

## Άρθρο ανασκόπησης

# Απώτερες ψυχοπαθολογικές επιπτώσεις πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών

Αθανάσιος Τσελεμπής, Διονύσιος Μπράτης, Αικατερίνη Ρουμπή, Μαρία Αναγνωστοπούλου, Σπυρίδων Μπάρας, Αθανάσιος Τασσόπουλος, Κωνσταντίνος Γιωτάκης, Αργυρώ Παχή

## Περίληψη

Οι αρνητικές ψυχοτραυματικές εμπειρίες της πρώιμης ηλικίας έχουν συσχετισθεί με ένα ευρύ φάσμα ψυχοπαθολογίας στην ενήλικη ζωή και αποτελέσματα ερευνών υποστηρίζουν την υπόθεση των καθοριστικών επιπτώσεων των στρεσογόνων γεγονότων ζωής σε «εύπλαστες» αναπτυξιακές περιόδους που αλληλεπιδρούν με γενετικούς και άλλους παράγοντες ευαισθησίας και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών. Η φύση και η διάρκεια της ψυχοτραυματικής εμπειρίας διαμορφώνει τη βαρύτητα της ψυχοπαθολογίας με ποσοτικά εξαρτώμενο τρόπο, με διαφορετική επίδραση σε διαφορετικές ψυχιατρικές διαταραχές, ενώ πρώιμη κακοποίηση πέρα από ένα ορισμένο βαθμό επηρεάζει την ψυχική υγεία ανεξάρτητα από τη διάγνωση και εκφράζεται με διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών, της αυτορρύθμισης, με αυτοκαταστροφική και ετεροκαταστροφική συμπεριφορά και με σωματικές ιατρικές καταστάσεις. Πρόσφατες έρευνες περιγράφουν τις νευροβιολογικές συνέπειες των πρώιμων στρεσογόνων εμπειριών που περιλαμβάνουν, εκτός από λειτουργικές διαταραχές στο νευροενδοκρινολογικό και στα νευρομεταβιβαστικά συστήματα, επιπρόσθετες δομικές εγκεφαλικές μεταβολές, που συνοψίζονται σ' ένα ευαισθητοποιημένο και υπερλειτουργικό υποφλοιώδες μεσο-μειταιχιακό σύστημα σε συνδυασμό με ένα υπολειτουργικό επιτελικό σύστημα που αφορά στους προμετωπιαίους. Οι πλειοτροπικές επιδράσεις των πρώιμων στρεσογόνων εμπειριών επεκτείνονται και σε μια πληθώρα σωματικών ιατρικών καταστάσεων με την διαταραχή στον υποθάλαμο-υποφυσιακό επινεφριδιακό άξονα να αποτελεί τον μεσολαβητή της παθοφυσιολογίας τους. Επιπλέον, οι συνέπειες του τραύματος διασχίζουν το όριο των γενεών και αλλάζουν σημαντικά την ψυχική υγεία της επόμενης γενιάς, μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων, κυρίως λόγω ισχυρών περιβαλλοντικών επιδράσεων που επιφέρει ένας κακοποιητικός γονέας-φροντιστής.

Παρόλο που οι αρνητικές εμπειρίες κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας είναι αρκετά συχνές, συνήθως αποκρύπτονται και μεταλλάσσονται, μετά την πάροδο δεκαετιών, από ψυχοκοινωνικές σε βιολογικές. Αυτές που αναγνωρίζουμε ως κοινές διαταραχές της ιατρικής και ψυχιατρικής ενηλίκων είναι το αποτέλεσμα καταστάσεων που δεν αναγνωρίζονται στην παιδική ηλικία. Μια συντονισμένη προσπάθεια για τον εντοπισμό των παιδιών σε κίνδυνο πρώιμου ψυχοτραυματισμού με έμφαση σε πληθυσμούς αυξημένης επικινδυνότητας και η ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης θα μπορούσαν να δράσουν αντιρροπιστικά μεταβάλλοντας την πρόγνωση μέσω της εξάλειψης ή της μείωσης αυτών των παραγόντων κινδύνου.

**Λέξεις κλειδιά:** ψυχοτραυματισμός, στρες, νευροανάπτυξη, ψυχοπαθολογία

## Εισαγωγή:

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η κατανόηση της σημασίας των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών και των επιπτώσεων τους αναφορικά με την ευεπιφορότητα ως προς την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών στους ενήλικες. Ο ψυχοτραυματισμός στα αρχικά στάδια της ζωής προδιαθέτει σ' ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών συνδρόμων.

Τη δεκαετία 1950-60 ο ιδρυτής της έννοιας των πρώιμων εμπειριών και των συνεπειών τους στη συμπεριφορική και σωματική προσαρμογή Seymour Levine, πρωτοστάτησε σε έρευνες αναπτυξιακής νευροβιολογίας και τεκμηρίωσε τις μακρόχρονες επιπτώσεις των πρώιμων εμπειριών στη λειτουργία του ενδοκρινικού, ανοσολογικού και κεντρικού νευρικού συστήματος και απέδειξε ότι οι εμπειρίες στα αρχικά στάδια της ζωής διαμορφώνουν τη συμπεριφορά και τη φυσιολογία των συστημάτων που σχετίζονται με το stress.

Οι επαγγελματίες ψυχικής υγείας είχαν αρχικά δυσκολία στο να αναγνωρίσουν τον ρόλο των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών στις ψυχιατρικές διαταραχές. Ο 20ος αιώνας ξεκίνησε έχοντας ο Freud αποκρημίζει την αρχική του υπόθεση ότι οι περισσότεροι από τους υστερικούς ασθενείς του είχαν κακοποιηθεί σεξουαλικά, θεωρώντας ότι αυτές οι εκμυστηρεύσεις εκπροσωπούσαν φαντασιώσεις. Στο τέλος του αιώνα όμως οι επιδημιολογικές μελέτες αποκάλυψαν τον ανησυχητικό βαθμό παιδικής κακοποίησης –παραμέλησης και η πίεση στο να ανταποκριθεί η επιστημονική κοινότητα σ' αυτά τα ευρήματα προήλθε από γυναικεία κινήματα. Η διάγνωση της μετατραυματικής στρεσογόνου διαταραχής το

Ψυχιατρική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα

\*Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: Αργυρώ Παχή  
Λεωφόρος Μεσογείων 152 Αθήνα, ΤΚ:11527  
Τηλέφωνο: 210 7763477, 6945265068,  
Email: psychiatrikisot@yahoo.gr

1980 αφορούσε βετεράνους του Βιετνάμ και όχι κακοποιημένα παιδιά. Όταν πια αναγνωρίστηκαν ως αληθείς οι αναφορές για κακοποίηση, οι επιπτώσεις τους ερμηνεύτηκαν ως συμπτώματα μιας πληθώρας ψυχιατρικών διαταραχών βιολογικής αιτιολογίας και αυτό γιατί η επιστημονική κοινότητα δεν ήταν δεκτική στην κατανόηση των μακρόχρονων συνεπειών του πρώιμου ψυχοτραυματισμού, ιδιαίτερα όταν επιδρούσαν στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο.

### Μορφές και αλληλοσυσχετίσεις πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών

Η μελέτη των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών (Adverse Childhood Experiences -ACE Study) αφορούσε σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που ασχολήθηκε με τη σχέση μεταξύ της παιδικής κακοποίησης και των απώτερων επιπτώσεων στη σωματική και ψυχική υγεία (1). Προέκυψε από την συνεργασία του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων - Centers for Disease Control & Prevention (CDC) και του Τομέα Προληπτικής Ιατρικής του Kaiser Permanente (KP) στο San Diego. Περισσότερα από 17.000 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη και πάνω από 50 επιστημονικά άρθρα και 100 παρουσιάσεις έχουν πραγματοποιηθεί με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης.

Οι 10 μορφές πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών σύμφωνα με την ως άνω μελέτη είναι η παιδική κακοποίηση (συναισθηματική, σωματική, σεξουαλική), η παραμέληση (συναισθηματική, σωματική), η ενδοοικογενειακή βία, οι γονεϊκές ενδοσυζυγικές συγκρούσεις, η κατάχρηση τοξικών ουσιών από την πλευρά των γονιών, η ψυχιατρική διαταραχή των γονιών, η παραβατική συμπεριφορά από μέλη της οικογένειας, η γονεϊκή αποστέρωση (διαζύγιο- θάνατος-απομάκρυνση), η απειλητική για τη ζωή σωματική παιδική ασθένεια και οι ακραίες συνθήκες οικονομικής δυσπραγίας.

