχωρίσει τον εαυτό της από τον άλλο. Οι άλλοι υπάρχουν μόνο για να τη θαυμάζουν ή να την υπηρετούν. Δεν μπορεί να δει τα δικά της στοιχεία στον άλλο και να ενδιαφερθεί για εκείνουν, υπάρχει μόνο όσο την υπηρετεί. Αναρωτιέται αν η τεμπελιά είναι δική της ή των φοιτητών, αλλά μόνο φιλολογικά. Δεν αντέχει να συνειδητοποιηθεί το έλλειμμά της. Η παραδοχή έλλειμμάτων στον εαυτό της είναι αδύνατη, διότι θα καταληφθεί από άγχος διάλυσης. Έτσι, κρατά για τον εαυτό της τα καλά (και νιώθει σπουδαία σαν τον καθηγητή) και αποδίδει την αδυναμία στους άλλους, που οφείλουν να την υπηρετούν.

Στην καταθλιπτική θέση το υποκείμενο τοποθετείται με βάση το ασυνείδητο άγχος πως θα βλάψει ανεπανόρθωτα το αντικείμενό του. Το υποκείμενο καλείται να αναλάβει την επιθυμία καταστροφής του αντικειμένου, διότι διαφορετικά αναγκάζεται να δημιουργήσει σχέσεις γύρω από έναν ψευδή εαυτό,<sup>12</sup> με τον καθρέφτη να λειτουργεί πάλι, αλλά στο επίπεδο της ανακλητικής σχέσης.

Ο κ. Β, 26 ετών, μεταπτυχιακός φοιτητής:

– Το Σάββατο βγήκα με μια κοπελίτσα. Είχαμε ανταλάξει τηλέφωνα, πήγαμε για ποτό, μετά σινεμά κ.λπ. Δεν

έγινε τίποτα, αλλά ήταν φιλική μαζί μου, παραπάνω από φιλική. Τότε ήταν που με έζωσαν τα φίδια. Άρχισα να σκέφτομαι πως έχει μεσογειακή περιφέρεια, ξέρετε μεγάλους γοφούς, και θυμήθηκα τη Φανή, που δεν συγκρίνεται. Καταλαβαίνω πως σκεφτόμουν όλα τα αρνητικά για να μην προχωρήσω. Ένιωθα πως προδίω τη Φανή. Βέβαια, με τη Φανή τα χαλάσαμε πριν πέντε χρόνια, αλλά αυτές τις μέρες που είναι στην Αθήνα την παίρνω τηλέφωνο για κανένα ποτό και αυτή «με φτύνει».

Ο κ. Β μιλά για ολόκληρα πρόσωπα, βρίσκεται όμως σε αμηχανία να προχωρήσει σε σχέση με μια γυναίκα, διότι έχει άγχος ότι θα προδώσει, δηλαδή θα βλάψει ένα τρίτο πρόσωπο με το οποίο νιώθει ότι συνδέεται. Έχει το άγχος πως αν τελικά επιλέξει την κοπέλα που τον θέλει και εκείνη, θα προκαλέσει ανεπανόρθωτη βλάβη στην άλλη, και αναστέλλεται. Η ενοχή που νιώθει δεν ανταποκρίνεται στην επίκαιρη αφορμή, αλλά αντανακλά μια ασυνείδητη ενοχή για τα πρόσωπα του μακρινού παρελθόντος, που με τη σκιά τους καλύπτουν τα σημερινά αντικείμενα.

Θα έλεγε κανείς πως το ζήτημα που αντιμετωπίζεται με αυτές τις θέσεις είναι το πρόβλημα του άλλου και της δυσκολίας να αναγνωριστεί. Στη μεν παρανοειδή-σχιζοειδή θέση, που είναι η κατεξοχήν ναρκισσιστική θέση, ο άλλος δεν αναγνωρίζεται ως ξεχωριστό πρόσωπο, διότι η ύπαρξή του θα σήμαινε απειλή κατακερματισμού για το υποκείμενο. Στην καταθλιπτική θέση αναγνωρίζεται ο άλλος και γίνεται σχέση μαζί του, αλλά πάλι μέσα από τη φαντασίωση της πιθανής εξαφάνισής του, με αποτέλεσμα να μην είναι αληθινή η σχέση αν δεν επεξεργαστεί το υποκείμενο το άγχος του και την ασυνείδητη ενοχή του, που σχηματίζουν πάλι έναν καθρέφτη μέσω του οποίου «βλέπει» το αντικείμενο.

### Θρησκευτικότητα

Η πίστη, οι αναπαραστάσεις του Θεού, τα σύμβολα και η προσευχή χαρακτηρίζουν το θρησκευόμενο.<sup>13</sup> Ο Meissner μελετά τις τέσσερις αυτές πλευρές της θρησκευτικότητας και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι συνιστούν ένα μίγμα από υποκειμενικά και αντικειμενικά στοιχεία, που κατατάσσονται στην περιοχή των μεταβατικών φαινομένων. Συμπεραίνει δε πως η θρησκευτική εμπειρία, σύμφωνα με τον Winnicott, μας επαναφέρει στην αυθόρμητη δημιουργικότητά μας.<sup>14</sup>

Αυτή η οπτική μας επιτρέπει να θεωρήσουμε τη θρησκευτικότητα με μεγαλύτερη ευρύτητα.

**Διακρίνουμε:** (α) Τη λαϊκή Θρησκευτικότητα, που χαρακτηρίζεται από γνησιότητα και αυθορμητισμό, συνδέεται με την επικαιρότητα, αλλά μερικές φορές είναι αντίθετη με την Ορθόδοξη Χριστιανική Οντολογική πρόταση. (β) Τη θρησκευτικότητα που απορρέει από την επίσημη Εκκλησιαστική Ιεραρχία ως διοικητική, πολιτική ή ποιμαντική στάση, που γνωρίζει τη θεολογική πρόταση, αλλά που μπορεί να αλλοιώνει το νόημά της. (γ) Τέλος, υπάρχει και το θρησκευτικό βίωμα, που απορρέει από τη θεολογική οντολογική πρόταση που έχει διατυπωθεί από τους Νηπτικούς Πατέρες της Εκκλησίας, το οποίο άλλοτε χρησιμοποιείται και άλλοτε όχι από την επίσημη Εκκλησία.

Στο κοινωνικό επίπεδο, και στην εποχή μας παρατηρούμε την ανάπτυξη των φονταμενταλιστικών κινημάτων και της θρησκευτικής μισαλλοδοξίας. Κάποιοι μίλησαν για νέο θρησκευτικό πόλεμο στα Βαλκάνια πριν λίγα χρόνια, ενώ σε όλο τον κόσμο η τρομοκρατία ενδύεται θρησκευτικό μανδύα.

Στο κλινικό επίπεδο, ο ψυχίατρος έχει την ευκαιρία να δει από το θρησκευτικό παραλήρημα του ψυχωσικού ασθενούς και το θρησκευτικό τελετουργικό του ψυχαναγκαστικού έως την προληπτική αποφευκτική συμπεριφορά του φοβικού και υστερικού ασθενούς. Ο ψυχαναλυτής έχει την ευκαιρία να αναγνωρίσει την ασυνείδητη ταύτιση του αναλυόμενου με το Χριστό ως πάσχοντος υποκειμένου ή θαυματουργού θεραπευτή, με το Θεό ως παντοδύναμου δημιουργού, με την Παναγία ως εξιδανικευμένης μητέρας κ.λπ.

### Μια πρόταση για το ναρκισσισμό

Αν ακολουθήσουμε την προαναφερθείσα πρόταση του Freud για την έξοδο από το ναρκισσισμό: «πρέπει να αρχίσει κανείς να αγαπά για να μην αρρωστήσει», τότε στη Χριστιανική Θεολογία έχουμε ένα παράδειγμα για την έξοδο από το ναρκισσισμό, μέσα από την ερμηνεία της Καινής Διαθήκης και την κατανόηση των Πατέρων της Εκκλησίας.

Στην παραβολή του καλού Σαμαρείτη, ένας νομικός ερωτά το Χριστό τι πρέπει να κάνει για να κερδίσει την αιώνια ζωή και σε σχετική ερώτηση του Χριστού για τι διαβάζει στα βιβλία του, απαντά πως πρέπει να αγαπά το Θεό με όλη τη δύναμή του και τον πλησίον του σαν τον εαυτό του. Ο Χριστός του επιβεβαιώνει πως αν κάνει έτοι και ο ίδιος, θα ζήσει. Ο νομικός ξαναρωτά: «και τις εστί μου πλησίον».<sup>15</sup>

Νομίζω αυτό είναι το ερώτημα του Νάρκισσου. Ο άνθρωπος που βρίσκεται στην καταθλιπτική θέση δεν έχει τέτοια απορία. Γνωρίζει ποιος είναι ο πλησίον του και αγωνιά μήπως και τον βλάψει. Ο Νάρκισσος ξέρει διανοητικά ότι υπάρχει πλησίον, αλλά δεν τον βλέπει και αναρωτιέται: ποιος νά 'ναι άραγε; Σημειώνουμε πως το αίτημά του είναι για να ζήσει. Μέσα του υπάρχει ασυνείδητα η ροπή προς το θάνατο.

Ο Χριστός απαντά στο νομικό με την παραβολή, όπου μιλά για έναν άνθρωπο πληγωμένο από τους ληστές, που τον είδαν αλλά δεν τον φρόντισαν ένας ιερέας και ένας λευίτης, αλλά τον περιποιείται ένας Σαμαρείτης και αφού τον τακτοποιεί σε ένα πανδοχείο φεύγει. Από εκεί ο νομικός συμπεραίνει ότι πλησίον είναι: «ο ποιήσας έλεος μετ' αυτού».<sup>16</sup>

Μόνον όταν το υποκείμενο είναι σε θέση να δει στον άλλο το αδύναμο κομμάτι του εαυτού του, τότε θα τον αγαπήσει, επειδή είναι δυνητικά όμοιός του, και θα «ποιήσει έλεος» προς αυτόν (δεν θα αδιαφορήσει, υποτιμήσει, περιφρονήσει κ.λπ., δηλαδή δεν θα φερθεί όπως περιγράφει τη συμπεριφορά του Νάρκισσου το DSM-IV,<sup>17</sup> θεωρώντας ξένο προς τον εαυτό του τον αδύναμο εαυτό του άλλου). Ο ελεηθείς, επίσης, καλείται να αποδεχθεί τη βοήθεια από τον άλλο, να αναγνωρίζει στον εαυτό του την ένδεια και καταδεχθεί να πάρει βοήθεια, αντέχοντας την ντροπή ότι θα υποστεί λοιδορίες ή ταπεινώσεις από το δυνατό. Να αντέξει το φόβο του ότι θα του φερθεί ο άλλος όπως φερόταν ο ίδιος υποτιμητικά στους αδύναμους και καλείται να φέρεται στο εξής και ο ελεηθείς με τον ίδιο τρόπο.<sup>18</sup> Γνωρίζουμε πόσο δύσκολο είναι για το Νάρκισσο να αποδεχθεί ότι έχει ανάγκη βοήθειας, διότι μέσα του αυτό ισοδυναμεί με κατάρρευση και φόβο πως θα οδηγηθεί σε πλήρη εξάρτηση.<sup>19</sup>

Επίσης, μπορούμε να προσθέσουμε από τη Νηπτική Πατερική παράδοση την έμφαση στην εσωτερική εμπειρία, στους λογισμούς,<sup>20</sup> στις φαντασιώσεις και στη σημασία στη διάκριση των νοημάτων: «Ου προς τα πράγματα ο νους πολεμεί του θεοφιλούς, ουδέ προς τα τούτων νοήματα, αλλά προς τα πάθη τα της νοήμασι συνεζευγμένα... άλλο εστί πράγμα και άλλο νόημα και άλλο πάθος».<sup>21</sup>

Ενώ όμως ο Χριστιανισμός έχει την οντολογική πρότασή του για το ναρκισσισμό, η εμπειρία μας από τους ασθενείς, το κοινωνικό περιβάλλον και τους εκπροσώπους της Εκκλησίας είναι συχνά διαφορετική,

εφόσον φέρονται υπό την επίδραση των ναρκισσιστικών αμυνών.

### Ο ναρκισσισμός του αντικειμένου

Το θρησκευόμενο υποκείμενο πιστεύει στο θεό του, τον αναπαριστά μέσα του ή με εξωτερικά σύμβολα και προσεύχεται σε αυτόν, έχοντας τη βεβαιότητα ότι έχει βρει αυτό που αναζητά. Ο ψυχίατρος έχει ως εργασία του τη βοήθεια προς τον πάσχοντα. Στόχος του είναι να καταλάβει τι συμβαίνει στον ασθενή του και ανάλογα να δράσει. Είναι επιφυλακτικός με τις βεβαιότητες και πρόθυμος να αναζητήσει το νόημα της πεποίθησης του ασθενούς του, όταν εμπλέκεται στα συμπτώματά του. Ο ψυχίατρος στηρίζει τις υγείες άμυνες αλλά καυτηριάζει τον παθολογικό ναρκισσισμό, ενώ ο ψυχαναλυτής τον αναλύει, αναζητά την ασυνείδητη επιθυμία του υποκειμένου και έχει ερωτήματα όπως «τις εστί θεός του;». Η αναζήτηση της αναπαράστασης του Θεού μας βοηθά να καταλάβουμε αν πρόκειται για μερικό εξιδανικευμένο, δηλαδή αποσχισμένο αντικείμενο με παντοδυναμικό χαρακτήρα ή για το καλό ολικό αντικείμενο. Επίσης, αν το υποκείμενο μπορεί να διαχωρίσει το σύμβολο από το συμβολιζόμενο,<sup>22</sup> εάν μπορεί να διακρίνει την απόσταση του πράγματος καθεαυτού<sup>23</sup> από το αντικείμενο.

Γνωρίζουμε πως η θεωρία που έχουμε για να ακρώμεθα και να καταλαβαίνουμε επηρεάζει το αποτέλεσμα της ίδιας της κατανόησης. Ο ψυχίατρος, σε αντίθεση με όλους τους άλλους γιατρούς, έχει ως μοναδικό εργαλείο εξέτασης του ασθενούς τον εαυτό του και το δικό του ψυχικό όργανο. Άρα, η κατάσταση όπου βρίσκεται από πλευράς ψυχικής οργάνωσης ο γιατρός, είτε είναι κλινικός ψυχίατρος είτε είναι ψυχαναλυτής (αν είναι στην παρανοειδή-σχιζοειδή ή στην καταθλιπτική θέση ή αν έχει φθάσει στην ωριμότητα), επηρεάζει άμεσα τη στρατηγική που θα ακολουθήσει. Ο γιατρός λοιπόν χρειάζεται πρώτα να αναλύσει το ναρκισσισμό του και στη συνέχεια να ασχοληθεί με την αντιμετώπιση του ναρκισσισμού του ασθενούς, κάτι που καθιστά απαραίτητη τη θεραπευτική εμπειρία σε όλους τους επαγγελματίες της ψυχικής υγείας και όχι μόνο στους ψυχαναλυτές.

Έτσι, ο Freud πήρε εξαρχής θέση υπέρ της αναγνώρισης μόνο της αμυντικής λειτουργίας στη θρησκευτικότητα των ασθενών του. Η διατήρηση της πίστης στο Θεό θεωρείται συντήρηση της ανωριμότητας και του παιδικού παντοδύναμου εαυτού.<sup>24</sup> Στο έργο του

για την ιδεοληψία<sup>25</sup> περιγράφει –με ενθουσιασμό θα έλεγα– τις απορίες ενός μικρού πεντάχρονου αγοριού γύρω από το Θεό, μαζί με τους ψυχαναγκασμούς του, και σχολιάζει ότι τέτοιες απορίες έχουν και οι ενήλικοι θρησκευόμενοι! Διακηρύττει πως η απώθηση των ορμών προς τον πατέρα και των αμυνών απέναντι σε αυτές τις ορμές κατά τη φάση του οιδιπόδειου συμπλέγματος δημιουργεί μια βασικά ψυχαναγκαστική αμφιταλάντευση απέναντι σε κάθε μορφή εξουσίας και ιδίως απέναντι στην κεντρική αναπαράσταση αυτής της εξουσίας, που είναι ο πατέρας της πρωτόγονης ορδής<sup>26</sup> και αναλογικά ο Θεός. Επειδή αυτή η σύγκρουση μένει απωθημένη, εκδραματίζεται στην ενήλικη ζωή με τις θρησκευτικές τελετουργίες και το άτομο παραμένει ανώριμο, εφόσον πρέπει να βρίσκεται συνεχώς υπό «εσωτερική επιτήρηση», μην τυχόν και φανερωθεί η αντίρρησή του για την πατρική εξουσία.

