

Ανασκόπηση Review

Αντίξοες ψυχοτραυματικές εμπειρίες της παιδικής ηλικίας και σχιζοφρένεια

I. Κωστελέτος, Κ. Κόλλιας, Ν. Στεφανής

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

Ψυχιατρική 2020, 31:23–35

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

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

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

Εισαγωγή

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

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

Ορισμοί

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

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

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

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

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

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

Αντίξοη Ψυχοτραυματική Εμπειρία, Ψύχωση και PTSD

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

Ενδεχομένως στην τάση αυτή μπορεί να έπαιξαν ρόλο:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

τελεσμάτων προς το συμπέρασμα αιτιολογικής σχέσης ΑΨΕ με ψύχωση.⁴⁸

Κοινωνικό Στρες και Αντίξοες Ψυχοτραυματικές Εμπειρίες Παιδικής Ηλικίας

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

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

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

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

Αιτιολογική σχέση ΑΨΕΠΗ και ψύχωσης

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

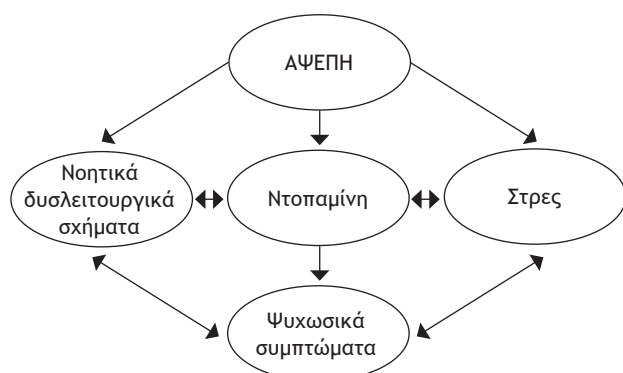
Τα αποτελέσματα όμως από τη μελέτη EUGEI,⁷⁵ σε μεγαλύτερο πληθυσμό κατέδειξαν σαφή γενετικό παράγοντα μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, που αφορούν στις ΑΨΕΠΗ και τη χρήση κάνναβης, και της εκδήλωσης ψύχωσης. Τα πολυγονιδιακά αποτελέσματα παραγόντων κινδύνου για σχιζοφρένεια (PRS polygenic risk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

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

Νοητικά μοντέλα και βιολογικές θεωρίες

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

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



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

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

Συμπεράσματα

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

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

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

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

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

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

Childhood adverse traumatic experiences and schizophrenia

I. Kosteletos, K. Kollias, N. Stefanis

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

Psychiatriki 2020, 31:23–35

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

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

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

Βιβλιογραφία

- Salomon JA, Vos T, Hogan DR et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2129–2243, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61680-8
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:19–28, doi: 10.1017/S0033291712001626
- Golokzuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Medicine* 2018, 48:229–244, doi: 10.1017/S0033291717001775
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015, 386:743–800, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A et al. European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions Work Package 2 (EU-GEI WP2) Group. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry* 2018, 75:36–46, doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3554
- Peritogiannis V, Mantas C, Tatsioni A, Mavreas V. Rates of first episode of psychosis in a defined catchment area in Greece. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013, 9:251–254, doi: 10.2174/1745017901309010251
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379:2063–2071, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6
- Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des* 2009, 15:2550–2559, doi: 10.2174/138161209788957528
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014, 383:1677–1687, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62036-X
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature* 2014, 511:421–427, doi:10.1038/nature13595
- Zhang JP, Lencz LF, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013, 146:285–288, doi: 10.1016/j.schres.2013.01.020
- Goldstein JL, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D et al. Clozapine induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLB alleles. *Nat Commun* 2014, 5:4757, doi:10.1038/ncomms5757
- O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. Schizophrenia: complex genetics, not fairy tales. *Psychol Med* 2008, 38:1697–1699, doi:10.1017/S0033291708003802
- Crow TJ. The emperors of the schizophrenia polygene have no clothes. *Psychol Med* 2008, 38:1681–1685, doi:10.1017/S0033291708003395.
- van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010, 468:203–212, doi: 10.1038/nature09563

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

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

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

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