Διερευνώντας τις αλληλοσυσχετίσεις μεταξύ των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών μελέτη με τη συμμετοχή 8629 ενηλίκων στην Καλιφόρνια κατέδειξε ότι τα 2/3 των ατόμων ανέφεραν τουλάχιστον μια ψυχοτραυματική εμπειρία από τις δέκα που περιλαμβάνονταν (2). Ο παρατηρούμενος αριθμός ερωτηθέντων με υψηλή βαθμολογία ψυχοτραυματικών εμπειριών ήταν σημαντικά υψηλότερος από τον αναμενόμενο, αν θεωρείτο ότι οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες ήταν ανεξάρτητοι, με τελικό συμπέρασμα την αλληλοσυσχέτιση και συνύπαρξη των ψυχοτραυματικών παραγόντων, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη προκειμένου να καθοριστούν οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες αθροιστικές συνέπειες του ψυχοτραυματισμού στην συμπεριφορά, την συναισθηματική και κοινωνική προσαρμογή και τη σωματική υγεία. Ποσοστά 81%–98% των ατόμων με μια ψυχοτραυματική εμπειρία ανέφεραν και μια επιπρόσθετη και η παρουσία μιας ψυχοτραυματικής εμπειρίας αύξανε σημαντικά την πιθανότητα παρουσίας μιας επιπρόσθετης κατά 2-18 φορές. Επιπλέον, ισχυρές διαβαθμισμένες συσχετίσεις έχουν αναφερθεί μεταξύ πολλών κατηγοριών ψυχοτραυματισμού και προβλημάτων υγείας (κάπνισμα, χρήση τοξικών ουσιών και αλκοόλ, ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, απόπειρες αυτοκαταστροφής κ.α.). Συνεπώς οι ενήλικες που ανέφεραν εμπειρία ενός ψυχοτραυματικού

παράγοντα ήταν πιθανό να έχουν εκτεθεί και σε άλλους, κάτι που πρέπει να ελέγχεται στις ερευνητικές μελέτες αλλά και στον σχεδιασμό προγραμμάτων πρόληψης, και στον καταλογισμό κοινωνικών και νομικών συνεπειών.

### Επιδημιολογικά δεδομένα: Συσχετίσεις ως προς την έναρξη & την έκβαση ψυχιατρικών διαταραχών

Σε μια αναδρομική μελέτη σε δείγμα 9.282 ενηλίκων στις ΗΠΑ (3) μελετήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ 12 αναδρομικώς αναφερομένων πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών που επισυνέβησαν προ της ηλικίας των 18 ετών (3 τύπους γονεϊκής αποστέρωσης: θάνατος, διαζύγιο, άλλης μορφής απομάκρυνση από γονείς- φροντιστές – 4 τύπους μορφής δυσλειτουργίας: ψυχιατρική διαταραχή γονέων, κατάχρηση ουσιών, βία και παραβατικότητα - 3 τύπους κακοποίησης: σωματική και σεξουαλική κακοποίηση και παραμέληση, και άλλων 2 τύπων πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών: την απειλητική για τη ζωή σωματική παιδική ασθένεια και τις ακραίες συνθήκες οικονομικής δυσπραγίας), και της πρώτης εμφάνισης 20 ψυχιατρικών διαταραχών κατά DSM-IV. Το 53.4% του δείγματος ανέφεραν τουλάχιστον μια ψυχοτραυματική εμπειρία. Η συνύπαρξη πολλαπλών ψυχοτραυματικών εμπειριών ήταν το σύνθημα των αναφορών σε ποσοστά που κυμαίνονταν μεταξύ 51.2% σ' αυτούς που ανέφεραν θάνατο γονιού και 95.1% σ' αυτούς που ανέφεραν παραμέληση. Στο πολυπαραγοντικό προγνωστικό μοντέλο που λάμβανε υπ' όψη του μόνο τον αριθμό, όχι το είδος του ψυχοτραυματικού παράγοντα, καταδείχθηκε αύξηση του σχετικού κίνδυνου εμφάνισης ψυχικής διαταραχής ανάλογα με τον αριθμό των ψυχοτραυματικών παραγόντων (από 1,3 για έναν ψυχοτραυματικό παράγοντα σε σύγκριση με κανέναν, μέχρι 3,4 για έξι και 3,2 για επτά και πάνω ψυχοτραυματικούς παράγοντες). Το προγνωστικό μοντέλο που περιελάμβανε τους τύπους και τον αριθμό των ψυχοτραυματικών παραγόντων εξηγούσε καλύτερα τα δεδομένα σε σχέση με την ανάδυση ψυχιατρικών διαταραχών. Οι 4 τύποι γονεϊκής δυσλειτουργίας και οι 3 τύποι κακοποίησης είχαν τις μεγαλύτερες συσχετίσεις και πολλαπλές ψυχοτραυματικές εμπειρίες ενώ είχαν σημαντικές υποαθροιστικές συσχετίσεις αναφορικά με την έναρξη ψυχιατρικών διαταραχών. Οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες εξηγούσαν προγνωστικά το 32,4% όλων των ψυχιατρικών διαταραχών (41,2% των διαταραχών διαγωγής, 32,4% των αγχωδών διαταραχών, 26,2% των διαταραχών διάθεσης και 21% των διαταραχών χρήσης τοξικών ουσιών). Επίσης, οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες εξηγούσαν υψηλότερο ποσοστό των ψυχικών διαταραχών με έναρξη κατά την παιδική ηλικία (44,6%) απ' ότι κατά την εφηβική (32%) και κατά την ενήλικη ζωή (28,6%) [σε ηλικία 20-29] και 25,9% [σε ηλικία ≥30] και αυτή η μείωση οφειλόταν στην μείωση των ποσοστών έναρξης των επαγομένων διαταραχών διάθεσης και λιγότερο των αγχωδών διαταραχών, από την παιδική ηλικία προς την ενήλικη ζωή, ενώ οι διαταραχές χρήσης τοξικών ουσιών παρέμεναν σταθερές στα ποσοστά ως προς την ηλικία έναρξής τους.

Μία παρόμοια εκτεταμένη επιδημιολογική μελέτη σε 51.945 ενήλικες από 21 χώρες (4) ανέφερε ανάλογα συμπεράσματα, με υψηλό επιπολασμό και αλληλεπιδράσεις μεταξύ

των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών. Οι ψυχοτραυματικές εμπειρίες που προέρχονταν από ενδοοικογενειακή - γονεϊκή δυσλειτουργία συσχετιζονταν ισχυρά με επερχόμενες ψυχιατρικές διαταραχές, με τις συνυπάρχουσες ψυχοτραυματικές εμπειρίες να έχουν σημαντικές υποαθροιστικές συσχετίσεις και μικρή ειδικότητα ως προς συγκεκριμένη ψυχιατρική διαταραχή. Συνολικά ποσοστό 29,8% όλων των ψυχιατρικών διαταραχών απ' όλες τις χώρες αποδόθηκε στην ύπαρξη πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών. Παρόμοια ποσοστά πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών αναφέρθηκαν μεταξύ χωρών υψηλού (38,4%), υψηλού μέσου (38,9%) και χαμηλού μέσου (39,1%) εισοδήματος. Ο θάνατος γονιού ήταν ο πιο συχνός ψυχοτραυματικός παράγοντας (11-14,8%), ακολουθούμενος από τη σωματική κακοποίηση (5,3-10,8%), την οικογενειακή βία (4,2-7,8%) και την γονεϊκή ψυχιατρική διαταραχή (5,3-6,7%). Συνήθης ήταν η συνύπαρξη πολλαπλών ψυχοτραυματικών παραγόντων (59,3-66,2%), με μέσο αριθμό για πάνω από 2 παράγοντες 2,5-2,9. Ισχυρά συσχετιζονταν οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες που αντιπροσώπευαν την οικογενειακή δυσλειτουργία (ψυχιατρική διαταραχή γονέων, κατάχρηση ουσιών, παραβατική συμπεριφορά, ενδοοικογενειακή βία, σωματική, σεξουαλική κακοποίηση και παραμέληση). Η εξάλειψη των πρώιμων ψυχοτραυματικών παραγόντων, συμπερασματικά, θα οδηγούσε σε μείωση κατά 22,9% των διαταραχών διάθεσης, 31% των αγχώδων διαταραχών, 41,6% των διαταραχών συμπεριφοράς, και κατά 27,5% των διαταραχών χρήσης τοξικών ουσιών.