Οι θεωρητικοί των αντικειμενοτρόπων σχέσεων προχώρησαν στην κατανόηση περιοχών της ψυχής πριν από το οιδιπόδειο (που αφορά στην τριαδική σχέση με άξονα αναφοράς τον πατέρα) στην προοιδιπόδεια περίοδο, που αφορά σε δυαδικές σχέσεις με άξονα τη μητέρα.

Ο κ. Γ, 26 ετών, φοιτητής, προς το τέλος της ανάλυσής του, όταν εισέρχεται στην καταθλιπτική θέση:

«Κοιμήθηκα πολύ λίγο... Είχε γενέθλια η ξαδέλφη μου και έγινα η αιτία να χαλάσει η γιορτή. Έβαλα τα κλάματα μετά για το λάθος που έκανα και για όλα τα λάθη μου μαζεμένα... Στενοχωρήθηκα που της επιτέθηκα. Έκλαιγα για μια ώρα. Άκουγα τα σχόλια, κρυφάκουγα για το τι έγινε. Έκανα βαθιά ανάλυση της κατάστασης. Ένιωθα ανόητος μ' αυτό που είχα κάνει... Είδα ένα όνειρο πολύ σημαντικό. Όταν ξύπνησα, ένιωθα πιο σοφός Enlightenment! Η φωτιση, όπως ο Βούδας στο δένδρο. Είμαι πιο δεκτικός με τα μηνύματα που έρχονται από το ασυνείδητο.

Στο όνειρο νιώθω βαρετά και στεγνά. Έχω τη δική σας παρουσία στο μυαλό μου. Δεν είχα έντονα συναισθήματα, όπως όταν ήρθα. Ούτε χαρά ούτε ελπίδα. Σαν να είχα υποστεί μεγάλη τιμωρία και ήθελα να αυτοκτονήσω. Ήταν όλα επίπεδα, αλλά δεν μπορούσα να το πω με το λόγο. Ένώ το σκεφτόμουν. Σαν φυλακή. Όλοι με είχαν παρατήσει, γινόμουν όλο και χειρότερα. Σαν να ήμουν υπό την επήρεια φαρμάκου και νοσοκομείου. Ήθελα να ξεφύγω. Κόλλαγα στην πρώτη λέξη που επαναλαμβανόταν. Η σκέψη ήταν σε μορφή πριν πάρει τη μορφή λόγου.

Κάποιος με τράβηξε έξω από αυτό το πράγμα και συνήλθα. Μπορούσα να μιλήσω και να σκεφτώ στα Ελληνικά. Πάλι όμως μου ξέφευγαν κάποια. Είχα παράνοια, όπως αυτός που πήρε το Nobel μαθηματικών. Πείραξα ένα τζάμι πίσω από το οποίο ήμουνα. Υπήρχε ο φόβος να με βάλουν πάλι στο άσυλο. Το νέο χάπι λεγόταν Klein και είναι από τη Melanie Klein. Δεν φοβόμουνα πλέον. Ήμουν σε ένα πολυτελές κτήριο. Δεν θα γύριζα πίσω. Θα μάθω Φυσική και εν καιρώ θα μου είναι εύκολα. Θα είμαι πολύ δυνατός. Μπορούσα να παθιαστώ, αφού ζόυσα στον πραγματικό κόσμο. Έγραψα σε ένα χαρτί μια εξίσωση και ο καθηγητής την επαληθεύει βάζοντας τιμές στους αγνώστους».

Είναι μια συνεδρία μετά από πολύ διάστημα όπου ο κ. Γ βρισκόταν στην περιοχή της παρανοειδούς θέσης και για πρώτη φορά μιλά από την περιοχή της καταθλιπτικής. Παραδέχεται το λάθος του, αναλαμβάνει ο ίδιος την ευθύνη της καταστροφής που έκανε σε αγαπημένο πρόσωπο, κλαίει μετανιωμένος και αυτό τον οδηγεί σε εμβάθυνση μέσα του, με αποτέλεσμα να παράγει όνειρο μετά από καιρό και να αποδεχθεί τη βοήθεια που πήρε από το θεραπευτή του. Αποτέλεσμα είναι να επιστρέψει η ελπίδα, αφού πλέον νιώθει ότι έχει βγει από τον κλειστό κόσμο πίσω από το τζάμι, όπου οι λέξεις δεν μπορούσαν ακόμα να σχηματιστούν. Νιώθει πως ο θεραπευτής του έχει το «κατάλληλο χάπι» και ξέρει τους αγνώστους που θα λύσουν την εξίσωση της ζωής του.

### Συζήτηση

Η μετάβαση από την παρανοειδή-σχιζοειδή θέση προς την καταθλιπτική και η έξοδός του από αυτήν, που οδηγεί σε απελευθέρωση του υποκειμένου,<sup>27</sup> όπως διαισθητικά περιγράφεται και στο όνειρο του κ. Γ, είναι μια επίπονη και επώδυνη διαδικασία, διότι το υποκείμενο καλείται ουσιαστικά να πενθήσει για πρώτη φορά απολεσθέντα μέρη του εαυτού.<sup>28</sup> Μέχρι τώρα, άλλωστε, έχει οργανωθεί γύρω από έναν πληγωμένο από την πρωταρχική σχέση εαυτό και τον προστατεύει με κάθε τρόπο.

Ας γυρίσουμε στο μύθο του Νάρκισσου. Στην πρώτη εκδοχή, αντικρίζει μια ωραία μορφή ενώ καθρεπτίζεται στη λίμνη, την ερωτεύεται αγνοώντας πως πρόκειται για το είδωλό του και πέφτει μέσα στη λίμνη και πεθαίνει. Είναι κλεισμένος στον αυτοερωτισμό του. Το αντικείμενο αγάπης είναι ο εαυτός του. Όλες οι σχέσεις του είναι στείρες. Νεκρές.

Στη δεύτερη εκδοχή του μύθου, ο Νάρκισσος αγαπάται από την Ηχώ. Υπάρχει εδώ μια ενεργός λειτουργία ενός συμπληρωματικού ναρκισσιστικού φαντασιακού φάσματος, που μέσα από τη διαδικασία της προβλητικής ταύτισης ασυνείδητα οδηγεί τον έναν προς τον άλλο. Η Ηχώ νιώθει κενή, καθώς εμπειρέχει το απορριφθέν εσωτερικό κακό αντικείμενο του Νάρκισσου. Δέχεται και πιστεύει απόλυτα την αρνητική γνώμη που έχει γί' αυτήν και ταυτόχρονα λατρεύει το κάλλος που αντιπροσωπεύει στην ψυχή της ο Νάρκισσος, ο οποίος περιέχει όλη την ομορφιά (το καλό αντικείμενο). Αν για κάποιο λόγο ο Νάρκισσος αποσύρει το ενδιαφέρον του από αυτήν, η ίδια δεν βρίσκει λόγο ύπαρξης και εξαφανίζεται.

Στην τρίτη εκδοχή του μύθου, ο Νάρκισσος αναζητά στη λίμνη τη νεκρή αδελφή του. Αυτή είναι η αντικειμενότροπος εκδοχή. Υπάρχει αντικείμενο αγάπης, αλλά είναι νεκρό. Γ' αυτό και ο έρωτας προς το θάνατο. Το υποκείμενο δεν μπορεί να πενθήσει το αγαπημένο αντικείμενο. Λόγω του διχασμού και της προβλητικής ταυτοποίησης παραμένει ασυνείδητο. Δεν γνωρίζει ότι το έχει χάσει ή το έχει φαντασιακά σκοτώσει ο ίδιος, σε μια πολύ πρώιμη φάση της ζωής του, και μετά οργανώνεται γύρω από αυτόν το θάνατο, την απώλεια, το κενό μέσα του.

Η πίστη στο Θεό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ενισχύσει το διχασμό και να αυξήσει το πάθος των εμπλεκομένων με την προβολή έξω από τον εαυτό του «κακού αντικειμένου», και με την εξιδανίκευση των καλών στοιχείων που έχει οδηγεί στη δημιουργία μιας παρανοειδούς σχιζοειδούς θρησκείας. Η ανάγκη να προστατευτούν από τον κακό εαυτό τους οδηγεί εκκλησιαστικούς νγέτες και πιστούς ακολούθους στην περιχαράκωση πίσω από μια ομάδα ιδεωδών και αξιών, που στόχο έχει να κρατήσει το κακό μακριά, στους άλλους. Είναι συχνή η παρατήρηση του συμπλέγματος Νάρκισσου-Ηχώ στην εκκλησιαστική ζωή. Η αδυναμία να αναλάβει το υποκείμενο την ευθύνη της επιθυμίας του και να συνειδητοποιήσει τη βλάβη που προκαλεί ή έχει προκαλέσει στο αγαπημένο του πρόσωπο οδηγεί στην οργάνωση της ναρκισσιστικής δομής, που είναι αντίθετη από την πρόταση που έχει η ίδια η Ορθόδοξη Θεολογία, δηλαδή να αγαπά και να δίνει χωρίς να ζητά αντάλλαγμα. Χωρίς να εκδικείται και να ζητά δικαίωση, διότι αυτά είναι χαρακτηριστικά του Νάρκισσου.

Η θεωρία των αντικειμενοτρόπων σχέσεων, με την κατανόηση που κάνει στο ναρκισσισμό, μπορεί

να βοηθήσει ένα πρόσωπο να βγει από την παρανοειδή σχιζοειδή του θέση, αλλά αυτό συνεπάγεται διαδικασία πένθους για το υποκείμενο. Η ανάληψη της επιθυμίας και της ευθύνης για το κακό που έχει κάνει στον άλλο οδηγεί σε βίωση της ενοχής και σε επανόρθωση.<sup>29</sup> Η συνειδητοποίηση του φθόνου, όταν το υποκείμενο την αντέξει, οδηγεί σε απόδοση ευγνωμοσύνης.<sup>30</sup> «Το αίσθημα πως η βλάβη του αγαπημένου αντικειμένου οφείλεται στις επιθέσεις του υποκειμένου, θεωρώ πως είναι η ουσία της ενοχής», συνεχίζει η Klein.<sup>31</sup> Το υποκείμενο που έχει ξεπεράσει την καταθλιπτική θέση δεν είναι πλέον εγκεντρικό. Γνωρίζει ότι η δική του επιθετικότητα –και όχι του αντικειμένου– είναι η πηγή του πόνου. Η επίλυση του άγχους της καταθλιπτικής θέσης, λοιπόν, συνεπάγεται τον ψυχικό αποχωρισμό και ξεκινά την επαναπροσέγγιση με το (τώρα πιο καθαρά χωριστό) αντικείμενο.<sup>32</sup> Ακόμα, συντελεί στην επιτυχή επεξεργασία του πένθους για το ιδανικό αντικείμενο και έτσι μπορεί να γίνει κατορθωτή η επανόρθωση και η αγάπη. Τέλος, υπάρχουν ψυχαναλυτές που θεωρούν πως μετά την καταθλιπτική θέση μπορεί να αναπυγχθεί και άλλη θέση περαιτέρω ανάπτυξης του ψυχισμού, που την ονομάζουν υπερβατική.<sup>33</sup>

Οι προσεγγίσεις αυτές της ψυχανάλυσης στο πρόβλημα των ανθρωπίνων σχέσεων μας δίδουν την

αφορμή να επισημάνουμε πως και στη Χριστιανική Θρησκεία υπάρχουν αναπτυξιακές δυνατότητες, αν και αρχικά ο Freud είχε απόλυτα αρνητική στάση, αφού έβλεπε μόνο το νηπιακό και ανασταλτικό στοιχείο της θρησκείας. Υπάρχει όμως ως εμπόδιο το «ναρκισσιστικό οπλοστάσιο» (οι πρωτόγονες άμυνες: σχάση, προβλητική ταύτιση, εξιδανίκευση εαυτού και αντικειμένου, άρνηση, υποτίμηση, αδυναμία εξάρτησης, κενότητα, ανία, φθόνος) της οργανωμένης θρησκείας, όταν η τελευταία λειτουργεί στο επίπεδο της παρανοειδούς-σχιζοειδούς θέσης. Χρειάζεται μια αλλαγή στον πυρήνα των εκπροσώπων της Εκκλησίας, διότι διαφορετικά δεν μπορεί να γίνει χρήση του θρησκευτικού χώρου με τρόπο που να ωριμάζει τον άνθρωπο. Η αλλαγή αυτή βιώνεται ως καταστροφική και με κάθε μέσο οι εκπρόσωποι της Εκκλησίας την αποφεύγουν. Για να έχουμε χρήση ενός αντικειμένου<sup>34</sup> (θεωρήστε ως αντικείμενο την εικόνα του θεού ή τον ιερέα ή τη «Μητέρα» Εκκλησία), πρέπει πρώτα να καταστρέψουμε το φαντασιακό αντικείμενο που έχουμε κατασκευάσει, το «υποκειμενικό αντικείμενο». Νομίζω πως εκεί βρίσκεται η κύρια δυσκολία των θρησκευόμενων και των ηγετών τους. Προτιμούν να κατηγορούν τους άλλους και όχι να αλλάξουν τον εαυτό τους.

## Narcissism and Religiosity

C. Emmanouilidis

Psychiatrist

Psychiatriki 2007, 18:251–258

The author attempts a selective review of the concept of narcissism from Freud and its development from the theorists of objects relationships. He also describes the religiosity in the psychopathology and in every day life and at last he discusses how the defense structure of narcissism and religiosity interwoven and restrained the capability of the subject to love and create. There are used vignettes from the psychoanalysis of three patients and an allegory from the New Testament. The author suggests that the passing through the paranoid-schizoid to the depressive position helps the narcissistic personality to free itself not only of persecutory anxieties but also of depressive anxieties and to complete mourning. In this position he no needs any more to use the religion to protect himself from his pain but he can use it to "know" the other.