Σε μια άλλη επιδημιολογική μελέτη αντιπροσωπευτικού δείγματος 5.692 ενηλίκων των ΗΠΑ (5) διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών αναφορικά με την μακρόχρονη έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών (διάρκεια επεισοδίου, αριθμός υποτροπών) σε αντιδιαστολή με την πρώτη εμφάνισή τους και διαπιστώθηκε ότι τα 2/3 των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών σχετιζονταν με την μακρόχρονη έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών στο διωνυμικό μοντέλο, αλλά οι περισσότερες συσχετίσεις ήταν μη στατιστικά σημαντικές στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, με εξαίρεση τη σωματική και σεξουαλική κακοποίηση, με ασθενείς ORs (1,1-1,2). Επίσης μια ασθενής ποσοτικά εξαρτώμενη συσχέτιση αναδείχθηκε μεταξύ του αριθμού των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών και της μακρόχρονης έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών. Το προγνωστικό μοντέλο που εξηγούσε καλύτερα την μακρόχρονη έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών ήταν ο τύπος της οικογενειακής- γονεϊκής δυσλειτουργίας από τους ψυχοτραυματικούς παράγοντες (δηλ. η γονεϊκή ψυχιατρική διαταραχή, η σωματική και σεξουαλική κακοποίηση και παραμέληση) και όχι ο αριθμός των παραγόντων, ενώ ούτε ο τύπος άλλων ψυχοτραυματικών παραγόντων (εκτός της οικογενειακής - γονεϊκής δυσλειτουργίας) ούτε ο αριθμός τους εξηγούσε την έκβαση. Ο επιμερισμός αναλόγως της ψυχιατρικής διαταραχής υποδείκνυε ότι οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες του τύπου της γονεϊκής δυσλειτουργίας σχετιζονταν με την έκβαση των συναισθηματικών, αγχώδων και των διαταραχών χρήσης τοξικών ουσιών αλλά όχι των διαταραχών διαγωγής. Πιο συγκεκριμένα, οι διαταραχές χρήσης τοξικών ουσιών στους γονείς σχετιζονταν πιο ισχυρά με διαταραχές χρήσης τοξικών ουσιών στους συμμετέχοντες, παρά με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές και η σωματική κακοποίηση σχετιζόταν πιο

ισχυρά με τις συναισθηματικές διαταραχές απ' ό,τι με άλλες διαταραχές. Άλλοι τύποι ψυχοτραυματικών παραγόντων, εκτός της γονεϊκής δυσλειτουργίας, σχετιζονταν με την έκβαση των διαταραχών διαγωγής, αλλά όχι με την έκβαση των συναισθηματικών, αγχώδων και των διαταραχών χρήσης τοξικών ουσιών. Οι σημαντικές συσχετίσεις των ψυχοτραυματικών παραγόντων με την έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών εντοπιζονταν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, ακόμα και στους ηλικιωμένους. Οι επιπτώσεις των ψυχοτραυματικών παραγόντων στην έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών ήταν μεγαλύτερες για τις συναισθηματικές και τις διαταραχές χρήσης τοξικών ουσιών απ' ό,τι για τις αγχώδεις διαταραχές. Συνολικά οι συνέπειες των συνυπαρχουσών ψυχοτραυματικών εμπειριών του τύπου της γονεϊκής δυσλειτουργίας ήταν υποαθροιστικές, υπονοώντας ότι ένας απλός αθροιστικός υπολογισμός κρίνεται ανεπαρκής στο να αποδώσει τις πραγματικές συνέπειες πολλαπλών ψυχοτραυματικών εμπειριών. Σε μοντέλο προσομοίωσης η εξάλειψη όλων των ψυχοτραυματικών παραγόντων επέφερε αύξηση κατά 1,6% (από 8,3 έτη κατά μέσο όρο στα 8,4 έτη) στη μέση χρονική διάρκεια μεταξύ του πιο πρόσφατου επεισοδίου και της συνέντευξης, γεγονός που σημαίνει ότι ενώ οι συσχετίσεις των ψυχοτραυματικών παραγόντων με την έκβαση των ψυχιατρικών διαταραχών είναι στατιστικά σημαντικές, η ουσιαστική κλινική τους σημασία είναι μέτρια. Οι πιο σημαντικές επιπτώσεις με την εξάλειψη όλων των ψυχοτραυματικών παραγόντων καταγράφηκαν για τις συναισθηματικές διαταραχές, (κατά 5% αύξηση στο χρονικό διάστημα από το πιο πρόσφατο επεισόδιο). Συμπερασματικά λόγω των πιο ισχυρών συσχετίσεων των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών με την έναρξη των ψυχιατρικών διαταραχών παρά με την έκβασή τους προτάθηκε η επικέντρωση στην πρωτοβάθμια παρά στην δευτεροβάθμια πρόληψη.

Άλλη επιδημιολογική μελέτη σε δείγμα 6.483 εφήβων [13-17 ετών] στις ΗΠΑ (6) ανέφερε ότι ποσοστό 58,3% εξ' αυτών είχε εκτεθεί σε τουλάχιστον έναν ψυχοτραυματικό παράγοντα, με το 59,7% να αναφέρει έκθεση σε πολλαπλούς ψυχοτραυματικούς παράγοντες. Τα ποσοστά συνύπαρξης πολλαπλών ψυχοτραυματικών παραγόντων κυμαίνονταν μεταξύ 70,9% σε περιπτώσεις διαζυγίου μέχρι 97,9% σε περιπτώσεις παραμέλησης. Ισχυρές συσχετίσεις αναδείχθηκαν μεταξύ πρώιμων ψυχοτραυματικών παραγόντων του τύπου της οικογενειακής δυσλειτουργίας και της έναρξης των ψυχιατρικών διαταραχών. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο που λάμβανε υπ' όψη τον αριθμό και όχι τον τύπο των παραγόντων κατέδειξε αύξηση των συσχετίσεων από 1,8 για έναν παράγοντα σε 4,6 για έξι παράγοντες. Οκτώ τύποι ψυχοτραυματικών παραγόντων σχετιζονταν με την έναρξη διαταραχών συμπεριφοράς και χρήσης τοξικών ουσιών, ενώ έξι με διαταραχές ψυχικής δυσφορίας και φοβικές διαταραχές. Ο τύπος της οικογενειακής δυσλειτουργίας σχετιζόταν με την έναρξη φοβικών διαταραχών, ψυχικής δυσφορίας και διαταραχών χρήσης τοξικών ουσιών και όχι με διαταραχές συμπεριφοράς ενώ οι άλλοι τύποι των ψυχοτραυματικών παραγόντων σχετιζονταν με την έναρξη φοβικών διαταραχών, ψυχικής δυσφορίας και διαταραχών συμπεριφοράς αλλά όχι με διαταραχές χρήσης τοξικών ουσιών. Οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες εξηγούσαν προγνωστικά το 28,2% όλων των ψυχιατρικών διαταραχών, το 15,7% των φοβικών διαταραχών, το 32,2% των διαταραχών ψυχικής δυσφορίας, το 40,7% των διαταρα-

χών συμπεριφοράς και το 34,4% των διαταραχών χρήσης τοξικών ουσιών. Οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες του τύπου της οικογενειακής δυσλειτουργίας ήταν πιο σημαντικοί σε σχέση με άλλους παράγοντες (23,7% έναντι 6,4%). Οι πιο σημαντικοί παράγοντες ήταν η γονεϊκή παραβατικότητα (9,2%) και η γονεϊκή ψυχιατρική ασθένεια (6,8%).

### Κλινικές και ψυχοπαθολογικές επιπτώσεις

Οι συνέπειες του ψυχοτραυματισμού εξαρτώνται από παράγοντες όπως η ηλικία κατά την διάρκεια που επισυμβαίνει το ψυχοτραυματικό γεγονός, η χρονιότητα της επίδρασης της ψυχοτραυματικής εμπειρίας, η ταυτότητα του θύτη, η παρουσία ενός ικανού φροντιστή, η μορφή και η βαρύτητα του ψυχοτραυματισμού, καθώς και οι παρεμβάσεις που διαμεσολαβούν.

Με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό του ψυχοτραυματισμού (μέχρι και πάνω από το 1/3 του γενικού πληθυσμού) αυτός μπορεί να θεωρηθεί καθοριστικός παράγοντας για την γενική και ψυχική υγεία. Ενήλικες με ιστορικό άνω των έξι ψυχοτραυματικών παραγόντων στην παιδική ηλικία είχαν αυξημένη πιθανότητα να καταλήξουν 20 χρόνια νωρίτερα συγκριτικά με αυτούς χωρίς ανάλογο ιστορικό. Η παιδική κακοποίηση και παραμέληση είναι μη ειδικό παράγοντες κινδύνου για ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών. Στην παιδική ηλικία αναφέρονται οι διαταραχές διαγωγής, η ΔΕΠΥ και η εναντιωματική προκλητική διαταραχή. Ισχυρές συσχετίσεις έχουν διαπιστωθεί μεταξύ ψυχοτραυματισμού στην παιδική ηλικία και διαταραχών στη διάθεση και αγχώδων διαταραχών στην ενήλικη ζωή, που περιλαμβάνουν την μονοπολική κατάθλιψη, τη διπολική διαταραχή, τη γενικευμένη αγχώδη και τη διαταραχή πανικού, τις φοβίες και τη μετατραυματική στρεσογόνο διαταραχή. Επιπρόσθετα, πρώιμες ψυχοτραυματικές εμπειρίες συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά σχιζοφρένειας, διαταραχών κοινωνικής λειτουργικότητας, διατροφικών και αποσυνδεδετικών διαταραχών, καθώς και διαταραχών προσωπικότητας. Συσχέτιση μεταξύ της παιδικής κακοποίησης και κατοπινής κατάχρησης τοξικών ουσιών επίσης έχει αναφερθεί, καθώς επίσης και ότι ο ψυχοτραυματισμός κατά την παιδική ηλικία αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο για μελλοντικές απόπειρες αυτοκαταστροφής. Οι Dube και συν. (2001) ανέφεραν διπλάσιο ως πενταπλάσιο κίνδυνο για απόπειρες αυτοκαταστροφής καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ασθενών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης με ιστορικό κακοποίησης κατά την παιδική ηλικία (7).

Ο ψυχοτραυματισμός κατά την παιδική ηλικία επιφέρει επιπτώσεις και στην κλινική πορεία των ψυχιατρικών διαταραχών με αποτυχία ανάρρωσης και μετάπτωση σε χρονιότητα (8). Σε μια 5ετή προοπτική μελέτη μεταξύ ασθενών με μείζονα κατάθλιψη, αυτοί με θετικό ιστορικό ψυχοτραυματισμού ήταν λιγότερο πιθανό να αναρρώσουν σε σχέση με εκείνους χωρίς ιστορικό ψυχοτραυματισμού. Η χρονιότητα των καταθλιπτικών επεισοδίων έχει συνδεθεί με τον ψυχοτραυματισμό κατά την παιδική ηλικία και τόσο η οικογενειακή βία όσο και η σεξουαλική κακοποίηση ήταν προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας ανάρρωσης κατά τη διάρκεια 12μηνιας παρακολούθησης σε ασθενείς με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο (9,10).

Έκθεση σε πολλαπλούς ψυχοτραυματικούς παράγοντες κατά την παιδική ηλικία επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία στην ενήλικη ζωή. Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των τραυματικών εμπειριών τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ενώ αυξημένης βαρύτητας, συχνότητας και διάρκειας κακοποίηση αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης (11,12,13,85).

Η συσχέτιση μεταξύ πρώιμου ψυχοτραυματισμού και ψυχοπαθολογίας υφίσταται ήδη από την παιδική ηλικία. Σε προοπτική μελέτη με 676 παιδιά με μείζονα κατάθλιψη που είχαν υποστεί σοβαρή κακοποίηση- παραμέληση πριν την ηλικία των 11 ετών σε σύγκριση με 520 παιδιά χωρίς κακοποίηση- παραμέληση ο ψυχοτραυματισμός σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα μείζονος κατάθλιψης χωρίς κατά την ενήλικη ζωή, ενώ τα παιδιά με πολλαπλές νωρές κακοποίησης είχαν αυξημένο κίνδυνο για χρόνια κατάθλιψη. Σε σύγκριση με το δείγμα μαρτύρων τα κακοποιημένα παιδιά είχαν πρώιμη έναρξη κατάθλιψης και αυξημένη συννοσηρότητα. Ως προς τις ψυχοπαθολογικές επιπτώσεις, γενικά όσο πιο πρώιμος είναι ο ψυχοτραυματισμός τόσο μεγαλύτερης βαρύτητας είναι οι επιπτώσεις αυτές. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα είναι αυξημένης βαρύτητας όταν η κακοποίηση επέρχεται προ της ηλικίας των 12 ετών (14,15).

Επίσης η πρώιμη γονεϊκή αποστέρηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κατάθλιψης και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών (16). Σε μια μελέτη συνέκριναν τα ποσοστά πρώιμης γονεϊκής αποστέρησης πριν την ηλικία των 17 ετών σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, διπολική διαταραχή και σχιζοφρένεια σε σχέση με ομάδα ελέγχου υγιών μαρτύρων και συμπέραναν ότι η απώλεια γονιού κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής και οι επιπτώσεις λόγω μόνιμου αποχωρισμού ήταν πιο σοβαρές σε σύγκριση με αυτές που προκλήθηκαν από θάνατο, καθώς επίσης αν ο αποχωρισμός συνέβη προ της ηλικίας των 9 ετών (17). Επίσης, η πρώιμη γονεϊκή αποστέρηση σχετιζόταν με αυξημένα ποσοστά διπολικής διαταραχής (18).

Διαταραχές κοινωνικής λειτουργικότητας έχουν ταυτοποιηθεί ως συνέπειες κακοποίησης, όπως ανασφαλής πρόσδεση, αποφυγή κοινωνικών σχέσεων και ελλείμματα σε κοινωνικό – διαπροσωπικό επίπεδο, καθώς επίσης και δυσκολίες στην συναισθηματική και συγκινησιακή αυτορρύθμιση. Μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς που έχουν υποστεί κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία είναι πιο πιθανό να νοσηλευτούν σε ψυχιατρικές κλινικές νωρίτερα, για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα και συχνότερα, να λάβουν ενισχυμένα φαρμακοθεραπεία, να εκδηλώσουν παρααυτοκτονικότητα και να έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα συμπτωμάτων (19). Οι Alvarez και συν εξέτασαν 102 ασθενείς με σχιζοφρένεια, διπολική και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και ανέφεραν ότι το 47.5% εξ' αυτών που είχαν υποστεί κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία είχαν διπλάσια πιθανότητα νοσηλειών, ενώ οι ασθενείς με σεξουαλική κακοποίηση είχαν διπλάσια πιθανότητα αποπειρών αυτοκτονίας (20). Σε ψυχολογικό επίπεδο οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί σε μηχανισμούς που μπορεί να διαμεσολαβούν μεταξύ πρώιμου ψυχοτραυματισμού και μελλοντικών ψυχιατρικών προβλημάτων, που περιλαμβάνουν διαδικασίες πρόσδεσης, αποσυν-

δεδειγμένα φαινόμενα, ψυχοδυναμικές άμυνες και μηχανισμούς διαχείρισης των δυσκολιών, καθώς και ελλείμματα κοινωνικής υποστήριξης και επαναθυματοποίηση (21).

Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή αναφέρονται ως πιο ευπαθείς στις επιπτώσεις του ψυχοτραυματισμού, με 30-50% εξ' αυτών να αναφέρουν ψυχοτραυματισμό κατά την παιδική ηλικία, συνήθως συναισθηματική κακοποίηση, που επιφέρει συχνές υποτροπές, σε συνδυασμό με χαμηλότερο επίπεδο λειτουργικότητας και κακή συμμόρφωση στη θεραπεία. Οι διπολικοί ασθενείς με αναφορές για σωματική ή σεξουαλική κακοποίηση συνήθως εμφανίζουν μεγαλύτερης βαρύτητας μανιακά επεισόδια, με πρώιμη έναρξη, αυξημένη συννοσηρότητα, και μεγαλύτερες πιθανότητες αυτοκτονικής συμπεριφοράς (22). Αυτά τα άτομα εμφανίζουν δυσκολίες στις διαπροσωπικές σχέσεις τείνουν να είναι πιο απομονωμένα, πιο ανθεκτικά στη θεραπεία και με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπών (23).

Οι ασθενείς με οριακή διαταραχή προσωπικότητας επίσης αναφέρουν πολύ αυξημένα ποσοστά παιδικού ψυχοτραυματισμού σε σύγκριση με ασθενείς διαγνωσμένους με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (24). Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μετατραυματική στρεσογόνος διαταραχή στους ενήλικες διαμεσολαβεί μεταξύ της παιδικής κακοποίησης και της εμφάνισης ενός ευρέως φάσματος ψυχοπαθολογικών διαταραχών (25,26). Ποσοστό 25% των ατόμων που βιώνουν ψυχοτραυματισμό εμφανίζουν μετατραυματική στρεσογόνο διαταραχή και η παρουσία ψυχιατρικής διαταραχής αυξάνει την πιθανότητα της μετατραυματικής στρεσογόνου διαταραχής αλλά και την πιθανότητα έκθεσης σε ψυχοτραυματισμό (27, 28).