**Key words:** Narcissism, religion, depressive position, paranoid-schizoid position.

## Βιβλιογραφία

1. Freud S. On narcissism: An introduction. 1914, SE 14:69–102
2. Παυσανία. Ελλάδος περιήγησης: Βοιωτικά. Κάκτος 1992:144–145
3. Βασλαματζής Γρ. Το αντικείμενο του Νάρκισσου. Εκδόσεις Ιδρύματος Γουλανδρή-Χορν, 1996:16–18
4. Κυριαζής Δ. Προλεγόμενα σε μια θεραπεία της ψυχής. Στο: Θεολογία και Ψυχιατρική σε διάλογο. Εκδόσεις Αποστολική Διακονία, 1999:52
5. Freud S. On narcissism: *An introduction* 1914, SE 14:84
6. Fairbairn R. Synopsis of an object-relations theory of the personality. *Int J Psychoanal* 1965, 44:224–225
7. Winnicott D. Transitional objects and transitional phenomena (1952). In: *Playing and reality*. Routledge, 1993:1–25
8. Winnicott D. The location of cultural experience (1967). In: *Playing and reality*. Routledge, 1993:95–103
9. Kernberg O. *Borderline conditions and pathological narcissism*. Jason Aronson, 1975
10. Freud S. *Inhibitions, symptoms and anxiety*. 1925, SE 20:75–174
11. Klein M. A contribution to the psychogenesis of manic-depressive states (1935). In: *Love, guilt and reparation and other works, 1921–1945*. London, The Hogarth Press, 1981:262–289
12. Winnicott D. Ego distortion in terms of true and false self (1960). In: *Maturational processes and the facilitating environment*. London, Hogarth Press, 1972:140–152
13. Carveth D. Is there a future in disillusion? Constructionist and deconstructionist approaches in psychoanalysis. *Journal of Melanie Klein and Object Relations* 1998, 16:555–587
14. Meissner WW. The role of transitional conceptualization in religious thought. In: Smith JH, Handelman SA (eds) *Psychoanalysis and religion*. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1990:95–115
15. Λουκ. 10, 25–37
16. ό.π.
17. DSD- IV. *Narcissistic personality disorder*. American Psychiatric Association, 1994:661
18. Dolto F. Les Evangiles et la foi au risque de la psychanalyse. Eds Gallimard (1996). Ελληνική μετάφραση. *Τα Ευαγγέλια και η πίστη*. Εκδόσεις Εστία, 2002:121
19. Kernberg O. Countertransference, transference regression and the incapacity to depend. In: *Severe personality disorders*. Yale University Press, 1984:264–274
20. Αυγουστίδης Α. Το πρόβλημα των ψυχαναγκασμών όπως καταγράφεται στην «Κλίμακα» του Ιωάννου του Σιναΐτη. *Ψυχιατρική* 1998, 9:134–140
21. Μάξιμος Ομολογητής, «Περί αγάπης». PG 90, 1028
22. Segal H. Symbolism. In: *Dream, phantasy and art*. Routledge, 1991:31–48
23. Bion W. Ultimate reality. In: *Attention and interpretation*. Karnac, 1970:87–91
24. Freud S. *The civilization and its discontents*. 1931, SE 21:57–145
25. Freud S. *From the history of an infantile neurosis*. 1918, SE 17:1–122
26. Freud S. *Totem and taboo*. 1913, SE 13:1–162
27. Κυριαζής Δ. Σημειώσεις πάνω στο θέμα της ελευθερίας: Ανθρωπολογικές προϋποθέσεις. *Σύναξη* 2002, 82:33–56
28. Steiner J. *Psychic retreats*. Routledge, London, 1993
29. Klein M. Love, guilt and reparation (1937). In: *Love, guilt and reparation and other works, 1921–1945*. Vintage, 1998:306–343
30. Klein M. Envy and gratitude (1957). In: *Envy and gratitude and other works, 1946–1963*. Vintage, 1998:176–235
31. Klein M. On the theory of anxiety and guilt (1948). In: *Envy and gratitude and other works, 1946–1963*. Vintage, 1998:25–42
32. Forster S, Carveth D. Christianity: A Kleinian perspective. *Can J Psychoanal/Revue Canadienne de Psychanalyse* 1999, 7:187–218
33. Grotstein J. Bion's transformation in "O" Lacan's "thing-in-itself" and Kant's "Real": Towards the concept of the transcendent position. *Journal of Melanie Klein and Object Relations* 1996, 14:109–142
34. Winnicott D. The use of an object and relating through identifications (1971). In: *Playing and reality*. Routledge, 1993:86–94

Αλληλογραφία: Κ. Εμμανουηλίδης, Ηριδανού 3, 115 28 Αθήνα

## Ειδικό άρθρο Special article

# Η χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια: Ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων

Ε. Θεοχάρη, Χ. Μπουλάς, Α. Χαϊδεμένος

8ο ΨΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

Ψυχιατρική 2007, 18:259–272

**H**μονοθεραπεία με νευροληπτικά δεν είναι πάντα επαρκής για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Για το λόγο αυτόν έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η συνδυασμένη χορήγηση νευροληπτικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Στόχος μας είναι να συνοψίσουμε τις δημοσιευμένες εργασίες που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και στο μηχανισμό δράσης των αντιεπιληπτικών στη σχιζοφρένεια. Φαίνεται ότι ο GABA και το γλουταμινικό οξύ εμπλέκονται στη βελτίωση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας μετά την προσθήκη αντιεπιληπτικών στη βασική θεραπεία με νευροληπτικά. Η προσθήκη βαλπροϊκού διαπιστώθηκε ότι συμβάλλει στην ελάττωση της επιθετικότητας, της διέγερσης και του άγχους, μειώνοντας παράλληλα τις ημέρες νοσηλείας. Η καρβαμαζεπίνη έχει φανεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση ασθενών με ψυχοκινητική διέγερση. Ωστόσο, παραμένει αμφιλεγόμενη η δραστικότητα των ανωτέρω αντιεπιληπτικών στη θετική και αρνητική συμπτωματολογία της σχιζοφρένειας. Η οξκαρβαζεπίνη παρουσιάζει ασφαλές φαρμακευτικό προφίλ συνδυαζόμενη με τα νευροληπτικά, αλλά δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η ενίσχυση της θεραπείας με λαμοτριγίνη κρίνεται αποτελεσματική, στις περιπτώσεις όπου η κλοζαπίνη αποτελεί την κύρια αντιψυχωσική αγωγή, σε ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας. Σημειώνεται ότι τόσο η λαμοτριγίνη όσο και η κλοζαπίνη διαθέτουν αντιγλουταμινεργική δράση. Η χρησιμότητα της τοπιραμάτης στη σχιζοφρένεια υποστηρίζεται από μικρό αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών. Φαίνεται λοιπόν ότι η αξιοποίηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων συμβάλλει στην αντιμετώπιση ορισμένων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Σχιζοφρένεια, αντιεπιληπτικά φάρμακα, βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, λαμοτριγίνη, τοπιραμάτη.

## Εισαγωγή

Η θεραπεία της σχιζοφρένειας εξακολουθεί μέχρι σήμερα να αποτελεί πρόκληση για την ψυχιατρική κοινότητα τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στον τομέα της ψυχοφαρμακολογίας, φαίνεται ότι περίπου 10–20% των ασθενών που πάσχουν από σχιζοφρένεια δεν ανταποκρίνεται επαρκώς.<sup>1</sup> Τα υπάρχοντα αντιψυχωσικά φάρμακα ως μονοθεραπεία δεν είναι το ίδιο δραστικά σε όλους τους ασθενείς και σε όλο το φάσμα ψυχοπαθολογίας της σχιζοφρένειας. Ακόμα και αν εξασφαλιστεί η συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία, παραμένει το ενδεχόμενο νέας υποτροπής. Νέες λοιπόν θεραπευτικές στρατηγικές αναπτύσσονται προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα και να σταθεροποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός των αντιψυχωσικών με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα παρουσιάζεται ιδιαίτερα δημοφιλής στην κλινική πράξη. Σε μεγάλο αριθμό ψυχιατρικών κέντρων των ΗΠΑ για το έτος 2001, το ποσοστό συγχορήγησης κάποιου σταθεροποιητή της διάθεσης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ανήλθε σε 47,1%.<sup>2</sup> Βέβαια, κάποιοι από τους συνδυασμούς αυτούς είναι αποτελεσματικοί και συνεπώς ενδεικνύομενοι, ενώ άλλοι στερούνται σαφών επιστημονικών δεδομένων και θα πρέπει να αποφεύγονται.<sup>3</sup>

Στο παρόν άρθρο θα προσπαθήσουμε να συμπεριλάβουμε τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στη χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια. Σκοπός της μελέτης δεν είναι η περιγραφή των επιμέρους φαρμάκων και των φαρμακοκινητικών τους ιδιοτήτων αλλά η παρουσίαση των μελετών που έχουν σχέση με το μηχανισμό δράσης και την αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη σχιζοφρένεια, καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με την αντιψυχωσική αγωγή.

## Βιβλιογραφική αναζήτηση

Αναζητήσαμε στην τράπεζα δεδομένων του MEDLINE και του Cochrane Database τις λέξεις κλειδιά "schizophrenia and antiepileptics", "schizophrenia and mood stabilizers", "schizophrenia and anticonvulsants", "valproate", "carbamazepine", "oxcarbazepine", "lamotrigine", "topiramate". Από το

υλικό που συλλέχθηκε, θα συμπεριλήφθηκαν 66 μελέτες.

## Βαλπροϊκό

Το πιο διαδεδομένο και ευρέως συνταγογραφούμενο φάρμακο της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών σε ψυχιατρικούς ασθενείς είναι το βαλπροϊκό οξύ και το άλας του (βαλπροϊκό νάτριο).<sup>2</sup> Με αφετηρία το έτος 1995, οπότε έλαβε επίσημη έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία επεισοδίων μανίας σε διπολικούς ασθενείς, επεκτάθηκε σταδιακά σε πλήθος ψυχιατρικών παθήσεων. Τέτοιες παθήσεις είναι η μείζων καταθλιπτική διαταραχή, οι αγχώδεις διαταραχές, τα στερητικά και εξαρτητικά από ουσίες σύνδρομα, η όψιμη δυσκινησία, η σχιζοφρένεια και οι σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές, οι διαταραχές της διάθεσης, οι διαταραχές συμπεριφοράς, η διέγερση που σχετίζεται με άνοια, η νοητική υστέρηση με διαταραχές διάθεσης και συμπεριφοράς, καθώς και οι διαταραχές προσωπικότητας. Τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με όλες τις παραπάνω διαταραχές ποικίλουν ποιοτικά και ποσοτικά.<sup>4</sup>

Η ανθεκτικότητα της μονοθεραπείας με αντιψυχωσικά σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια αποτελεί έναν από τους βασικότερους λόγους για τη χρήση του βαλπροϊκού στους ασθενείς αυτούς. Μάλιστα, έχει προταθεί και επισήμως (Expert Consensus Guidelines for the Treatment of Schizophrenia) η χρήση του βαλπροϊκού ως ενισχυτική αγωγή, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται επιθετικότητα/βία και ανησυχία/διέγερση (με ιστορικό χρήσης ουσιών).<sup>5</sup>

Οι Wassef et al παρατήρησαν ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται μεταξύ άλλων και με διαταραχή του κυκλώματος του γ-αμινοβούτυρικου οξέος (GABA). Ο GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, που σχετίζεται στενά με το μηχανισμό δράσης του βαλπροϊκού. Είναι ο πιο κοινός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο μετά το γλουταμινικό οξύ και έχει βρεθεί ότι δρα ρυθμιστικά στη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Υπάρχουν δύο ειδών υποδοχείς GABA, που διακρίνονται σε τύπο A και B και έχουν αντίθετες δράσεις. Διέγερση των GABA-A υποδοχέων σχετίζεται με μειωμένη νευρωνική διεγερσιμότητα, διάνοιξη των καναλιών χλωρίου και υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων. Οι GABA-B υποδοχείς δεν σχε-

τίζονται με τα κανάλια ιόντων χλωρίου, αλλά τροποποιούν την αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε ασβέστιο και κάλιο. Το τελευταίο, σε συνδυασμό με τη δυνατότητα σύνθεσης κυκλικού AMP μέσω ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης, οδηγεί σε αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρώνων σε περίπτωση διέγερσης των GABA-B υποδοχέων.<sup>6</sup>

Οι νευρώνες που διαθέτουν υποδοχείς GABA τροποποιούν την ντοπαμινεργική λειτουργία εμποδίζοντας την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα. Η αναστολή της εισόδου GABA στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες θα μπορούσε να προκαλέσει μια υπερντοπαμινεργική κατάσταση στα μεσομεταιχμιακά ντοπαμινεργικά μονοπάτια.<sup>7</sup> Άλλωστε, στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας ενοχοποιείται κάποια ντοπαμινεργική ανισορροπία, που συνίσταται σε αύξηση της ντοπαμίνης στις μεσομεταιχμιακές και μελαινοραβδωτές οδούς και μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο μετωπιαίο φλοιό. Ο GABA φέρεται να επιδρά στις οδούς αυτές και να βελτιώνει την ισορροπία.<sup>8</sup>

Νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ GABA και ντοπαμίνης και από τις δύο κατευθύνσεις σε τουλάχιστον τρία επίπεδα: (α) σε συναπτικό επίπεδο (D5 υποδοχείς ντοπαμίνης και GABA-A υποδοχείς), (β) στο επίπεδο του νευρωνικού μικροκυκλώματος (διέγερση των D2 υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα ταχεία και βραχυπρόθεσμη αναστολή στην απελευθέρωση του GABA) και (γ) στο επίπεδο του νευρωνικού μακροκυκλώματος (διέγερση των D1 υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα καθυστερημένη και παρατεταμένη αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρώνων). Η επίδραση όμως του GABA στην ντοπαμίνη εξαρτάται από την περιοχή του εγκεφάλου, τη διάρκεια της διέγερσης, αλλά και από το ενδεχόμενο συγχορήγησης ανταγωνιστών ντοπαμίνης.<sup>9</sup>

Το βαλπροϊκό συγκεκριμένα δρα διαμέσου σύνδεσης με βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς, οι οποίοι δομικά και λειτουργικά συνδέονται με τους GABA-A υποδοχείς, και, επιπλέον, οδώνει την κεντρική GABAεργική νευροδιαβίβαση μέσω αναστολής της GABA-τρανσαμινάσης. Το βαλπροϊκό, όταν χορηγείται μεμονωμένα, δεν μπορεί να προκαλέσει αύξηση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, ενώ σε συνδυασμό με τα κλασικά ή τα άτυπα αντιψυχωσικά ενισχύει κατά πολύ τη δράση

αυτή<sup>10</sup> και ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε υπερθεραπευτικές δόσεις.<sup>11</sup> Το πιο ενδιαφέρον μάλιστα, όπως φάνηκε σε πειραματόζωα, είναι ότι η αύξηση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης γίνεται μέσω ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από την ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>12</sup> Η έρευνα στα πεδία αυτά βρίσκεται σε εξέλιξη, παρέχοντας ελπίδες για την καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας και για αποτελεσματικότερους μελλοντικούς θεραπευτικούς σχεδιασμούς.

Ουτόσο, ο έλεγχος της δραστικότητας του βαλπροϊκού στη θεραπεία της σχιζοφρένειας απαιτεί μεγάλη επαγρύπνηση για πιθανή διαγνωστική σύγχυση, όπως π.χ. σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και συνυπάρχοντα ψυχωσικά συμπτώματα (όπου το βαλπροϊκό έχει επίσημη ένδειξη) και στους οποίους μπορεί εσφαλμένα να τεθεί ως διάγνωση η σχιζοφρένεια. Πρέπει επίσης να διαχωριστεί σαφώς η επίδραση του βαλπροϊκού στην παρορμητική συμπεριφορά από την επίδραση στα πυρηνικά ψυχωσικά συμπτώματα, όπως οι παραισθήσεις και οι ψευδαισθήσεις. Ακόμη, η χρήση ως κατασταλτικό δεν θα πρέπει να συγχέεται με οποιαδήποτε ανάλογη ενδογενή ιδιότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Τέλος, αναγκαία κρίνεται και η παρακολούθηση στο πλάσμα των επιπέδων του βαλπροϊκού και του συγχορηγούμενου αντιψυχωσικού παράγοντα, προκειμένου να αποκλειστούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.<sup>13</sup> Όλες βέβαια οι παραπάνω επιφυλάξεις ισχύουν και για τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά που εξετάζονται στην παρούσα εργασία.

Οι πρώτες ενδείξεις για την ενισχυτική δράση του βαλπροϊκού στη σχιζοφρένεια προέκυψαν από δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών και ανοιχτές μελέτες. Μια ανοιχτή μελέτη σε 30 ασθενείς έδειξε ότι η συγχορήγηση βαλπροϊκού σε θεραπεία με αλοπεριδόλη είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση στον παρανοϊκό ιδεασμό, τις ψευδαισθήσεις, την παράδοξη σκέψη και τη συναισθηματική απόσυρση και τελικά ελάττωση των ημερών νοσηλείας.<sup>14</sup> Άλλες μη ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν επίσης βελτίωση της συναισθηματικής απόσυρσης και της θετικής συμπτωματολογίας, εξάλειψη της ψυχοπαθολογίας που μετρήθηκε με την κλίμακα BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) και βραχύτερο χρόνο νοσηλείας.