Ποσοτικά εξαρτώμενο αποτέλεσμα ως προς τις συνέπειες του ψυχοτραυματισμού έχει αναφερθεί για την σχιζοφρένεια και την μετατραυματική στρεσογόνο διαταραχή. Μελέτες που συγκρίνουν τις συνέπειες του ψυχοτραυματισμού μεταξύ των διαφόρων ψυχιατρικών διαταραχών περιγράφουν ειδικές συσχετίσεις αναλόγως της ψυχιατρικής διαταραχής αλλά, επίσης, και συσχετίσεις μεταξύ κακοποίησης και ειδικών συμπτωμάτων όπως ψευδαισθήσεων που απαντούν σ' ένα ευρύ φάσμα διαγνωστικών κατηγοριών (86). Μελέτες που συγκρίνουν ενήλικες ψυχιατρικούς ασθενείς με φυσιολογικούς μάρτυρες υποστηρίζουν ότι στους πρώτους επικρατούν οι πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες κατά την παιδική ηλικία, πριν την έναρξη της εφηβείας, όχι όμως κατά την ενήλικη ζωή. Παρόλο που τέτοιου είδους συσχετίσεις δεν είναι αιτιολογικές, το γεγονός ότι η γενετική συνιστώσα στις ψυχιατρικές διαταραχές φτάνει να ευθύνεται μέχρι και 50%, σημαίνει ότι και άλλοι παράγοντες εμπλέκονται, μεταξύ των οποίων πιθανόν και πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες, με ή χωρίς την εμπλοκή άλλων τρίτων μεσολαβητικών παραγόντων. Πιθανολογείται ότι οι πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες αλληλεπιδρούν με ειδικούς για κάθε ψυχιατρική διαταραχή προδιαθεσικούς παράγοντες, αθροιστικά με γενετικούς παράγοντες ή περιοριστικά στην περίπτωση παρουσίας κατάλληλων μηχανισμών διαχείρισης (29,30).

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι τα άτομα που έχουν υποστεί πρώιμο ψυχοτραυματισμό εμφανίζουν πολλαπλές ψυχιατρικές διαταραχές (συννοσηρότητα). Ο όρος «διαταραχές του φάσματος του ψυχοτραυματισμού» («trauma spectrum disorders»), χρησιμοποιείται προκειμένου να περιγράψει αυτές τις καταστάσεις (31) που πηγάζουν από τις μό-

νιμες νευροαναπτυξιακές συνέπειες των πρώιμων ψυχοτραυματικών εμπειριών.

Ακόμη, μια μελέτη κατέδειξε την διαβαθμισμένη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ψυχοτραυματικών εμπειριών και των αγχωδών και συναισθηματικών συμπτωμάτων, καθώς και της παρουσίας ψευδαισθήσεων και επιθετικής συμπεριφοράς. Ισχυρή συσχέτιση αναδείχθηκε μεταξύ πρώιμου ψυχοτραυματισμού και μελλοντικής χρήσης - κατάχρησης τοξικών ουσιών και αλκοόλ. Επίσης, σημαντικές ήταν οι επιπτώσεις στην σωματική υγεία (αυξημένος αριθμός ψυχοτραυματικών εμπειριών οδηγούσε σε αυξημένη πιθανότητα παχυσαρκίας αλλά και πολλαπλά προβλήματα σωματικής υγείας - υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, μεταβολικές διαταραχές, άσθμα, λοιμώξεις κ.α.). Η διαβάθμιση της συσχέτισης μεταξύ του αριθμού των στρεσογόνων εμπειριών και των διαφόρων ψυχοπαθολογικών και σωματικών νοσημάτων, αλλά και του αριθμού των συννοσηρών καταστάσεων, παραλληλίζεται με τις αθροιστικές συνέπειες έκθεσης στο στρες που επιφέρουν δομικές και λειτουργικές μεταβολές στο αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (32).

## Πρώιμος ψυχοτραυματισμός και ψύχωση

### I. Επιδημιολογικές μελέτες

Τα ερευνητικά δεδομένα των τελευταίων ετών συνηγορούν στην ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ πρώιμου ψυχοτραυματισμού και ψύχωσης. Σε ανασκόπηση του 2009 (33) αναδείχθηκαν 11 μελέτες όπου γινόταν αναφορά στην σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κακοποίησης κατά την παιδική ηλικία και της εμφάνισης ψύχωσης. Σε 9 από τις 11 μελέτες έγινε λόγος για ποσοτικά εξαρτώμενη συσχέτιση. Σε μια προοπτική μελέτη στις Κάτω Χώρες (34) αναφέρθηκε ότι τα άτομα που είχαν υποστεί κακοποίηση στην παιδική ηλικία είχαν 9πλάσια πιθανότητα εμφάνισης ψύχωσης σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν υποστεί κακοποίηση (με OR=2 για ήπιας μορφής κακοποίηση και OR=48.4 για σοβαρή κακοποίηση). Επίσης γινόταν αναφορά στην σχέση μεταξύ της παιδικής κακοποίησης και του περιεχομένου των ψευδαισθήσεων και των παραληρητικών ιδεών, ενώ η μελέτη επικύρωσε την αξιοπιστία των εκμυστηρεύσεων των σχιζοφρενών ασθενών σχετικά με την κακοποίηση που είχαν υποστεί. Άλλη ανασκόπηση καταλήγει ότι υπάρχουν πλέον αποδείξεις για τη συσχέτιση μεταξύ παιδικής σεξουαλικής κακοποίησης και ψύχωσης και αυτή η συσχέτιση είναι ισχυρή, πιθανά ισχυρότερη σε σύγκριση με τη συσχέτιση για άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Υποστηρίζεται ότι η παιδική σεξουαλική κακοποίηση φαίνεται να έχει ειδική επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων, ενώ δυσκολίες στις κοινωνικές σχέσεις και χρόνια θυματοποίηση (σχολικός εκφοβισμός) αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης παρανοϊκών παραληρητικών ιδεών.

Αιτιοπαθογενετικά, προσεγγίζοντας το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο, έχει προταθεί το τραυματογόνο νευροαναπτυξιακό μοντέλο (35), σύμφωνα με το οποίο οι δομικές και βιοχημικές μεταβολές που διαπιστώνονται σε εγκεφάλους σχιζοφρενών ασθενών ανευρίσκονται και σε εγκεφάλους παιδιών που έχουν υποστεί κακοποίηση. Ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές και ιστορικό ψυχοτραυματισμού εμφάνιζαν περι-

σότερα αποσυνδεδετικά συμπτώματα σε σύγκριση με ψυχωτικούς χωρίς ιστορικό ψυχοτραυματισμού ενώ η έκθεση σε πολλαπλά ψυχοτραυματικά ερεθίσματα, σε αντίθεση με τον μονήρη ψυχοτραυματισμό, αύξανε την πιθανότητα εμφάνισης ψυχωτικής διαταραχής.

Σε μια προοπτική μελέτη που ερευνούσε την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ ψυχοτραυματισμού και ψύχωσης, σε δείγμα 1.112 εφήβων ηλικίας 13-16 ετών, καταδείχθηκε μια σχέση διπλής κατεύθυνσης με τον ψυχοτραυματισμό να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ψυχωτικών εμπειριών και αντίστροφα. Όταν όμως περιορίστηκε αυστηρά η έρευνα σε ψυχωτικά συμπτώματα που επισυνέβησαν μετά την έκθεση στις τραυματικές εμπειρίες, βρέθηκε ότι ο ψυχοτραυματισμός ήταν ισχυρός προβλεπτικός παράγων εμφάνισης νέων περιστατικών με ψυχωτικά συμπτώματα. Επίσης, διαπιστώθηκε μια ποσοτικά εξαρτώμενη σχέση μεταξύ της βαρύτητας του ψυχοτραυματισμού και του κινδύνου εμφάνισης ψυχωτικών συμπτωμάτων, καθώς και το ότι η διακοπή του ψυχοτραυματισμού προέβλεπε ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων (36).

Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 41 εργασιών, που περιελάμβανε προοπτικές, συγχρονικές και μελέτες ασθενών – μαρτύρων, καταδείχθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ πρώιμου ψυχοτραυματισμού και ψύχωσης, με συνολικό OR = 2,78. Στις μελέτες ασθενών – μαρτύρων υποστηρίχθηκε ότι οι ψυχωτικοί ασθενείς ήταν 2,72 φορές πιο πιθανό να έχουν εκτεθεί σε ψυχοτραυματισμό σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι συγχρονικές μελέτες κατέδειξαν OR = 2,99 και οι προοπτικές OR = 2,75. Συγκενρωτικά, το ποσοστό πληθυσμού σε κίνδυνο (estimated population attributable risk) ανήλθε στο 33% (16%–47%). Αυτό σημαίνει ότι ο ψυχοτραυματισμός αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης ενώ αν απουσίαζαν οι ψυχοτραυματικοί παράγοντες (υπό την προϋπόθεση, πάντα, της αιτιολογικής σχέσης) ο αριθμός των ψυχωτικών ασθενών θα ελαττωνόταν κατά 33% (33). Ακόμα, σύμφωνα με την μετανάλυση, όλοι οι τύποι ψυχοτραυματισμού σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης, χωρίς κάποιος τύπος να είναι ισχυρότερος προδιαθεσικά. Υποστηρίζεται ότι άλλες μεταβλητές μπορεί να σχετίζονται πιο ισχυρά, όπως η ηλικία έκθεσης στον ψυχοτραυματισμό και η έκθεση σε πολλαπλά τραύματα. Φαίνεται, ωστόσο, ότι και ο τύπος ψυχοτραυματισμού επιδρά στη διαμόρφωση συγκεκριμένων ψυχωτικών συμπτωμάτων. Οι μελέτες που περιελήφθησαν στην μετανάλυση έλαβαν υπ' όψη τους συγχυτικούς παράγοντες (ψυχιατρική συνοσηρότητα, εθνικότητα, εκπαίδευση, δείκτη νοημοσύνης, χρήση κάναβης και άλλων τοξικών ουσιών, γενετική προδιάθεση, αστικοποίηση).

## II. Αιτιοπαθογένεια της ψύχωσης αναφορικά με τον ψυχοτραυματισμό

Μια πρόσφατη ευρεία γονιδιωματική μελέτη (37) που εξέτασε τις μεθυλίωσεις του γονιδιώματος ως αποτέλεσμα ψυχοτραυματισμού, κατέδειξε διαφοροποιήσεις στη μεθυλίωση περιοχών εκκίνησης μεταγραφής στο γονιδίωμα σε άτομα που είχαν υποστεί ψυχοτραυματισμό συγκριτικά με άλλα που δεν είχαν. Οι επιπτώσεις αφορούσαν περισσότερο γονίδια που εμπλέκονται στην κυτταρική / νευρωνική πλαστι-

κότητα και, κατ' επέκταση, ενοχοποιούνταν για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών.

Άλλη μελέτη έχει αναδείξει μεσολαβητικούς βιολογικούς παράγοντες στη σχέση μεταξύ ψυχοτραυματισμού και ψυχωσκόμορφων συμπτωμάτων (38) και υποστήριξε ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα σχετίζονταν με την αλληλεπίδραση του ψυχοτραυματισμού και του πολυμορφισμού Val66Met του BDNF. Οι φορείς του Met πολυμορφισμού ανέφεραν περισσότερα παραγωγικά συμπτώματα όταν είχαν εκτεθεί σε κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία, απ' ότι οι φορείς του Val/Val, υποδεικνύοντας μια αλληλεπίδραση γονιδίων - περιβάλλοντος ως μερικώς υπεύθυνη για την διαφοροποίηση της απάντησης στον ψυχοτραυματισμό.

Ψυχολογικές θεωρίες υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία οδηγούν στην διαμόρφωση αρνητικών γνωσιακών σχημάτων εαυτού και κόσμου που έχουν ως αποτέλεσμα την αίσθηση της αδυναμίας και της ευαλωτότητας εαυτού και στην αξιολόγηση των ουδέτερων ερεθισμάτων ως αρνητικών και του κόσμου ως επικίνδυνου, κάτι που ευνοεί τους εξωγενείς αιτιοπροσδιορισμούς που μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε παρερμηνείες και παρανοϊκές παραληρητικές ιδέες. Με αυτή την έννοια, σύγχρονες θεωρίες για τις βιολογικές συνέπειες του πρώιμου ψυχοτραυματισμού προσδίδουν επιπλέον αξιοπιστία στην ύπαρξη μιας διαρκούς ψυχολογικής ευαλωτότητας (39-41). Όταν επιμένει η έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες, η επαγόμενη από στρεσογόνα ερεθίσματα απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών γίνεται χρόνια και οδηγεί σε μόνιμες μεταβολές στη λειτουργία του ΥΥΕ άξονα (42), που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος (αύξηση απελευθέρωσης ντοπαμίνης και αυξημένες συγκεντρώσεις ντοπαμινεργικών υποδοχέων), που θεωρείται καθοριστικό για την απόδοση σημασίας στα στρεσογόνα ερεθίσματα και επομένως ευοδώνει τα παραγωγικά ψυχωτικά συμπτώματα.

## Νευροβιολογικές επιπτώσεις πρώιμων στρεσογόνων παραγόντων

Ο πρώιμος ψυχοτραυματισμός προγραμματίζει το σύστημα του στρες του οργανισμού ώστε να έχει μια υπερβολική και παρατεταμένη απάντηση σε μελλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα. Η έκθεση του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου στα νευροενδοκρινικά προϊόντα του στρες επιφέρει συνέπειες επιδρώντας στην γονιδιακή έκφραση, τους νευροτροφικούς παράγοντες, την μυελίνωση και στις διαδικασίες νευρογένεσης και συναπτογένεσης. Οι επιπτώσεις του πρώιμου ψυχοτραυματισμού στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο εξαρτώνται από τη χρονική στιγμή που επιδρά ο τραυματικός παράγων, την ευαλωτότητα των εγκεφαλικών περιοχών και από γενετικούς παράγοντες.

Από το 1990 νευροβιολογικές και νευροενδοκρινολογικές μελέτες επισημαίνουν τις επιπτώσεις του χρόνιου στρες στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η πιο αποδεκτή θεωρία για τις μεταβολές στις εγκεφαλικές δομές υποδεικνύει ότι οι πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες παρεμβαίνουν στους μηχανισμούς νευρογένεσης, υπερπαραγωγής συνάψεων, κλαδέματος συνάψεων και υποδοχέων. Τα γλυκοκορτικοειδή που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια του στρες μπορεί να επι-

δράσουν αρνητικά στη νευρωνική πλαστικότητα. Εγκεφαλικές περιοχές με αυξημένες συγκεντρώσεις υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, που χαρακτηρίζονται από παρατεταμένες φάσεις ανάπτυξης μετά τη γέννηση, έχουν μεγαλύτερη ευαλωτότητα σε συνθήκες στρες. Κοινά χαρακτηριστικά εγκεφαλικών περιοχών αυξημένης ευαλωτότητας στο στρες είναι η παρατεταμένη μεταγεννητικά νευροαναπτυξιακή περίοδος, η αυξημένη πυκνότητα υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών και κάποιος βαθμός νευρογένεσης μετά την γέννηση.

Από νευροβιολογικής άποψης, η έκθεση σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες προγραμματίζει τον οργανισμό ώστε να εμφανίζει αυξημένη απαντητικότητα στο στρες, που επιδρά βλαπτικά σε σημαντικές νευροαναπτυξιακές διεργασίες κατά τη διάρκεια ευαίσθητων αναπτυξιακών περιόδων (43). Δομικές και λειτουργικές επιπτώσεις πρώιμων στρεσογόνων παραγόντων έχουν ταυτοποιηθεί, όπως το μειωμένο μέγεθος μεσολοβίου, η υποανάπτυξη του αριστερού νεοφλοιού, διαφοροποιήσεις σε ιππόκαμπο και αμυγδαλή, αυξημένη ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα σε δομές του μεταιχμιακού και μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα του σκώληκα παρεγκεφαλίδας. Αυτή η εναλλακτική νευροβιολογική ανάπτυξη μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών και διαταραχών συμπεριφοράς.

Στον ιππόκαμπο το πρώιμο στρες αναστέλλει την συναπτογένεση αλλά όχι το κλάδεμα των συνάψεων οπότε το τελικό αποτέλεσμα είναι ορισμένου βαθμού έλλειμμα συνάψεων. Αντικρουόμενα, ωστόσο, είναι τα ευρήματα σχετικών μελετών ως προς τις επιπτώσεις της πρώιμης κακοποίησης στον ιππόκαμπο καθώς ορισμένες μελέτες αναφέρουν μειωμένο μέγεθος ιπποκάμπου στους ενήλικες που είχαν υποστεί ψυχοτραυματισμό κατά την παιδική ηλικία, ενώ άλλες μελέτες αποτυγχάνουν να αναδείξουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στο μέγεθος του ιπποκάμπου μεταξύ κακοποιημένων παιδιών και υγιών μαρτύρων. Μεταβολές στην νευροανάπτυξη του ιπποκάμπου μπορεί να οδηγήσουν στην ανάδυση συμπτωμάτων μετατραυματικής στρεσογόνου διαταραχής, με κυρίως αποσυνδεδετικού τύπου συμπτωματολογία παρά με συμπτώματα διαταραχής της λειτουργίας της μνήμης.