Τα παραπάνω ευρήματα όμως χρειάστηκε να υποστηριχθούν από διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες προκειμένου να αποκτήσουν επιστημονική βαρύτητα. Στην κατεύθυνση αυτή, οι Ko et al ανέφεραν ότι δεν παρατήρησαν κανένα ευεργετικό αποτέλεσμα, χρησιμοποιώντας όμως πολύ περιορισμένο αριθμό χρόνιων ασθενών.<sup>15</sup> Αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα και από άλλους ερευνητές.<sup>16-18</sup> Οι Dose et al, συγκρίνοντας μονοθεραπεία με αλοπεριδόλη και θεραπεία με αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό κατέληξαν μόνο σε μια ελαφρά διαφροποίηση υπέρ της δεύτερης ομάδας στην κατηγορία της «εχθρικής προδιάθεσης».<sup>19</sup> Οι Wassef et al, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό, παρατήρησαν σημαντική βελτίωση στην κλίμακα CGI (Clinical Global Impression) καθώς και στην κλίμακα εκτίμησης των αρνητικών συμπτωμάτων (SANS), αλλά όχι στην BPRS.<sup>20</sup>

Οι Casey et al δημοσίευσαν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη θεραπευτικής ενίσχυσης με βαλπροϊκό σε νοσοκομειακούς ασθενείς σε φάση υποτροπής συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Συμμετείχαν 249 ασθενείς από 29 διαφορετικά κέντρα στις ΗΠΑ. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι σχιζοσυναισθηματικοί καθώς και οι ασθενείς που προηγουμένως είχαν φανεί ανθεκτικοί στη θεραπεία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες και τους χορηγήθηκαν για διάστημα 4 εβδομάδων τα εξής φάρμακα: (α) ολανζαπίνη και βαλπροϊκό, (β) ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο, (γ) ρισπεριδόνη και βαλπροϊκό και (δ) ρισπεριδόνη και εικονικό φάρμακο (δοσολογία ρισπεριδόνης: 6 mg/ημέρα, ολανζαπίνης: 15 mg/ημέρα, μέση δόση βαλπροϊκού: 2300 mg/ημέρα με μέσα επίπεδα πλάσματος 100 mg/mL). Για την εκτίμηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (PANSS). Η μελέτη αυτή υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι το βαλπροϊκό ενισχύει σημαντικά το αντιψυχωσικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ταχύτερη βελτίωση της ψυχοπαθολογίας, συμπεριλαμβανομένης της θετικής συμπτωματολογίας στις ομάδες που έλαβαν βαλπροϊκό, με ιδιαίτερη έμφαση στην καχυποφύια, τις ψευδαισθήσεις, το ασυνθίστο περιεχόμενο σκέψης και τη συναισθηματική απόσυρση. Το 50% των ατόμων που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία παρουσίασαν ελάττωση κατά 20%

στη συνολική PANSS από την 7η ημέρα ενώ οι ομάδες της μονοθεραπείας χρειάστηκαν 14 ημέρες για να φθάσουν στο ίδιο σημείο.<sup>11</sup>

Συνήθως στην κλινική πράξη στα σταθεροποιητικά της διάθεσης χορηγούνται ως ενισχυτική θεραπεία προκειμένου να ελεγχθεί η επιθετική και βίαιη συμπεριφορά. Σε πρόσφατη ανασκόπηση της χρήσης του βαλπροϊκού σε επιθετικούς και βίαιους ασθενείς παρουσιάστηκε ποσοστό ανταπόκρισης 77,1%, χρησιμοποιώντας όμως μικρό αριθμό σχιζοφρενών επί του συνόλου των ασθενών. Οι περισσότεροι από αυτούς έπασχαν από άνοια, μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας, εκρηκτικό χαρακτήρα και συναισθηματική αστάθεια (παιδιά και έφηβοι), διπολική διαταραχή, νοητική υστέρηση, οργανικό ψυχοσύνδρομο και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.<sup>21</sup> Οι Afaq et al, με μια αναδρομική μη ελεγχόμενη μελέτη 147 ασθενών με σχιζοφρένεια και συνοδό διέγερση που έλαβαν ενισχυτικά βαλπροϊκό, παρατήρησαν πιο ήρεμη και λιγότερο επικίνδυνη νοσοκομειακή πορεία και συνεπώς βελτίωση της συνολικής κατάστασης νοσηλείας τους.<sup>22</sup> Νεότερα δεδομένα προέρχονται από την ανοιχτή προοπτική μελέτη των Littrel et al, οι οποίοι χορηγήσαν βαλπροϊκό ως ενισχυτική θεραπεία σε ολανζαπίνη σε 10 ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια και ανέφεραν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην εχθρικότητα (μέση δόση ολανζαπίνης 19 mg/ημέρα, μέση δόση βαλπροϊκού 1425 mg/ημέρα με μέσα επίπεδα πλάσματος 76,8 mg/mL).<sup>23</sup>

Σποραδικές είναι και οι αναφορές στη βιβλιογραφία όσον αφορά στην κατατονική σχιζοφρένεια. Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια κλινική περιπτωση που αφορά σε δύο ετεροθαλή αδέρφια με κατατονική σχιζοφρένεια. Η προσθήκη βαλπροϊκού στο προηγηθέν σχήμα θεραπείας με αλοπεριδόλη οδήγησε γρήγορη αποδρομή της συμπτωματολογίας και σταθεροποίηση του αποτελέσματος για χρόνια. Παρόλο που η αιτιολογία της κατατονίας δεν είναι γνωστή, ορισμένα συμπτώματα είναι πιθανό να σχετίζονται με ανεπάρκεια του GABA. Ίσως τα GABAεργικά φάρμακα, όπως το βαλπροϊκό, θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα και στον τύπο αυτό σχιζοφρένειας, χωρίς όμως να είναι ξεκαθαρισμένος ο ακριβής τρόπος δράσης. Άξιο απορίας επίσης είναι το γεγονός ότι στο παραπάνω περιστατικό το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτεύχθηκε με δόση βαλπροϊ-

κού 600 mg/ημέρα, ενώ έχει φανεί ότι η αύξηση του GABA στον εγκέφαλο πραγματοποιείται μόνο σε υπερθεραπευτικές δόσεις. Η παρατήρηση αυτή για την κατατονική σχιζοφρένεια χρήζει εκτενέστερης έρευνας.<sup>24</sup>

Το 2006, οι Kelly et al παρουσίασαν μια αναδρομική μελέτη που αφορά σε ασθενείς με ανθεκτική σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα που χορηγήθηκε: (α) κλοζαπίνη και βαλπροϊκό, (β) κλοζαπίνη και λίθιο και (γ) μονοθεραπεία με κλοζαπίνη. Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα BPRS καθώς και εργαστηριακές μετρήσεις (γλυκόζη, τριγλυκερίδια, ολική χοληστερόλη) και μέτρηση του βάρους των ασθενών. Οι πιο σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν τον πρώτο μήνα προσθήκης ενισχυτικού παράγοντα στην κλοζαπίνη. Η συγχορήγηση βαλπροϊκού οδήγησε σε μείωση της συνολικής βαθμολογίας της BPRS κατά 9 βαθμούς, σε αντίθεση με μείωση κατά 4,4 στην ομάδα της μονοθεραπείας. Το βαλπροϊκό φάνηκε ότι ήταν αποτελεσματικό στη βελτίωση των συμπτωμάτων της εχθρικότητας, του άγχους και της καταθλιπτικής διάθεσης για τον πρώτο μόνο μήνα, ενώ τους υπόλοιπους μήνες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις τρεις ομάδες. Οι αλλαγές στην ολική χοληστερόλη ήταν ελάχιστες στην ομάδα που έλαβε βαλπροϊκό σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Το φαινόμενο αυτό ίσως εξηγείται από την παρατήρηση ότι το βαλπροϊκό διαθέτει την ικανότητα τροποποίησης του μεταβολισμού της χοληστερόλης επάγοντας την ηπατική β-οξείδωση και μειώνοντας τη σύνθεση στερολών από τη λακτόζη και το 3-υδροξυ-βουτυρικό οξύ. Στην ομάδα του βαλπροϊκού, επίσης, παρατηρήθηκε η μικρότερη μέση αύξηση βάρους, ενώ μια μικρή τάση για αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα βρέθηκε στην ομάδα του λιθίου.<sup>25</sup>

Τέλος, αξίζει να αναφερθούν δύο σημαντικές μετα-αναλύσεις από τους Basan & Leucht, οι οποίοι εξέτασαν όλες τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ενίσχυσης της αντιψυχωσικής θεραπείας με βαλπροϊκό. Φάνηκε λοιπόν ότι ενώ στο τέλος των θεραπευτικών δοκιμών δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά που θα καθιστούσε τη συγχορήγηση βαλπροϊκού σημαντικότερη της μονοθεραπείας με αντιψυχωσικό, εντούτοις οι ομάδες που έλαβαν βαλπροϊκό είχαν ταχύτερη έναρξη του θεραπευτι-

κού αποτελέσματος, γρηγορότερη ανταπόκριση με βελτίωση της κλίμακας PANSS, πιθανώς καλύτερη ανταπόκριση στα συμπτώματα της επιθετικότητας και λιγότερες ημέρες νοσηλείας.<sup>26,27</sup> Σίγουρα όμως απαιτούνται καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες που θα περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών, προκειμένου να καταλήξουμε σε πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Λόγω της ευρείας χρήσης του βαλπροϊκού στην ψυχιατρική κοινότητα είναι αναγκαίο να αναφερθούν κάποια στοιχεία που αφορούν στο γυναικείο πληθυσμό (αναπαραγωγική ικανότητα και προβλήματα που προκύπτουν σε ενδεχόμενη κύηση υπό θεραπεία με βαλπροϊκό). Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ανήκει στις βασικές ενδοκρινικές ανεπιθύμητες ενέργειες μακροχρόνιας λήψης βαλπροϊκού. Σε μελέτη με γυναίκες που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά, φάνηκε ότι το βαλπροϊκό ευθύνεται για σημαντική αύξηση των ανδρογόνων στο πλάσμα και ωοθηκική δυσλειτουργία.<sup>28</sup> Απαιτείται μεγάλη επαγρύπνηση από τους κλινικούς γιατρούς κατά τη χορήγηση βαλπροϊκού σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα απρόσμενων κυήσεων. Η λήψη βαλπροϊκού κατά την κύηση σχετίζεται με εμφάνιση δυσπλασίας του νευρικού σωλήνα σε συχνότητα 6/10.000 κυήσεις (οι περισσότερες κυήσεις δεν επιβεβαιώνονται πριν την 28η ημέρα, οπότε κλείνει ο νευρικός σωλήνας). Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σημαντικά όταν τα επίπεδα βαλπροϊκού στο πλάσμα διατηρούνται σε τιμές μικρότερες των 70 mg/mL και η δόση δεν υπερβαίνει τα 1000 mg ημερησίως.<sup>29,30</sup> Παρατηρούνται επίσης τερατογενέσεις (κρανιοπροσωπικές και καρδιαγγειακές ανωμαλίες, καθώς και δυσπλασίες των ακρων) και περιγεννητικές επιπλοκές.<sup>31</sup> Σε συγκριτική μελέτη παιδιών που εκτέθηκαν κατά την ενδομήτρια ζωή σε διάφορα αντιεπιληπτικά, διαπιστώθηκε ότι εκείνα που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό είχαν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ανάγκη για ειδική αγωγή κατά τη μετέπειτα ζωή τους, σε σχέση με τα παιδιά που εκτέθηκαν σε άλλα αντιεπιληπτικά.<sup>32</sup>

Είναι σκόπιμο η ασθενής να ενημερώνεται για τις πιθανότητες αυτές πριν ακόμη προγραμματιστεί η κύηση, να ενισχύονται τα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη θεραπεία με βαλπροϊκό, να αποφεύγεται η χορήγησή του εκεί όπου δεν είναι απολύτως απα-

ραίτητο και επί υποψίας κύησης (πριν ακόμη αυτή πιστοποιηθεί επίσημα) να συγχορηγείται προστατευτικά φυλλικό οξύ (5 mg ημερησίως).<sup>29</sup>

### **Καρβαμαζεπίνη**

Η καρβαμαζεπίνη παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας, καθώς και στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής ως σταθεροποιητής της διάθεσης ακόμη και σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με λίθιο.<sup>33</sup> Παρόλο που η χρήση της στην Ψυχιατρική έχει εκτοπιστεί σε σχέση με το βαλπροϊκό και τα αντιεπιληπτικά νεότερης γενιάς, φαίνεται ότι η καρβαμαζεπίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε προχωρημένες περιπτώσεις διαταραχών της διάθεσης που χαρακτηρίζονται από σοβαρή μανία, δυσφορία και ταχείες εναλλαγές μανίας-κατάθλιψης.<sup>34</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση της στη σχιζοφρένεια και στις σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές.

Η δράση της καρβαμαζεπίνης ασκείται διαμέσου σύνδεσής της με υποδοχέα που βρίσκεται κοντά ή πάνω σε κανάλια ιόντων νατρίου των νευρώνων, με αποτέλεσμα αποκλεισμό των καναλιών αυτών.<sup>35</sup> Επιπλέον, αναστέλλει το σύστημα Ca-καλμοδουλίνης μέσω ανασταλτικής δράσης στις πρωτεΐνικές κινάσες που συνδέονται με τα ιόντα ασβεστίου.<sup>36</sup> Παρόμοια δράση ασκούν οι διφαινυλβουτυλπιπεριδίνες, όπως η πιμοζίδη. Η καρβαμαζεπίνη επίσης μειώνει τα υψίσυχα επαναλαμβανόμενα δυναμικά ενέργειας στους εγκεφαλικούς νευρώνες. Διαθέτει την ικανότητα να δρα ως αγωνιστής βαζοπρεσίνης,<sup>37</sup> η οποία έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την αρνητική συμπτωματολογία στη σχιζοφρένεια.<sup>38</sup> Ακόμη, μειώνει το ρυθμό σύνθεσης/αποσύνθεσης (turnover) της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, αναστέλλει την κεντρική ντοπαμινεργική διαβίβαση και διεγείρει τους υποδοχείς GABA.

Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για τη χρησιμότητα της καρβαμαζεπίνης σε βίαιους και επιθετικούς ασθενείς, οδήγησαν σε σειρά ερευνών που εξετάζουν την επίδρασή της σε ένα μεγάλο φάσμα εκδηλώσεων της σχιζοφρένειας.

Οι Herrera et al μελέτησαν την επίδραση της καρβαμαζεπίνης σε χρόνιους ασθενείς που παρουσιάζαν ανθεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με

νευροληπτικά. Διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στις υποκλίμακες της BPRS που αφορούσαν στη συναισθηματική απόσυρση και την κατάθλιψη. Καθώς οι ασθενείς που εξέτασαν δεν ήταν καταθλιπτικοί, το αποτέλεσμα αποδόθηκε σε ευεργετική επίδραση της καρβαμαζεπίνης στην αρνητική συμπτωματολογία.<sup>39</sup>

Με αφετηρία τα παραπάνω, οι Nachsoni et al σχεδίασαν μια διπλή τυφλή μελέτη για την επίδραση της καρβαμαζεπίνης στην αρνητική συμπτωματολογία της σχιζοφρένειας εξετάζοντας χρόνιους ιδρυματοποιημένους ασθενείς. Τα αποτέλεσματα όσον αφορά τη δραστικότητα της καρβαμαζεπίνης στη βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων ήταν απογοητευτικά. Δεν παρατηρήθηκε καμία αξιόλογη διαφορά στις ομάδες που μελετήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση της ουσίας. Τα ίδια αποτέλεσματα διαπιστώθηκαν και στη θετική συμπτωματολογία.<sup>40</sup> Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρονται και από τους Lee Min-Soo et al, οι οποίοι επίσης μελέτησαν ασθενείς με αρνητική συμπτωματολογία.<sup>41</sup>

Η πολυκεντρική διπλή-τυφλή μελέτη των Okuma et al έδειξε ότι δεν υπήρξε θεραπευτικό αποτέλεσμα στα προεξάρχοντα ψυχωσικά συμπτώματα, όπως οι ψευδαισθήσεις και οι παραισθήσεις, μετά από 4 εβδομάδες συγχορήγησης καρβαμαζεπίνης σε δεδομένη θεραπεία με νευροληπτικά, σε σχιζοφρενείς (N=127) και σχιζοσυναισθηματικούς (N=35) ασθενείς.<sup>42</sup>

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη και placebo ελεγχόμενη μελέτη, που συμπεριέλαβε χρόνιους ανθεκτικούς ψυχωσικούς ασθενείς. Διαπιστώθηκε βελτίωση στην κλίμακα BPRS στην υποκλίμακα «ανησυχία-κατάθλιψη» με τη συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης και νευροληπτικών. Στην κλίμακα SANS παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις υποκατηγορίες «συναισθηματική απόσυρση», «αναστολή του λόγου» και «προσοχή».<sup>43</sup>

Εκτός από τη θετική και αρνητική συμπτωματολογία, αντικείμενο έρευνας για την καρβαμαζεπίνη αποτέλεσε και η επίδρασή της στους θεραπευτικούς χειρισμούς της ψυχοκινητικής διέγερσης. Έγινε λοιπόν σύγκριση ανάμεσα σε δύο ομάδες διεγερτικών ψυχωσικών ασθενών που έλαβαν είτε αλοπεριδόλη σε συνδυασμό με προμαζίνη ή λεβοπρομαζίνη είτε αλοπεριδόλη σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη.

Αποδείχθηκε ότι η δεύτερη ομάδα εμφάνισε βελτίωση σε λιγότερες ημέρες θεραπείας και με σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του θεραπευτικού σχήματος.<sup>44</sup>

Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης φάνηκε αρχικά ότι έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κινητικού τύπου σε σύγκριση με μονοθεραπεία αλοπεριδόλης. Η δράση όμως αυτή έχει να κάνει περισσότερο με μείωση της αλοπεριδόλης στο πλάσμα μέσω επαγωγής ενζύμων του ήπατος (P450 3A4) που σχετίζονται με την καρβαμαζεπίνη. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι προκαλείται δραματική πτώση των επιπέδων της αλοπεριδόλης στο πλάσμα, ενώ το ίδιο πιθανώς ισχύει και για άλλα αντιψυχωσικά που μεταβολίζονται από τα ίδια ένζυμα.<sup>45</sup> Τίθεται λοιπόν το ερώτημα περί ψευδών θετικών επιδράσεων επί της αρνητικής συμπτωματολογίας σε όσες μελέτες κατέληξαν σε τέτοια συμπεράσματα.

Η μετα-ανάλυση των Leucht et al το 2002 έρχεται να συνοψίσει το ρόλο της καρβαμαζεπίνης ως ενισχυτικής θεραπείας στη σχιζοφρένεια και τις σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές. Φαίνεται λοιπόν, σύμφωνα με τα συμπεράσματα των συγγραφέων ότι η ενίσχυση της θεραπείας νευροληπτικών με καρβαμαζεπίνη είναι ωφέλιμη στη γενικότερη βελτίωση της εικόνας του ασθενούς (όμως οι μελέτες που παρουσιάζουν τέτοια δεδομένα συμπεριέλαβαν πολύ μικρό αριθμό ασθενών). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ανθεκτικούς στη θεραπεία σχιζοφρενείς ή σε ασθενείς με αρνητική συμπτωματολογία, ενώ σε ασθενείς με ανωμαλίες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα η καρβαμαζεπίνη φάνηκε ανώτερη του placebo. Σε τελική ανάλυση η καρβαμαζεπίνη δεν είναι δυνατόν να συστηθεί για την ενίσχυση της αντιψυχωσικής αγωγής στην κλινική πράξη. Η χρήση της θα πρέπει να περιορίζεται σε ομάδες ασθενών με ψυχοκινητική διέγερση. Η δόση του συγχορηγούμενου αντιψυχωσικού παράγοντα θα πρέπει να βρίσκεται υπό επιτήρηση λόγω πιθανών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων.<sup>46</sup>

## Οξκαρβαζεπίνη

Η οξκαρβαζεπίνη είναι κετο-ανάλογο της καρβαμαζεπίνης και αποτελεί ένα σχετικά νέο αντιεπιληπτικό φάρμακο με ιδιότητες σταθεροποιητή της διάθεσης. Παρόλο που δομικά σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη, η οξκαρβαζεπίνη έχει διαφορετι-

κό μεταβολικό προφίλ. Ο βιομετασχηματισμός της δεν οδηγεί στο σχηματισμό καρβαμαζεπίνης-10, 11-εποξειδίου και συνεπώς διαθέτει πλεονεκτήματα όσον αφορά την ανεκτικότητα. Η οξκαρβαζεπίνη υφίσταται ταχεία και εκτεταμένη μεταβολή σε ένα 10-μονοϋδροξυ-ανάλογο από μια ρεδουκτάση του κυτοχρώματος. Το τελευταίο αποτελεί τη δραστική μορφή του φαρμάκου στον οργανισμό, ενώ στο περιφερικό αίμα ανιχνεύονται ελάχιστες μόνο ποσότητες της αρχικής μορφής.<sup>47</sup> Σε αντίθεση με την καρβαμαζεπίνη, η οποία επάγει διάφορα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, η οξκαρβαζεπίνη φαίνεται να έχει ελάχιστη ανάλογη δράση, που περιορίζεται στις περιπτώσεις υψηλών δόσεων χορήγησης ή σε περιπτώσεις ισομερών του P450 που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των αντισυλληπτικών δισκίων και της φελοδιπίνης (ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου).<sup>48</sup>

Οι μελέτες στη βιβλιογραφία που αναφέρονται στα αποτελέσματα της χρήσης οξκαρβαζεπίνης σε ψυχωσικούς ασθενείς καθώς και αλληλεπιδράσεις σε συνδυασμό με αντιψυχωσικά φάρμακα είναι αρκετά περιορισμένες.

Σε μια μικρή ανοιχτή μελέτη, οι Leweke & Gerth εξέτασαν έξι άρρενες εσωτερικούς ασθενείς που είχαν πολύ μικρή ή καμία ανταπόκριση σε προηγούμενη αγωγή με αντιψυχωσικά και για διαφόρους λόγους δεν μπορούσαν να λάβουν κλοζαπίνη. Οι ασθενείς έλαβαν ολανζάπινη, αμισουλπρίδη και κουετιαπίνη στις ανώτερες θεραπευτικές δόσεις για έξι εβδομάδες. Στην αγωγή αυτή προστέθηκε οξκαρβαζεπίνη με έναρξη 300 mg/ημέρα και τελική δόση 900–2100 mg/ημέρα με μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια παροδική κεφαλαλγία σε έναν ασθενή. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα BPRS μετά από 42 ημέρες συγχορήγησης. Η καλή ανεκτικότητα στους παραπάνω ασθενείς και η επακόλουθη βελτίωση της κλινικής εικόνας με τη συγχορήγηση της οξκαρβαζεπίνης δίνουν ελπίδες για σημαντικά οφέλη από τη χρήση της σε ανθεκτικούς στη θεραπεία αλλά και σε οξέως πάσχοντες ψυχωσικούς με αργή ανταπόκριση.<sup>49</sup>

Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της οξκαρβαζεπίνης με τα νεότερα αντιψυχωσικά και συγκεκριμένα την ολανζάπινη και τη ρισπεριδόνη μελετήθηκε σε 25 εξωτερικούς ασθενείς με διπολική και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, στους οποίους συγ-

χορηγήθηκε οξκαρβαζεπίνη για πέντε εβδομάδες. Φάνηκε ότι οι μεταβολές στις σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος της ρισπεριδόνης και του ενεργού μεταβολίτη της (9-ΟΗ-ρισπεριδόνη) καθώς και της ολανζαπίνης ήταν σχεδόν ασήμαντες. Η απουσία σημαντικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της οξκαρβαζεπίνης και της ρισπεριδόνης και ολανζαπίνης αποδεικνύει ότι δεν επηρεάζεται η δραστηριότητα των ενζύμων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των συγκεκριμένων αντιψυχωσικών. Αντίθετα, η καρβαμαζεπίνη, που επηρεάζει τα ένζυμα αυτά, έχει σχετιστεί με μείωση των συγκεντρώσεων του πλάσματος τόσο της ολανζαπίνης όσο και της ρισπεριδόνης. Συνεπώς, η οξκαρβαζεπίνη μπορεί να συγχορηγηθεί με ασφάλεια και πολύ καλά ποσοστά ανεκτικότητας.<sup>50</sup>

## Λαμοτριγίνη

Η σύνθεση της λαμοτριγίνης (2,3-διχλωροφαινυλ-1,2,4-τριαζίνη-3,5-διαμίνη) έγινε το 1970. Η λαμοτριγίνη σταθεροποιεί τις μεμβράνες των νευρώνων και μειώνει την υπερβολική απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στο φλοιό μέσω αποκλεισμού των προσυναπτικών διαύλων  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$  καθώς και μέσω επίδρασης στους διαύλους  $\text{K}^+$ . Δεν έχει καμία επίδραση στη φυσιολογική νευρωνική δραστηριότητα.<sup>10</sup>

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένας από τους κυριότερους διεγερτικούς νευρομεταβιβαστές. Είναι γνωστό ότι οι υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες: τους AMPA υποδοχείς, τους NMDA υποδοχείς, τους καϊνικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς του γλουταμινικού που συνδέονται με τις πρωτεΐνες G. Οι NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού θεωρείται ότι διαμεσολαβούν στη φυσιολογική διεγερτική νευρομεταβίβαση, αλλά και σε μια παθολογική διαδικασία που ονομάζεται νευροεκφυλιστική τοξικότητα λόγω διέγερσης (excitotoxicity). Η διαδικασία αυτή αποτελεί τη βάση για μία σημαντική σύγχρονη υπόθεση για την ερμηνεία του νευροπαθολογικού μηχανισμού που αποσαφηνίζει την κοινή νευροεκφυλιστική πορεία πολλών νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών. Η βασική ιδέα είναι ότι η φυσιολογική διαδικασία της διεγερτικής νευρομεταβίβασης υφίσταται πλήρη αποδιοργάνωση ("αμόκ") και αντί της φυσιολογικής πορείας, χάνεται ο έλεγχος και ο

νευρώνας κυριολεκτικά διεγείρεται έως θανάτου. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται ότι αρχίζει με μία παθολογική διαδικασία, την οποία προκαλεί η υπερβολική γλουταμινική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την εκτεταμένη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου, γεγονός που προκαλεί την έναρξη της διαδικασίας δηλητηρίασης του κυττάρου, επιτρέποντας την είσοδο υπερβολικά μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου. Ως συνέπεια ενεργοποιούνται ενδοκυττάρια ένζυμα, τα οποία σχηματίζουν τις δυνητικά επικίνδυνες ελεύθερες ρίζες. Η υπερπληθώρα ελευθέρων ρίζων μπορεί τελικά να αποδειχθεί μοιραία για το κύτταρο, καθώς έχουν τοξική δράση στις κυτταρικές μεμβράνες και τα κυτταρικά οργανίδια.<sup>51</sup>

Οι παρατηρήσεις αυτές, σε συνδυασμό με ευρήματα από εγκεφάλους ασθενών με σχιζοφρένεια που φανερώνουν ανωμαλίες στην ποσότητα του γλουταμινικού οξέος και των υποδοχέων του, οδήγησαν σε σειρά μελετών για την επίδραση της λαμοτριγίνης στους ψυχωσικούς.

Οι Anand et al έδειξαν ότι η λαμοτριγίνη μειώνει σημαντικά τις διαταραχές στην αντίληψη, τα θετικά ή αρνητικά σχιζοφρενικόμορφα συμπτώματα, καθώς και τις διαταραχές στη μνήμη και τη μάθηση (που προκαλούνταν πειραματικά από την κεταμίνη σε υγιείς εθελοντές). Στη δοκιμασία αυτή υποβλήθηκαν 16 ασθενείς επί 4 ημέρες.<sup>52</sup>

Οι Dursun & McIntosh μελέτησαν έξι εξωτερικούς ασθενείς πάσχοντες από σχιζοφρένεια, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν μόνο μερικώς στη μακροχρόνια θεραπεία με κλοζαπίνη. Μετά τη συμπληρωματική χορήγηση λαμοτριγίνης, παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς σημαντική μείωση της βαθμολογίας της BPRS. Αναφέρθηκαν επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, καταστολή, ζάλη και ήπιος τρόμος άκρων χειρών. Τόσο η κλοζαπίνη όσο και η λαμοτριγίνη έχουν αντιγλουταμινεργική δράση και η συνέργειά τους είναι φαρμακοδυναμική. Η κλοζαπίνη δρα ως γλουταμινικός ανταγωνιστής και η λαμοτριγίνη αναστέλλει την υπερβολική έκλυση γλουταμινικού οξέος. Και τα δύο φάρμακα αναστέλλουν τις ψυχωσικομιμητικές δράσεις της φενυλκλιδίνης (PCP). Η κλοζαπίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και συγκεκριμένα στο σύστημα κυτοχρώματος CYP450 (ισοένζυμο 1A2), ενώ η λαμοτριγίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ με γλυκουρονιδίαση. Ως εκ τούτου, κάθε συνέργεια μεταξύ των δύο είναι κατά

πάσα πιθανότητα φαρμακοδυναμική και όχι εξαιτίας φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Η κλοζαπίνη μαζί με τη λαμοτριγίνη μπορεί να αποδειχθεί χρησιμή συμπληρωματική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας που είναι ανθεκτική στη θεραπεία.<sup>53</sup>

Οι Heck et al ανέφεραν ότι δεν διαπίστωσαν κάποια αξιόλογη βελτίωση της συμπτωματολογίας 6 εσωτερικών ασθενών με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία, όταν προστέθηκαν λαμοτριγίνη ως ενίσχυση στην υπάρχουσα αγωγή με κλοζαπίνη. Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PANSS, η διάρκεια της ανοικτής μελέτης ήταν 24 εβδομάδες, ενώ μόνο τρεις ασθενείς παρέμειναν μέχρι τέλους. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν καταστολή και ανησυχία.<sup>54</sup>

Οι Kossen et al κατέγραψαν ένα περιστατικό αύξησης (στο τριπλάσιο) των επιπέδων κλοζαπίνης στο πλάσμα κατά την ενίσχυση της αγωγής της με λαμοτριγίνη (σε δόση 125–200 mg ημερησίως), εφιστώντας την προσοχή των κλινικών για το ενδεχόμενο αυτό.<sup>55</sup>

Οι Biebebtreu & Kronmuller ανέφεραν ένα περιστατικό κοπέλας 26 ετών με χρόνια ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, η οποία βρισκόταν σε αγωγή με κλοζαπίνη (550 mg/d) επί 5 χρόνια και ρισπεριδόνη (8 mg/d) επί τέσσερις εβδομάδες, με μερική μόνο ανταπόκριση. Στην αγωγή αυτή προστέθηκε λαμοτριγίνη και διαπιστώθηκε άνοδος των επιπέδων ρισπεριδόνης στο πλάσμα με συνοδό ζάλη και καταβολή. Οι συγγραφείς επέστησαν την προσοχή των κλινικών στην ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια.<sup>56</sup>

Οι Saba et al προσέθεσαν λαμοτριγίνη σε μονοθεραπεία με κλοζαπίνη σε 3 ασθενείς που είχαν πτωχή ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπείας με κλοζαπίνη. Για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα BPRS: κατά την έναρξη, στις 4 εβδομάδες και στις 12 εβδομάδες. Ενώ δεν κατέγραψαν οποιαδήποτε αξιόλογη ανεπιθύμητη ενέργεια της ουσίας, σημειώθηκε βελτίωση της ψυχοπαθολογικής σημειολογίας (μείωση της BPRS κατά 47%, 22% και 28% για τους τρεις ασθενείς) με συγκεντρώσεις λαμοτριγίνης στο πλάσμα μικρότερες από 1 µg/mL.<sup>57</sup>

Η σημαντικότερη μελέτη έχει γίνει από τους Tiihonen et al. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο crossover μελέτη (N=34), όπου στην υπάρχουσα αγωγή ασθενών με