Ορισμένες άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει τις μεταβολές στην ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα στις κροταφομεταιχμιακές δομές (με ΗΕΓραφικά ευρήματα) με αυξημένη αυτό- και ετεροκαταστροφική συμπεριφορά. Υποστηρίζεται ότι το πρώιμο στρες επάγει μόνιμες μεταβολές στην δομή των GABA-A συμπλεγμάτων υποδοχέων στην αμυγδαλή, μειώνοντας την πυκνότητα των κεντρικών υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών αλλά και τη συγγένεια, που μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτοειδή δραστηριότητα σε δομές του μεταιχμιακού («limbic irritability»), με συμπτώματα που περιλαμβάνουν παραισθήσεις, παροδικές ψευδαισθήσεις, αυτοματισμούς, αποσυνδεδετικά φαινόμενα (44). Επίσης επάγει αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης και μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης στην αμυγδαλή και στον κερκοφόρο.

Μελέτες αναφέρουν επίσης ότι το πρώιμο στρες επιφέρει μεταβολές στο μέγεθος του μεσολοβίου, εξαρτώμενες από το φύλο και, ειδικότερα, μείωση του μεγέθους των μεσαίων περιοχών του μεσολοβίου, ιδιαίτερα σε αγόρια που είχαν υποστεί σοβαρή κακοποίηση- παραμέληση (45).

Επιπλέον, το πρώιμο στρες επιφέρει διαφοροποιήσεις στην ανάπτυξη των προμετωπιαίων επάγοντας πρώιμη

ωρίμανση αλλά μειωμένες τελικές επιδόσεις. Συγκριτικά, σε μελέτη μεταξύ δεξιόχειρων παιδιών που είχαν υποστεί κακοποίηση και φυσιολογικών μαρτύρων, καταδείχθηκε σημαντική υποανάπτυξη του αριστερού ημισφαιρίου, ενώ το δεξιό ημισφαίριο είχε παρόμοιο βαθμό ανάπτυξης (46). Το πρώιμο στρες επιδρά επίσης στις μονοαμινεργικές νευρομεταβιβαστικές οδούς διαμορφώνοντας την ανάπτυξή τους με διαφορετικό τρόπο μεταξύ του δεξιού και αριστερού ημισφαιρίου. Επίσης πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες οδηγούν σε μείωση στην έκφραση των α2 νοραδρενεργικών υποδοχέων στον υπομέλανα τόπο, άρα και σε απώλεια της ανάδρομης αναστολής της επαγόμενης από το στρες νοραδρενεργικής δραστηριότητας, καθώς και σε μεταβολές στις σεροτονινεργικές και GABAεργικές νευρομεταβιβαστικές οδούς. Σε συνδυασμό με τις διαφορετικές ανά φύλο (47) ορμονικές επιδράσεις κατά την νευροανάπτυξη, διαφοροποιούνται και οι επιπτώσεις του παιδικού ψυχοτραυματισμού (τα ιστορόνα στις γυναίκες έχουν επιληπτογόνο δράση σε δομές του μεταιχμιακού, ιδιαίτερα αν αυτές είναι ήδη ευαισθητοποιημένες, η προγεστερόνη μειώνει την επιληπτογόνο δράση, αλλά μπορεί να επάγει κατάθλιψη και η τεστοστερόνη στους άνδρες έχει αντιεπιληπτική δράση μέσω ανταγωνισμού των NMDA υποδοχέων). Ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι η έκθεση σε αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών προγεννητικά σχετίζεται με χαμηλό βάρος νεογνών κατά τη γέννηση και επάγει μια μόνιμη αύξηση στα επίπεδα των κορτικοστεροειδών, γεγονός που συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Μετά τη γέννηση η κακοποίηση-παραμέληση εκκλύει μια ακολουθία αντιδράσεων στο στρες που προδιαθέτει τον εγκέφαλο να αναπτυχθεί προς μια εναλλακτική οδό επιβίωσης, σχετιζόμενη με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης σοβαρών ιατρικών και ψυχιατρικών διαταραχών (48).

Ο συνδυασμός γενετικών επιδράσεων, πρώιμου ψυχοτραυματισμού και συνεχιζόμενου στρες τελικά καθορίζει την απαντητικότητα των υπεύθυνων για το στρες νευρωνικών κυκλωμάτων καθώς και την ευαλωτότητα για την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών. Πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες προκαλούν μακρόχρονες επιπτώσεις με μόνιμη ευαισθητοποίηση των υπεύθυνων για το στρες νευρωνικών κυκλωμάτων, με αυξημένη απαντητικότητα στο στρες, μειωμένη έκφραση υποδοχέων κορτιζόλης στον ιππόκαμπο και αυξημένη έκφραση της ορμόνης της απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης στον υποθάλαμο, οδηγώντας σε μακρόχρονη δυσλειτουργία του άξονα. Γυναίκες που είχαν υποστεί πρώιμη κακοποίηση, με και χωρίς κατάθλιψη, είχαν σημαντικά υψηλότερη απάντηση ACTH σε στρεσογόνα ερεθίσματα, σε σύγκριση με καταθλιπτικές γυναίκες χωρίς πρώιμη κακοποίηση και με υγιείς μάρτυρες (42). Η κατάθλιψη με ιστορικό πρώιμου ψυχοτραυματισμού αντιπροσωπεύει έναν διακριτό ενδοφαινότυπο (49). Επίσης, στη δοκιμασία δεξαμεθαζόνης- CRH σε άτομα με πρώιμο ψυχοτραυματισμό καταδεικνύεται αντίσταση στην δράση των γλυκοκορτικοειδών. Οι Carpenter και συν (50) υποστήριξαν ότι το ιστορικό πρώιμου ψυχοτραυματισμού, ιδιαίτερα σωματικής κακοποίησης πριν την ηλικία των 6 ετών, είναι προγνωστικός παράγοντας αυξημένων συγκεντρώσεων εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης-CRH στο ENY, περισσότερο από την κατάθλιψη, ενώ πρόσφατα, οι Heim, Young, et al (2009) περιέγραψαν μειωμένες συγκεντρώσεις ωκυτοκίνης στο ENY σε

άτομα που εκτέθηκαν σε πολλαπλή κακοποίηση, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση αγχώδους συμπτωματολογίας αλλά και μειωμένης ικανότητας για σύναψη στενών διαπροσωπικών σχέσεων (51). Δυσλειτουργία σε δομές του μεταιχμιακού, του ιππόκαμπου, της αμυγδαλής και του μέσου προμετωπιαίου φλοιού επάγει αγχώδη συμπτωματολογία και διαταραχές στη ρύθμιση του συναισθήματος.

### Ευαίσθητες νευροαναπτυξιακά περίοδοι

Οι πρώιμοι στρεσογόνοι παράγοντες αφορούν σε έκθεση σε ένα ή πολλαπλά συμβάντα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας που υπερβαίνουν τις ικανότητες διαχείρισης των δυσκολιών και οδηγούν σε παρατεταμένες καταστάσεις στρες. Υψηλά ή μόνιμα αυξημένα επίπεδα στρες μπορεί να παραβλάψουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και να επιδράσουν στην ψυχική και σωματική υγεία. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ο ψυχοτραυματισμός κατά την παιδική ηλικία εξηγεί περίπου το 32% των ψυχιατρικών διαταραχών ενηλίκων και το 44% των ψυχιατρικών διαταραχών με έναρξη στην παιδική ηλικία.