χρόνια σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία με κλοζαπίνη προστέθηκαν 200 mg λαμοτριγίνης ημερησίως επί 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με τις κλίμακες BPRS και PANSS κατά την έναρξη και το πέρας της μελέτης. Επρόκειτο για ασθενείς με μέσο χρόνο νοσηλείας επτά έτη, με ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες, που είχαν σοβαρό αντίκτυπο στη συμπεριφορά τους. Παρατηρήθηκε σημαντική υπεροχή της λαμοτριγίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη βαθμολογία της BPRS, σημαντικότερη σε βαρύτερα νοσούντες ασθενείς (με αρχική εκτίμηση της BPRS>45). Όσον αφορά στην κλίμακα PANSS, η θεραπεία με λαμοτριγίνη ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη στη μείωση της υποκλίμακας των θετικών συμπτωμάτων και της γενικής ψυχοπαθολογίας, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα της αρνητικής συμπτωματολογίας. Είναι ενδιαφέρον μάλιστα ότι η ευεργετική δράση του φαρμάκου σημειώθηκε σε ασθενείς που είχαν μικρότερη διάρκεια νόσου και ήταν περισσότερο ανθεκτικοί στη θεραπεία με κλοζαπίνη (μεγάλη βαθμολογία στην υποκλίμακα θετικής συμπτωματολογίας της PANSS). Στην ανάλυση για την πρόθεση θεραπείας (intention to treat analysis), η λαμοτριγίνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου σε όλο το φάσμα των τελικών βαθμολογιών. Η ευεργετική επίδραση της λαμοτριγίνης στη δράση της κλοζαπίνης δεν εξηγήθηκε από μεταβολή των επιπέδων της κλοζαπίνης στο πλάσμα.<sup>58</sup>

Οι Kremer et al διεξήγαγαν μια μελέτη προσθήκης λαμοτριγίνης σε 38 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία με κλασικά ή άτυπα αντιψυχωσικά. Η μελέτη ήταν διάρκειας 10 εβδομάδων, διπλή τυφλή και έγινε σύγκριση της λαμοτριγίνης (έως 400 mg/ημέρα) με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε με βάση την κλίμακα PANSS. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η θεραπεία ενίσχυσης της αντιψυχωσικής αγωγής (τόσο των κλασικών όσο και των ατύπων αντιψυχωσικών) με λαμοτριγίνη μπορεί να βελτιώσει τη θετική συμπτωματολογία των ασθενών, αλλά και τη γενική ψυχοπαθολογία τους.<sup>59</sup>

Οι Dursun & Deakin, σε μια ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, χορήγησαν είτε λαμοτριγίνη (n=17) είτε τοπιραμάτη (n=9) επί 24 εβδομάδες σε χρόνιους ψυχωσικούς ασθενείς ως ενισχυτική θεραπεία στην υπάρχουσα αγωγή με άτυπα και κλασικά αντι-

ψυχωσικά. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε με την κλίμακα BPRS. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν, δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιόλογη βελτίωση από τη χορήγηση λαμοτριγίνης ως ενισχυτικής θεραπείας στη ρισπεριδόνη, την αλοπεριδόλη, την ολανζαπίνη ή τη φλουπενθιξόλη. Εντούτοις, επαληθεύθηκαν προηγούμενες μελέτες, που υποστήριζαν ότι η προσθήκη λαμοτριγίνης ως ενισχυτικού παράγοντα στην αντιψυχωσική θεραπεία με κλοζαπίνη ήταν αποτελεσματική.<sup>60</sup>

### Τοπιραμάτη

Η τοπιραμάτη αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως από του στόματος αντιδιαβητική ουσία και μετέπειτα ως αντιεπιληπτικό φάρμακο. Ωστόσο, εκτός των ανωτέρω, σήμερα χρησιμοποιείται σε διάφορες ψυχικές διαταραχές, ενώ έχει συσχετιστεί με απώλεια βάρους και αναστροφή του μεταβολικού συνδρόμου, που οφείλεται στη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Η τοπιραμάτη προέρχεται από θειική υποκατάσταση στο μονοσακχαρίτη D-φρουκτόζη. Το φαρμακευτικό της προφίλ έχει γραμμική συσχέτιση με τη δόση. Δεν επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα, αποβάλλεται στα ούρα και έχει υψηλό θεραπευτικό δείκτη. Ο χρόνος ημιζωής της τοπιραμάτης (18–23 h) αυξάνεται από την καρβαμαζεπίνη.

Η χορήγησή της έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης GABA στο φλοιό. Αυτό πραγματοποιείται με την ευόδωση της αναστολής της GABAεργικής μεταβίβασης μέσω πρόσδεσης σε αλλοστερικούς GABA-A υποδοχείς, πιθανώς με ένα μη-βενζοδιαζεπινικό μηχανισμό και μέσω του συστήματος δεύτερου αγγελιοφόρου. Επίσης, η τοπιραμάτη μπορεί να αναστείλει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στον εγκέφαλο, καθώς ανταγωνίζεται τον α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολαπροπιονικό (AMPA) καινικό τύπο των υποδοχέων του γλουταμινικού και μπορεί να αναστέλλει τη νευρωνική δραστηριότητα των διαύλων Na<sup>+</sup> και Ca<sup>++</sup>. Επίσης, από πολλούς επιστήμονες υποστηρίζεται ότι η τοπιραμάτη είναι αναστολέας ειδικών ισοενζύμων της καρβονικής ανυδράσης.<sup>61</sup>

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοπιραμάτης στη σχιζοφρένεια είναι περιορισμένα.

Οι Millson et al (2002) παρουσίασαν κλινικές περιπτώσεις 5 ασθενών (3 άνδρες και 2 γυναίκες) με χρόνια σχιζοφρένεια, όπου προστέθηκε τοπιραμάτη στην υπάρχουσα αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση τόσο στην υποκλίμακα των θετικών, όσο και στην υποκλίμακα των αρνητικών συμπτωμάτων στην κλίμακα PANSS.<sup>62</sup>

Οι Drapalski et al (2001) ανέφεραν βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όταν συγχορηγήθηκε τοπιραμάτη στην υπάρχουσα σταθερή αντιψυχωσική αγωγή. Πρόκειται για μία ανοικτή, on-off σχεδιασμού μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PANSS. Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση (μείωση 7 βαθμών κατά μέσον όρο με αρχική βαθμολογία 24), ενώ μετά τη διακοπή της ουσίας η βαθμολογία επιδεινώθηκε εκ νέου κατά το ίδιο μέγεθος.<sup>63</sup>

Οι Deutch et al (2003) διεξήγαγαν ανοικτού τύπου μελέτη σε 12 ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, με προεξάρχουσα αρνητική συμπτωματολογία, όπου χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αξιολόγησης η κλίμακα PANSS καθώς και κλίμακες αξιολόγησης της λεκτικής ροής-ευφράδειας. Διαπιστώθηκε μείωση της βαθμολογίας τόσο στην PANSS όσο και στις λοιπές κλίμακες. Οι συγγραφείς εστίασαν στο ρόλο των υποδοχέων N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) και της κύριας συνέπειάς του, της τοξικότητας λόγω υπερδιέγερσης (excitotoxicity), με αποτέλεσμα την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση και τη διεύρυνση των κοιλιών.<sup>64</sup>

Οι ίδιοι ερευνητές (2002) χορήγησαν τοπιραμάτη σε ζωικά μοντέλα σχιζοφρένειας. Η χορήγηση τοπιραμάτης μείωσε τις συνέπειες της χορήγησης διζοκλοπίνης (υψηλής συγγένειας ανάλογο της φαινυλκυκλιδίνης) σε ποντίκια. Επιλέχθηκε η τοπιραμάτη λόγω της διπλής δράσης της. Αφενός λόγω της ενίσχυσης της GABAεργικής νευρομεταβίβασης και αφετέρου λόγω του ανταγωνισμού που ασκεί στις τοξικές δράσεις της υπερδιέγερσιμότητας (excitotoxicity), που προκαλεί το γλουταμινικό οξύ στους AMPA/καινικούς διαύλους τάξης KA. Τα ευρήματα έδειξαν ακανόνιστη συμπεριφορά με περίπλοκο δοσοεξαρτώμενο μηχανισμό.<sup>65</sup>

Οι Tiihonen et al (2005) χορήγησαν τοπιραμάτη σε συνδυασμό με νεότερα αντιψυχωσικά, σε 26 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια κατά DSM-IV, αν-

θεκτική στην αντιψυχωσική θεραπεία. Διαπίστωσαν στην ανάλυση με στόχο τη θεραπεία (*intention to treat analysis*), ότι η χορήγηση τοπιραμάτης ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην υποκλίμακα γενικής ψυχοπαθολογίας της PANSS, όχι όμως στις αντίστοιχες υποκλίμακες για τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα.<sup>66</sup>

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η ανοιχτή μελέτη των Dursun και Deakin όπου συγχορηγήθηκε είτε λαμοτριγίνη είτε τοπιραμάτη επί 24 εβδομάδες σε χρόνιους ψυχωτικούς ασθενείς ως ενισχυτική θεραπεία στην υπάρχουσα αγωγή με άτυπα και κλασικά αντιψυχωσικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση με τη χορήγηση τοπιραμάτης σε ασθενείς που ελάμβαναν ως αντιψυχωσική αγωγή κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη και φλουπενθιξόλη.<sup>60</sup>

## Συζήτηση

Το ζήτημα της ενίσχυσης της αντιψυχωσικής θεραπείας με φάρμακα της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών έχει τροφοδοτήσει τη διεθνή βιβλιογραφία με πλήθος μελετών, οι οποίες όμως παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια ως προς το σχεδιασμό.

Σίγουρα, το βαλπροϊκό παρουσιάζεται καλύτερα μελετημένο σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά. Οι μετα-αναλύσεις που παρατίθενται παραπάνω αφορούν μόνο στο βαλπροϊκό και την καρβαμαζεπίνη. Η χρήση του βαλπροϊκού έχει θεραπευτική ισχύ στη βίαιη και εχθρική συμπεριφορά, στο άγχος και στην ανησυχία, ενώ επιτυγχάνει ταχύτερα αποτελέσματα μειώνοντας τις ημέρες νοσηλείας. Επίσης, το βαλπροϊκό είναι φαρμακοκινητικά ασφαλές και ιδιαίτερα σε υπερθεραπευτικές δόσεις, όπου παρατηρείται το καλύτερο αποτέλεσμα. Ωστόσο, είναι αμφιλεγόμενη η δράση του στη θετική και την αρνητική συμπτωματολογία. Το τελευταίο ισχύει και για την καρβαμαζεπίνη, της οποίας η ευεργετική δράση φαίνεται να περιορίζεται στις περιπτώσεις της σχιζοφρένειας με ψυχοκινητική διέγερση. Επίσης, πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη ότι η χρήση της παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με αρκετά αντιψυχωσικά όπως στην αλοπεριδόλη, στη ολανζαπίνη και στη ρισπεριδόνη. Η οξικαρβαζεπίνη θεωρείται ασφαλέστερη, αλλά οι μελέτες που παρουσιάζουν τη χρήση της στη σχιζοφρένεια είναι ελάχιστες. Η χρήση της λαμοτριγίνης

μελετήθηκε κυρίως σε χρόνιους ασθενείς υπό αγωγή με κλοζαπίνη, όπου διαπιστώθηκε ότι ενισχύει το αντιψυχωσικό αποτέλεσμα, βελτιώνοντας τη θετική και αρνητική συμπτωματολογία ακόμα και σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Εντούτοις, οι αναφορές περί αύξησης των επιπέδων στο πλάσμα τόσο της κλοζαπίνης όσο και της ρισπεριδόνης εγείρουν ερωτήματα ως προς την ασφάλεια της συγχορήγησης λαμοτριγίνης. Τέλος, θετικά παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα της χρήσης τοπιραμάτης στην ψυχοπαθολογία της σχιζοφρένειας, χωρίς όμως να αναφέρονται σε μεγάλο αριθμό ασθενών και χωρίς να διευκρίζονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιψυχωσικά.

Οι μελέτες που συλλέχθηκαν δεν έχουν όλες την ίδια επιστημονική αξιοπιστία και αρκετές στηρίζουν τα συμπεράσματά τους σε πολύ μικρό δείγμα ασθενών. Επίσης, αρκετά νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα στερούνται βιβλιογραφικών αναφορών ως προς τη χρήση, το μηχανισμό δράσης και τον έλεγχο των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Προκειμένου να αξιολογηθεί επαρκέστερα η δράση των παραπάνω φαρμάκων απαιτούνται διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που θα συμπεριλαμβάνουν ικανοποιητικό αριθμό ασθενών. Οι ερευνητές καλούνται επίσης να αξιοποιήσουν τα νεότερα δεδομένα για τη δράση των GABAεργικών και αντιγλουταμινεργικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια και να εκτιμήσουν την πιθανή ευεργετική δράση τους στα θετικά και αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και στη συναισθηματική απόσυρση. Επίσης, προκύπτουν ερωτήματα για τις πιθανές νευροπροστατευτικές τους ιδιότητες και τα οφέλη σε επίπεδο γνωστικών λειτουργιών σε μακροχρόνιο επίπεδο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Από την παρούσα ανασκόπηση, αν και διαπιστώνεται ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της σχιζοφρένειας, εντούτοις δεν προκύπτει ότι αυτά μπορούν να συστήθουν για καθολική χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη. Ο θεραπευτής καλείται να συνεκτιμήσει τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα με τις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενούς.

# Use of antiepileptic drugs in schizophrenia: A review of recent evidence

I. Theochari, C. Boulas, A. Chaidemenos

8ο Psychiatric Department, Psychiatric Hospital of Attica, Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:259–272

The treatment of schizophrenia has always been a challenge for clinicians. Neuroleptic monotherapy is not sufficient in all subtypes and all symptoms of schizophrenia. New treatment strategies have been developed including the combination of neuroleptics and antiepileptics. We summarize papers published on the efficacy and the action mechanism of antiepileptic agents in schizophrenia. We have searched the computer database system MEDLINE and COCHRANE for relevant articles. GABA and glutamate are involved in the symptom improvement of schizophrenia when antiepileptics are added in the main neuroleptic treatment. Augmentation treatment with valproate leads to a decrease in hostility, violent behavior, agitation and anxiety and is related to fewer days of hospitalization. Carbamazepine has been used as a calmative and is effective in controlling patients with psychomotor agitation. Whether both antiepileptics can reduce positive and negative symptoms in schizophrenia, still remains controversial. Oxcarbazepine has a very safe pharmaceutical profile in combination with neuroleptics but only a single study indicates its efficacy. Adjunctive lamotrigine appears effective when added to clozapine even in cases of treatment resistant schizophrenia. Both lamotrigine and clozapine share anti-glutamatergic actions. There have been reported few studies which support the use of topiramate in schizophrenia. Future studies on a great number of patients will provide more reliable evidence. Finally the potential role of new antiepileptics has to be evaluated using new clinical testing.

**Key words:** Schizophrenia, antiepileptic drugs, valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate.

## Βιβλιογραφία

- Morinigo A, Martin J, Gonzalez S et al. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hill J Clin Psychiatr* 1989, 11:199–207
- Citrome L, Jaffe A, Levine J et al. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia 1994–2001. *Psychiatric services* 2002, 53:1212
- Stahl SM. Anticonvulsants as mood stabilizers and adjuncts to antipsychotics: valproate, lamotrigine, carbamazepine, and oxcarbazepine and actions at voltage-gated sodium channels. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:738–739
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B et al. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20(Suppl 1):1S–17S
- McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series, Treatment of Schizophrenia. *J Clinical Psychiatry* 1999, 60(Suppl 11):43
- Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol* 1999, 19:222–232
- Meltzer HY, Goode DJ, Fang VS et al. Dopamine and schizophrenia. *Lancet* 1976, 2(7995):1142
- Davis KL, Kahn RS, Ko G et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatr* 1991, 148:1474–1486
- Winterer G, Schmitt U, Schmidt LG. Valproate treatment in schizophrenia: Interaction of GABA with dopamine? *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:1218–1220
- Hosak L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002, 17:371–378
- Casey DE, Daniel DG, Wassef AA et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:182–192
- Ichikawa J, Chung YC, Dai J et al. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Research* 2005, 1052:56–62
- Citrome L. Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacology Bull* 2003, 37(Suppl 2):74–88

14. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D et al. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21:21-26
15. Ko GN, Korpi ER, Freed WJ et al. Effect of valproic acid on behavior and plasma amino acid concentrations in chronic schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1985, 20:209, 215
16. Lautin A, Angrist B, Stanley M, Gershon S, Heckl K, Karobath M. Sodium valproate in schizophrenia: some biochemical correlates. *Br J Psychiatry* 1980, 137:240-4
17. McElroy SL, Pope HK, Keck PE et al. Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases. *Psychiatr Psychobiol* 1988, 3:81-85
18. Fisk GG, York SM. The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia revisited. *Br J Psychiatry* 1987, 150:542-546
19. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A et al. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry* 1998, 31:122-125
20. Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20:357-361
21. Lindenmayer JP, Kotsarts A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000, 61:123-128
22. Afaq I, Riaz J, Sedky K et al. Divalproex as a calmative adjunct for aggressive schizophrenic patients. *J Ky Med Assoc* 2002, 100:17-22
23. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM et al. Valproate for hostility in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*, 2003
24. Yoshida I, Monji A, Hashioka S et al. Prophylactic effect of valproate in the treatment for siblings with catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 2005, 25(Suppl 5):504-505
25. Kelly DL, Conley RR, Feldman S et al. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric Q* 2006, 77(Suppl 1):81-95
26. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophrenia Research* 2004, 70:33-37
27. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art No.: CD004028.pub2.DOI:10.1002/14651858.CD004028.pub2
28. Isojarvi JL et al. *Am J Med* 2001, 111:290-296
29. NICE clinical guideline 45, [www.nice.org.uk/CG045](http://www.nice.org.uk/CG045)
30. Kaneto S et al. *Epilepsy Res* 1999, 33:145-158
31. Mc Mahon CL, Braddock SR. *Teratology* 2001, 64:83-86
32. Adab N et al. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:15-21
33. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness-a new treatment. *AM J Psychiatry* 1980, 137:782-790
34. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP et al. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987, 21:71-83
35. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995, 36(Suppl 2):S2-S12
36. DeLorenzo RJ. Calcium-calmodulin systems in psychopharmacology and synaptic modulation. *Psychopharmacol Bull* 1983, 19:393-397
37. Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 5:952-957
38. Brambilla F, Bondioliotti GP, Maggioni M et al. Vasopressin therapy in chronic schizophrenia: Effects on negative symptoms and memory. *Neuropsychobiology* 1988, 20:113-119
39. Herrera JM, Sranek JJ, Costa JF. Efficacy of adjunctive carbamazepine in the treatment of chronic schizophrenia. *Drug Intell Clin Pharm* 1987, 21:355-358
40. Nachshoni T, Levin Y, Levy A. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994, 35:22-26
41. Lee Min-Soo, Choi Byung-Hoon, Kim Seung-Hyun: Combined use of carbamazepine and valproic acid in negative symptom schizophrenia
42. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989, 80:250-9
43. Meszaros K, Simhandl Ch, Denk E et al. A carbamazepine augmentation trial in chronic nonresponsive schizophrenia
44. Makaric G, Folnegovic-Smalc V, Folnegovic Z et al. Agitation in acute episode of schizophrenia, carbamazepine treatment in combination with haloperidol vs combined neuroleptics.....
45. Hesslinger B, Klose P, Normann C et al. Zur adjuvanten Behandlung schizophrener Störungen mit Carbamazepin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998, 66:145-50
46. Leucht S, McGrath J, White P et al. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. The Cochrane database of systematic reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001258. DOI: 10.1002/14651858.CD001258
47. Bialer M. Oxcarbazepine: chemistry, biotransformation and pharmakokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al (eds) Antiepileptic drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:459-65
48. Wurden CJ, Levy RH, Carbamazepine: interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et al (eds) Antiepileptic drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:247-261
49. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D et al. Oxcarbazepine as an adjunct for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004, 161(Suppl 6):1130-1131
50. Muscatello MR, Pacetti M, Cacciola M et al. Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2005, 46(Suppl 5):771-774
51. Stahl MS. Essential Psychopharmacology. 2h ed. University Studio Press, 122-130
52. Anand A, Charney DS, Oren DA et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine. *Arch Gen Psychiatr* 2000, 57:270-276
53. Dursun SM, McIntosh D. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1999, 56:950
54. Heck AW, de Groot I, Van Harten P. Addition of Lamotrigine to Clozapine in Inpatients With Chronic Psychosis. *J Clin Psych* 2005, 66:10
55. Kossen M, Selten JP, Kahn R. Elevated Clozapine Plasma Level With Lamotrigine. *Am J Psych* 2000, 158:1930
56. Bienentreu SD, Kronmuller KT. Increase in Risperidone Plasma Level With Lamotrigine. *Am J Psych* 2005, 162:811-812
57. Saba G, Dumortier G, Kalalou K et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002, 14:86
58. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryynanen O-P et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: A randomized placebo controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003, 54:1-6

59. Kremer I, Vass A, Gorelik I et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004, 56:441–446
60. Dursun SM, Deakin JFW. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001, 15:297–30. Bienentreu SD, Kronmuller KT. Increase in Risperidone Plasma Level With Lamotrigine. *Am J Psych* 2005, 162:811–812
61. Danilo A. Review og the use of topiramate for treatment o psychiatric disorders. *Annals of General Psychiatry* 2005, 4:5
62. Millson RC, Owen JA, Lorberg G et al. Topiramate for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159:675
63. Drapalski A, Rosse BR, Peebles RR et al. Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. *Clin Neuropharmacology* 2001, 24:290–294
64. Deutch S, Schwartz B, Rosse R et al. Adjuvant Topiramate administration: A pharmacologic strategy for addressing NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Clinical Neuropsychiology* 2003, 26:199–206
65. Deutsch S, Rosse BR, Billingslea EN et al. Topiramate antagonizes MK-801 in an animal model of schizophrenia. *Eur J Pharmacology* 2002, 449:121–125
66. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: A randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:8

---

Αλληλογραφία: Α. Χαϊδεμένος, 8ο ΨΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Λ. Αθηνών, Χαϊδάρι

# Ενδιαφέρουσα περίπτωση

## Case report

### Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά Αναφορά δύο περιστατικών

Χ. Ανδρέου,<sup>1</sup> Β.Π. Μποζίκας,<sup>1</sup> Γ. Κουνενής,<sup>2</sup> Γ. Γαρύφαλλος,<sup>2</sup>  
Ι. Γκιουζέπας,<sup>2</sup> Κ. Φωκάς<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, <sup>2</sup>Β' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκη, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2007, 18:273–276

**T**ο κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (ΚΝΣ) αποτελεί την πλέον σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Παρόλο που αρχικά περιγράφηκε ως επιπλοκή της αγωγής με κλασικά νευροληπτικά, μπορεί επίσης να προκληθεί και από άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες. Έχει υποστηριχθεί ότι το ΚΝΣ το οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να διαφέρει, ποσοτικά και ποιοτικά, από το αντίστοιχο σύνδρομο που προκαλούν τα τυπικά νευροληπτικά· εντούτοις, τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί επίσης να σχετίζονται με σοβαρές μορφές ΚΝΣ. Παρουσιάζουμε δύο ασθενείς που εκδήλωσαν ΚΝΣ σχετιζόμενο με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Άμφοτεροι ήταν σε αγωγή με χαμηλές μάλλον δόσεις αντιψυχωσικών· επιπλέον, στον έναν ασθενή δεν είχαν υπάρξει πρόσφατες μεταβολές στην αντιψυχωσική αγωγή. Συμπερασματικά, η επαγρύπνηση των κλινικών για σημεία ΚΝΣ δεν θα πρέπει να επηρεάζεται από το είδος και τη δοσολογία του αντιψυχωσικού.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, άτυπα αντιψυχωσικά, τυπικά αντιψυχωσικά, θνητότητα.

## Εισαγωγή

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (ΚΝΣ) είναι μια σπάνια κατάσταση, με επίπτωση που εκτιμάται στο 0,2%,<sup>1</sup> ωστόσο αποτελεί την πλέον σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων, καθώς παρουσιάζει σημαντικά ποσοστά θνητότητας.<sup>2</sup>

Παρόλο που το ΚΝΣ αρχικά περιγράφηκε ως επιπλοκή της αγωγής με κλασικά νευροληπτικά, μπορεί επίσης να προκληθεί και από άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες.<sup>2-8</sup> Το ΚΝΣ που σχετίζεται με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών δεν έχει μελετηθεί συστηματικά· καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν χαμηλό μόνο δυναμικό για την πρόκληση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, έχει υποστηριχθεί ότι το ΚΝΣ το οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να διαφέρει, ποσοτικά και ποιοτικά, από το αντίστοιχο σύνδρομο που προκαλούν τα τυπικά νευροληπτικά<sup>1,9</sup> ενώ έχουν αναφερθεί και «άτυπες» μορφές ΚΝΣ με τους νεότερους αντιψυχωσικούς παράγοντες.<sup>6,7</sup> Εντούτοις, τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί επίσης να σχετίζονται με σοβαρές, ενίστε ακόμη και θανατηφόρες, μορφές ΚΝΣ.<sup>9</sup>

Παρουσιάζουμε δύο ασθενείς που εκδήλωσαν ΚΝΣ σχετιζόμενο με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων.

## Παρουσίαση περιπτώσεων

### Περίπτωση 1

Ο ασθενής Α, 52 ετών, νοσηλευόμενος για καταθλιπτική διαταραχή με ψυχωσικά συμπτώματα, εμφάνισε αιφνίδια υπερπυρεξία (43 °C), μυϊκή δυσκαμψία, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και μία κρίση γενικευμένων τονικο-κλονικών σπασμών, σε συνδυασμό με αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) και λευκοκυττάρωση. Δέκα ημέρες πριν από την εμφάνιση των ανωτέρω εκδηλώσεων ο ασθενής είχε τεθεί σε αγωγή με ρισπεριδόνη σε αρχική δόση 4 mg per os ημερησίως, η οποία είχε αυξηθεί σε 5 mg ημερησίως την προηγούμενη της εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Ο ασθενής ελάμβανε συγχρόνως αγωγή με μιρταζαπίνη (60 mg/ημέρα) και σερτραλίνη (50 mg/ημέρα). Η προηγούμενη αγωγή του ασθενούς συνίστατο σε μιρταζαπίνη (90

mg/ημέρα) και κουετιαπίνη (600 mg/ημέρα), τις οποίες ο ασθενής ελάμβανε για διάστημα περίπου ενός έτους. Η πιθανότητα του σεροτονινεργικού συνδρόμου ως αιτίας των συμπτωμάτων αποκλείστηκε, καθώς, με εξαίρεση τον πυρετό και τη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, δεν υπήρχαν άλλα σημεία σεροτονινεργικής τοξικότητας (όπως π.χ. μυόκλονος, αύξηση των τενοντίων αντανακλάσεων, τρόμος, διάρροια κ.λπ.).<sup>10</sup> Επιπλέον, παρόλο που ο ασθενής ελάμβανε δύο αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, η δόση της σερτραλίνης ήταν αρκετά χαμηλή, ενώ το σεροτονινεργικό σύνδρομο από μιρταζαπίνη στον άνθρωπο είναι αμφισβητούμενο.<sup>11</sup> Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα και δεν στάθηκε δυνατό να ταυτοποιηθούν τυχόν άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να ευθύνονται για την κατάσταση του ασθενούς. Έτσι, τέθηκε η διάγνωση του κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου. Έγινε άμεση διακοπή της αντιψυχωσικής αγωγής και ελήφθησαν υποστηρικτικά μέτρα (αναπλήρωση υγρών, χορήγηση οξυγόνου και ψύξη με μηχανικά μέσα). Εντούτοις, εντός μερικών ωρών ο ασθενής ανέπτυξε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της σοβαρότητας της κλινικής κατάστασης ο ασθενής μεταφέρθηκε σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), όπου τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και αγωγή με δαντρολένιο. Παρέμεινε στη μονάδα για διάστημα 20 ημερών και η νοσηλεία του διήρκεσε συνολικά δύο μήνες, ωστόσο ανέρρωσε χωρίς υπολείμματα. Δεν απαιτήθηκε επαναχορήγηση της αντιψυχωσικής αγωγής, καθώς ο ασθενής δεν παρουσίαζε ψυχωσικά συμπτώματα κατά την έξοδό του από τη ΜΕΘ.

### Περίπτωση 2

Ο ασθενής Β, 66 ετών, χρονίως νοσηλευόμενος για σχιζοφρένεια υπολειμματικού τύπου, ελάμβανε αγωγή με ολαντζαπίνη (10 mg ημερησίως) και συνδυασμό περφαιναζίνης-αμιτριπτυλίνης (2 και 25 mg ημερησίως, αντίστοιχα), χωρίς καμία μεταβολή κατά την τελευταία πενταετία. Ο ασθενής εμφάνισε αιφνίδια υπερπυρεξία (39,5 °C), υπόταση, ήπια μυϊκή δυσκαμψία και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αύξηση της CPK, λευκοκυττάρωση και ενδείξεις οξείας νε-

φρικής ανεπάρκειας. Λόγω του γεγονότος ότι η μυϊκή δυσκαμψία ήταν μόνο ήπια και επειδή δεν είχε υπάρξει πρόσφατα καμία μεταβολή στην αντιψυχωσική αγωγή που ελάμβανε ο ασθενής, διενεργήθηκε πλήρης έλεγχος για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών της κλινικής εικόνας. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, καθώς και η οσφυονωτιαία παρακέντηση, δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα και αποκλείστηκε επίσης η ύπαρξη συστηματικών λοιμώξεων, όπως της λεπτοσπείρωσης. Έγινε διακοπή της αντιψυχωσικής αγωγής, ελήφθησαν υποστηρικτικά μέτρα και ο ασθενής τέθηκε σε εξωνεφρική κάθαρση. Επίσης, έγινε έναρξη αγωγής με βρωμοκρυπτίνη, σε δόση 15 mg ημερησίως. Λόγω της ανεπαρκούς ανταπόκρισης της συμπτωματολογίας, στη φαρμακευτική αγωγή προστέθηκε λοραζεπάμη σε δόση 2 mg ημερησίως, η οποία οδήγησε σε ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι καθεαυτό εκδηλώσεις του ΚΝΣ υφέθηκαν εντός 10ημέρου. Εντούτοις, η νεφρική ανεπάρκεια παρατάθηκε και η πορεία της νόσου επιπλέχθηκε από ένα επεισόδιο πνευμονικής εμβολής και αργότερα από παγκυτταροπενία. Τελικά, ο ασθενής κατέληξε από καρδιαγγειακό shock μετά από δύο μήνες νοσηλείας.

## Συζήτηση

Η παθοφυσιολογία του ΚΝΣ δεν είναι γνωστή, αλλά η πλέον αποδεκτή άποψη είναι ότι οι εκδηλώσεις του συνδρόμου οφείλονται σε αιφνίδιο αποκλεισμό της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης.<sup>1</sup> Με δεδομένη την ανωτέρω θεωρία, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η εκδήλωση του συνδρόμου σε συσχέτιση με άτυπη αντιψυχωσική αγωγή, ακόμη και με κλοιζαπίνη, η οποία έχει πολύ μικρή συγγένεια για τους D2 υποδοχείς.<sup>9</sup> Έχει αναφερθεί ότι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα δεν αποτελούν συνήθη εκδήλωση του ΚΝΣ του οφειλόμενου σε άτυπα αντιψυχωσικά, ενώ αντίθετα συνιστούν κεντρικό σημείο του αντίστοιχου συνδρόμου από τυπικά νευροληπτικά, όπου παρατηρούνται σε ποσοστά μέχρι και 95%.<sup>9,12</sup> Εντούτοις, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα αποτελούσαν επίσης πολύ συχνή (78%) εκδήλωση του ΚΝΣ του σχετιζόμενου με άτυπα αντιψυχωσικά, εύρημα το οποίο υποδηλώνει κοινή παθοφυσιολογία.<sup>9</sup>

Έχει αναφερθεί ότι το ΚΝΣ που σχετίζεται με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών μπορεί να είναι μικρότερης βαρύτητας από το αντίστοιχο σύνδρομο που προκαλούν τα νευροληπτικά,<sup>3</sup> όμως δεν υπάρχουν επαρκείς σχετικές ενδείξεις. Τα αναφερόμενα ποσοστά θνητότητας για το ΚΝΣ από άτυπα αντιψυχωσικά είναι πράγματι αρκετά χαμηλά, αλλά, από την άλλη, και η θνητότητα του ΚΝΣ ως επιπλοκής της αγωγής με κλασικά αντιψυχωσικά βαίνει μειούμενη,<sup>9</sup> κάτι που πιθανώς αντανακλά την αυξημένη επίγνωση εκ μέρους των θεραπόντων και την επακόλουθη πρώιμη αντιμετώπιση. Έχει δειχθεί ότι η πρώιμη αναγνώριση του συνδρόμου μπορεί να ελαττώσει τη νοσηρότητα και θνητότητα<sup>2</sup> και πιθανώς αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συνέβαλλαν στην ελάττωση της θνητότητας από ΚΝΣ κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών.<sup>1,2</sup>

Και οι δύο ασθενείς που περιγράφηκαν ανωτέρω παρουσίασαν προβλήματα στη διαφορική διάγνωση των κλινικών τους εκδηλώσεων. Αμφότεροι ήταν σε αγωγή με χαμηλές μάλλον δόσεις αντιψυχωσικών· επιπλέον, ο πρώτος ασθενής ελάμβανε ταυτόχρονα δύο αντικαταθλιπτικά, κάτι που έγιερε την πιθανότητα σεροτονινεργικού συνδρόμου, ενώ στο δεύτερο ασθενή δεν είχαν υπάρξει πρόσφατες μεταβολές στην αντιψυχωσική αγωγή. Πάντως, και στους δύο ασθενείς αποκλείστηκαν άλλες καταστάσεις που δυνητικά θα μπορούσαν να ευθύνονται για την παρατηρούμενη κλινική εικόνα.

Συμπερασματικά, όχι μόνο τα τυπικά, αλλά και τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να προκαλούν σοβαρές μορφές ΚΝΣ. Ανεξαρτήτως του είδους του αντιψυχωσικού, είναι ιδιαίτερα σημαντική η παρουσία υψηλής διαγνωστικής υποψίας εκ μέρους των θεραπόντων, έτσι ώστε η πρώιμη αναγνώριση και αντιμετώπιση του συνδρόμου να οδηγήσουν σε βελτιστοποίηση της πρόγνωσης.

## Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν θερμά τον ομότιμο Καθηγητή ΑΠΘ Αθανάσιο Καράβατο για τη βοήθειά του στη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

# Neuroleptic malignant syndrome caused by atypical antipsychotics: two case reports

C. Andreou,<sup>1</sup> V.P. Bozikas,<sup>1</sup> G. Koumenis,<sup>2</sup> G. Garyfallos,<sup>2</sup> I. Giouzepas,<sup>2</sup> K. Fokas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Psychiatry, <sup>2</sup>2nd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki

Psychiatriki 2007, 18:273-276

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) constitutes the most serious adverse effect of antipsychotic medications. Although it was initially described as a complication of conventional neuroleptics, atypical antipsychotic agents are also capable of inducing the syndrome. It has been suggested that atypical antipsychotic-induced NMS may be qualitatively and quantitatively different from the NMS caused by conventional neuroleptics; however, atypical antipsychotics can also be associated with severe forms of NMS. We report two patients who manifested severe NMS in association with atypical antipsychotic agents. Both patients were receiving low antipsychotic doses; moreover, one of the patients had not undergone any recent changes in his antipsychotic regimen. Thus, it is pointed out that vigilance for signs of NMS should not be influenced by antipsychotic type and dose.

**Key words:** Neuroleptic malignant syndrome, atypical antipsychotics, typical antipsychotics, mortality.

## Βιβλιογραφία

- Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 2001, 43:325-336
- Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv* 1998, 49:1163-1172
- Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: A review and critique. *Am J Psychiatry* 1998, 155:1113-1116
- Chakrabarty N, Johnston T. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 2004, 19:351-353
- Leibold J, Patel V, Hasan RA. Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. *Clin Ther* 2004, 26:1105-1108
- Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 112:238-240
- Kang SG, Lee HJ, Lee MS. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26:534
- Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2006, 26:1180-1182
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:464-470
- Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG et al. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: is there an overlap with the serotonin syndrome? *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003, 2:10
- Gilman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006, 59:1046-1051
- Berardi D, Amore M, Keck PE Jr et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998, 44:748-754

---

Αλληλογραφία: Χ. Ανδρέου, Αλεξάνδρου Σβώλου 57, 546 21,  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ. 2310-252 616, 2310-991 577  
e-mail: chrandre@auth.gr

# Επιστολή προς τη Σύνταξη

## Letter to the Editors

Από τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Βλ. Τομαρά, Πρόεδρο της Ειδικής Επιτροπής Ελέγχου Προστασίας των δικαιωμάτων των Ατόμων με Ψυχικές Διαταραχές του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, πήραμε το παρακάτω κείμενο, το οποίο και παραθέτουμε προς ενημέρωση των συναδέλφων:

### Θέμα: «Περιοριστικά μέτρα κατά την ψυχιατρική νοσηλεία»

Αθήνα, 30-01-2008

Η Ειδική Επιτροπή Ελέγχου Προστασίας των Δικαιωμάτων των Ατόμων με Ψυχικές Διαταραχές, λαμβάνοντας υπόψη:

- α. Τους θανάτους καθηλωμένων ασθενών νοσηλευόμενων σε Ψυχιατρεία κατά το πρόσφατο παρελθόν
- β. Τις διαπιστώσεις της από επισκέψεις σε Ψυχιατρικά Νοσοκομεία<sup>1</sup>
- γ. Πληροφορίες για αυξημένη συχνότητα καθηλώσεων κατά την ψυχιατρική νοσηλεία
- δ. Την πρόσφατη ανακίνηση του θέματος των περιοριστικών μέτρων στον ψυχιατρικό τύπο<sup>2-4</sup>
- ε. Τα έγγραφα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (ΥΥΚΑ προς τους Διοικητές των Γενικών Νοσοκομείων με Ψυχιατρικά Τμήματα<sup>5</sup> και των Ψυχιατρικών Νοσοκομείων<sup>6</sup> που αφορούν στο «ήσυχο δωμάτιο»<sup>7</sup> και τα οποία προκάλεσαν ποικίλες αντιδράσεις:

Αισθάνεται την υποχρέωση να επανέλθει στο θέμα των περιοριστικών μέτρων κατά την ψυχιατρική νοσηλεία. Υπενθυμίζεται ότι με παλαιότερο έγγρα-

φο της (14-07-2003) η Ειδική Επιτροπή κωδικοποίησε τους όρους και τις οδηγίες που αφορούν σε περιοριστικά μέτρα, σύμφωνα με διεθνή κείμενα για την προστασία των δικαιωμάτων των αρρώστων που έχει προσυπογράψει και η χώρα μας<sup>11</sup> και σύμφωνα με τη διεθνή νομολογία.<sup>11</sup>

### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Κάθε μονάδα ψυχικής υγείας θα πρέπει να είναι οργανωμένη και να λειτουργεί με γνώμονα το σεβασμό των δικαιωμάτων του ασθενούς.

- Κατά τη νοσηλεία των βίαιων ή δυνητικά βίαιων ψυχικά αρρώστων το προσωπικό θα πρέπει να είναι σε θέση να εφαρμόζει τεχνικές αποκλιμάκωσης. Αυτές αφορούν σε στάσεις και συμπεριφορές απέναντι στο νοσηλευόμενο, σε κατάλληλα διαμορφωμένο περιβάλλον, και έχουν περιγραφεί.<sup>2</sup> Οι υπεύθυνοι της ιατρικής και νοσηλευτικής υπηρεσίας σε κάθε τμήμα νοσηλείας οφείλουν να εκπαιδεύσουν το νεότερο προσωπικό στη χρήση των τεχνικών αυτών και να εποπτεύουν την

εφαρμογή τους. Οι κανόνες αποκλιμάκωσης δεν πάύουν να ισχύουν, ακόμη και αν χρειαστεί να ληφθούν περιοριστικά μέτρα. Σε πλαίσιο αποκλιμάκωσης έχει αναφερθεί ότι ο αριθμός των καθηλώσεων μέσα σε ένα τμήμα ψυχιατρικής νοσηλείας μπορεί να περιοριστεί εξαιρετικά<sup>12</sup>

- Ο σωματικός περιορισμός ή καθήλωση δικαιολογείται μόνον όταν τα μέτρα αποκλιμάκωσης δεν έχουν αποτελέσματα. Μοναδικός λόγος για την καθήλωση είναι η αποφυγή οσιβαρής σωματικής βλάβης του ασθενούς, του προσωπικού ή τρίτων. Η αυτοκαταστροφική συμπεριφορά αποτελεί σπανιότερα ένδειξη καθήλωσης και απαιτεί κυρίως τη συνεχή επίβλεψη του νοσηλευομένου.

Την απόφαση για καθήλωση λαμβάνει μόνον ο υπεύθυνος ψυχίατρος και όχι το νοσηλευτικό ή άλλο προσωπικό. Ο ψυχίατρος παρίσταται στην πράξη της καθήλωσης. Στην κάθε κλινική συνάντηση (επίσκεψη) του τμήματος προτάσσεται η συζήτηση του καθηλωμένου ή υποψηφίου για καθήλωση περιστατικού.

Η καθήλωση διαρκεί όσο το δυνατόν λιγότερες ώρες και εποπτεύεται: Νοσηλευτής ανά 15 min επισκέπτεται τον καθηλωμένο ασθενή και ελέγχει τα ζωτικά σημεία, τη λήψη υγρών, τη διούρηση) κ.ά. Ο ψυχίατρος επισκέπτεται ανά ώρα τον ασθενή και επανεκτιμά τη σκοπιμότητα της παράτασης ή μη της καθήλωσης. Η παράλληλη χορήγηση ηρεμιστικών ταχείας δράσης έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την άρση του περιορισμού.

Το προσωπικό οφείλει να είναι ενήμερο και σε εγρήγορση για τους κινδύνους της καθήλωσης:

- Πνευμονική εμβολή (πρέπει να αναγνωρίζεται τάχιστα, προκειμένου να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή)
- Παρεμπόδιση αεραγωγού
- Κακή κυκλοφορία του αίματος, λόγω κακής περιδεσης των άκρων
- Τραυματισμοί, στην προσπάθεια του ασθενούς να λυθεί.

Υψηλότερου κινδύνου είναι άτομα με καρδιακές ή αναπνευστικές παθήσεις, παχυσαρκία, φαρμακευτική (παρκινσονική) υπερτονία-δυσκαμψία.

Εκτός από την ενημέρωση του φακέλου του καθηλούμενου ασθενούς τηρείται στο κάθε τμήμα

τετράδιο περιορισμού, το οποίο ενημερώνεται σε κάθε περίπτωση καθήλωσης:

- Ανά ημίωρο από το νοσηλευτή
- Ανά ώρα από τον ψυχίατρο.

Στο τετράδιο καθήλωσης καταγράφεται το σκεπτικό της καθώς και η ώρα έναρξης και τερματισμού της.

Η καθήλωση δεν επιτρέπεται να διενεργείται οπουδήποτε. Το κάθε τμήμα οξέων περιστατικών θα πρέπει να διαθέτει μονόκλινο ή δίκλινο θάλαμο όσο το δυνατόν εγγύτερα στο γραφείο νοσηλευτών. Ο θάλαμος θα έχει επαρκή φωτισμό, κλιματισμό, πυρανίχνευση-πυρασφάλεια, ασφαλή παράθυρα. Οι τυχόν επισκέπτες και τα οποιαδήποτε εισερχόμενα αντικείμενα θα ελέγχονται από το προσωπικό. Η διαρκής επιτήρηση είναι εφικτή από το γραφείο νοσηλευτών με κάμερα τοποθετημένη στο θάλαμο (σε αυτόν και μόνον).

- Η απομόνωση ως πρακτική έχει κατά κόρο χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του «ανήσυχου» ή «ενοχλητικού ασθενούς». Η πιθανή θεραπευτική της ένδειξη θα πρέπει να εκτιμηθεί από το διευθυντή ψυχίατρο του τμήματος νοσηλείας. Αυτός, και μόνον, θα αποφασίζει την εφαρμογή της. Στην τελευταία περίπτωση, θα πρέπει να είναι σαφές ότι η απομόνωση διαρκεί λιγότερο από μία ώρα ή έως και ώρες και όχι ημέρες. Για παιδιά και εφήβους και για όσο διάστημα αυτή ισχύσει, νοσηλευτής ή άλλο μέλος του θεραπευτικού προσωπικού θα βρίσκεται πλάι στον απομονωμένο ασθενή, επικοινωνώντας με αυτόν, στον ίδιο χώρο.

Στο τετράδιο περιορισμού καταγράφεται το σκεπτικό της απομόνωσης και η πορεία της.

Η Ειδική Επιτροπή θεωρεί ότι, με την τήρηση των ως άνω συστάσεων, θα εκλείψουν οι κακές και καταδικασμένες πρακτικές του παρελθόντος, οι οποίες, δυστυχώς, επιβιώνουν μέχρι και σήμερα στη χώρα μας.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης/Ειδική Επιτροπή Ελέγχου Προστασίας των Δικαιωμάτων των Ατόμων με Ψυχικές Διαταραχές. Πεπραγμένα διετίας: Σεπτέμβριος 2005–Σεπτέμβριος 2007, Αθήνα, 2007
2. Βαγγελή Β και συν. Οδηγός βραχείας αντιμετώπισης ασθενών

- με βίαιη ή και επικίνδυνη συμπεριφορά σε ψυχιατρικές δομές. *Τετράδια Ψυχιατρικής* 2007, 97a:1-28
3. «Αντι-οδηγός» για την αντιμετώπιση της ιδρυματικής βίας. *Τετράδια Ψυχιατρικής* 2007, 98a
  4. Αλεβιζόπουλος Γ. *Malleus Maleficarum*: Το σφυροκόπημα των μαγισσών και οι σύγχρονες αποδόσεις του. *Τετράδια Ψυχιατρικής* 2007, 99:31-36
  5. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Υ5α/ΓΠ οικ. 78374/18-06-2007: Προδιαγραφές και στελέχωση Ψυχιατρικών Τμημάτων ενηλίκων σε Γενικά Νοσοκομεία
  6. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης Υ5α/ΓΠ οικ. 119556/20-09-2007: Εξειδικευμένες προδιαγραφές και στελέχωση στα Ψυχιατρικά Νοσοκομεία
  7. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης Απόφαση YY και Π. με ΑΠ ΔΥ8/Β/ΓΠ οικ.22324/12-05-2003: Ολοκληρωμένο

Ψυχιατρικό Τμήμα ενηλίκων σε Γενικό Νοσοκομείο. Κτιριολογικό πρόγραμμα

8. Αρχές για την προστασία των ατόμων με ψυχικά νοσήματα και τη βελτίωση των υπηρεσιών ψυχικής υγείας. (Ψήφισμα 46/119 της ΓΣ του ΟΗΕ της 17-12-1991)
9. WHO resource Book on mental health, human rights and legislation (Geneva, 2005)
10. The CPT (European Committee for the Prevention of Torture and Inhuman or Degrading Treatment or Punishment) Standards (Strasbourg, 2003)
11. Απόφαση του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου Δικαιωμάτων του Ανθρώπου κατά της Αυστρίας (1992)
12. Κοκκινόκος Γ. «Πρωτόκολλο καθηλώσεων» και θεραπεία στην Ψυχιατρική. *Τετράδια Ψυχιατρικής* 2007, 98a:5-8