Η ακολουθία των πρώιμων στρεσογόνων παραγόντων εξαρτάται από τον τύπο του ψυχοτραυματισμού, τον αριθμό των ψυχοτραυματικών παραγόντων και ιδιαίτερα την ηλικία που επισυνέβη ο ψυχοτραυματισμός. Για παράδειγμα, ενήλικες που κακοποιήθηκαν σεξουαλικά στην παιδική ηλικία μετά την ηλικία των 12 ετών ήταν 10 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρά συμπτώματα μετατραυματικής στρεσογόνου διαταραχής σε σχέση με άτομα που υπέστησαν κακοποίηση προ της ηλικίας των 12 ετών (14). Μελέτες αναφορικά με τις ευαίσθητες νευροαναπτυξιακά περιόδους (44) δίνουν έμφαση στη χρονική στιγμή που επισυμβαίνει ο ψυχοτραυματισμός ο οποίος επιδρά συγκυριακά στις ταχέως αναπτυσσόμενες περιοχές του εγκεφάλου. Έτσι η σεξουαλική κακοποίηση στις ηλικίες των 3-5 και 11-13 ετών σχετιζόταν με μικρότερο μέγεθος ιππόκαμπου. Όταν η κακοποίηση επισυνέβαινε σε ηλικίες 9-10 και 14-16 ετών, η δυσλειτουργία αφορούσε το μεσολόβιο και τους προμετωπιαίους αντίστοιχα (52). Συμπερασματικά υποστηρίχθηκε ότι οι εγκεφαλικές περιοχές που υφίσταντο εκτεταμένη νευροανάπτυξη μετά τη γέννηση ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητες στις μακρόχρονες επιδράσεις του στρες.

### Επιπτώσεις των πρώιμων στρεσογόνων παραγόντων στην γνωσιακή και συναισθηματική λειτουργία

Χαμηλότερη γενική νοημοσύνη, χαμηλότερες ακαδημαϊκές επιδόσεις και αυξημένες ανάγκες για εξατομικευμένα εκπαιδευτικά προγράμματα αναφέρθηκαν σε παιδιά που είχαν εμπειρία πρώιμων στρεσογόνων παραγόντων (πρώιμο ιδρυματισμό, παραμέληση ή μορφές κακοποίησης). Μικρότερο μέγεθος εγκεφάλου, μειωμένη ολοκλήρωση των ημισφαιρίων και μικρότερο μέγεθος μεσολοβίου είναι μερικοί νευρωνικοί συσχετισμοί της γενικευμένης έκπτωσης γνωσιακών λειτουργιών που επάγονται από πρώιμους στρεσογό-

νους παράγοντες.

Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, τα παιδιά που είχαν υποστεί παραμέληση είχαν χαμηλότερο νοητικό πηλίκο σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν είχαν. Επίσης, σημαντικές διαφορές βρέθηκαν σε ένα φάσμα γνωσιακών λειτουργιών (λεξιλόγιο, μνήμη, μάθηση, προσοχή και εκτελεστικές λειτουργίες) (53). Η μεγαλύτερη βαρύτητα κακοποίησης συνδεόταν με χαμηλότερο νοητικό πηλίκο. Πρώιμης έναρξη και μεγαλύτερης διάρκειας κακοποίηση συνδεόταν με μειωμένο μέγεθος εγκεφάλου, καθώς διαπιστώνονταν συσχέτιση μεταξύ της φαιάς ουσίας και του νοητικού πηλίκου. Σε περιπτώσεις πρώιμου ιδρυματισμού διαπιστώθηκαν διαταραχές στην ψυχοκινητική ανάπτυξη μαζί με την έκπτωση γνωστικών λειτουργιών ενώ ο συνολικός χρόνος παραμονής στο ίδρυμα σχετίστηκε με το βαθμό γνωσιακής έκπτωσης. Η παρατεταμένη χρονικά ανάπτυξη της φαιάς ουσίας στις συνειρμικές περιοχές (οπισθοπλάγιου, προμετωπιαίου και άνω κροταφικής έλικας) ενέχει αυξημένο κίνδυνο για πιθανές βλάβες που συμβάλουν στα γνωστικά ελλείμματα.

Γνωσιακά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες έχουν συχνά διαπιστωθεί σε άτομα που έχουν υποστεί έκθεση σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες (54,55). Μελέτες αναφέρουν μειωμένη δυνατότητα αναστολής της αυθόρμητης απάντησης σε άτομα με ιστορικό έκθεσης σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες, καθώς και σε γυναίκες φοιτήτριες με ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης. Αναφέρεται ότι ακόμα και σε άτομα με υψηλό επίπεδο λειτουργικότητας τα υπεύθυνα μετωποραβδωτά κυκλώματα μπορεί να επηρεαστούν από την έκθεση σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες. Επίσης, ελλείμματα σχεδιασμού σε παιδιά που έχουν υποστεί πρώιμο ιδρυματισμό έχουν σχετισθεί με μικρότερο μέγεθος παρεγκεφαλίδας που, επίσης λόγω του παρατεταμένου χρόνου νευροανάπτυξης, θεωρείται πιο ευάλωτη στις επιπτώσεις έκθεσης σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν διαπιστώσει ορισμένου βαθμού δυσλειτουργία στα νευροκυκλώματα ανταμοιβής σε ενήλικες με ιστορικό έκθεσης σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες. Ασθενείς με ιστορικό κακοποίησης, συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες, χαρακτηρίζονταν από μειωμένη ενεργοποίηση δομών των βασικών γαγγλίων αριστερά που σχετίζονται με την προσδοκία ανταμοιβής. Αυτή η μειωμένη ενεργοποίηση αφορούσε το προσδοκητικό σκέλος της ανταμοιβής. Ως συμπέρασμα, μακροχρόνιοι και απρόβλεπτοι στρεσογόνοι παράγοντες οδηγούν στην απευαισθητοποίηση του μεσομεταίχμιακού ντοπαμινεργικού νευροκυκλώματος (μειωμένη φασική ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση) που εμπλέκεται στην επιθυμία - κίνητρα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει τόσο σε συμπεριφορά ανηδονίας, αυξάνοντας την πιθανότητα για διαταραχές της διάθεσης, όσο και σε συμπεριφορές αναζήτησης εμπειριών που μπορεί να οδηγήσουν σε δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές (κατάχρηση ουσιών, παραιοκτονικότητα κ.α.). Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτές οι συμπεριφορές συνιστούν προσπάθειες ανακούφισης από τα δυσφορικά συναισθήματα παρόλη την αρνητική ενίσχυση, δηλαδή έναν φαύλο κύκλο που χαρακτηρίζει τις ζωές των ατόμων που έχουν υποστεί κακοποίηση ενώ, μέσω των δυσπροσαρμοστικών στρατηγικών διαχείρισης που υιοθετούν, λόγω των γνωσιακών και συναισθηματικών τους ελλειμμάτων, αυξάνουν τον κίνδυνο για επαναθυματοποίηση.



Τα παιδιά που έχουν υποστεί κακοποίηση και παραμέληση εμφανίζουν διαταραχές στην αναγνώριση και την ανταπόκριση σε εκφράσεις του προσώπου που υποδηλώνουν αρνητικό συναίσθημα (θυμός). Η αναγνώριση και κατανόηση των συναισθημάτων εξαρτάται από την αμυγδαλή και τις προβολές της σε κροταφοϊνιακές δομές. Αυξημένο μέγεθος αμυγδαλών και υπεραντιδραστικότητα σε αρνητικά ερεθίσματα, που παρατηρούνται στα άτομα που έχουν υποστεί έκθεση σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες, αποτελούν δυνητικά κίνδυνο για εκδήλωση ψυχοπαθολογίας στο μέλλον. Παιδιά που έχουν υποστεί κακοποίηση και έπασχαν από PTSD είχαν μειωμένη φαιά ουσία στην αριστερή άνω κροταφική έλικα (περιοχή υπεύθυνη για τον λόγο και την επικοινωνία), ενώ μια μελέτη ανέφερε μείωση κατά 14% της φαιάς ουσίας στην αριστερή άνω κροταφική έλικα σε ενήλικες με ιστορικό γονεϊκής λεκτικής κακοποίησης. Τα παιδιά που έχουν υποστεί κακοποίηση δείχνουν επιλεκτική προσοχή και έχουν δυσκολία να απεμπλακούν από απειλητικά ερεθίσματα που περιλαμβάνουν εκφράσεις προσώπου και φωνητικές εκφράσεις που υποδηλώνουν θυμό ή φόβο. Στα θετικά συναισθήματα δεν διαπιστώνεται ανάλογη δυσκολία. Ακόμα κι αν τα παιδιά που έχουν εκτεθεί σε πρώιμους στρεσογόνους παράγοντες απομακρυνθούν από το επιβλαβές περιβάλλον τα συναισθηματικά ελλείμματα συνήθως δεν βελτιώνονται και οπλωσδήποτε θεωρούνται πιο ανθεκτικά σε σύγκριση με τα γνωσιακά ελλείμματα. Επίσης, διαπιστώνονται σημαντικές δυσκολίες στην συναισθηματική αυτορρύθμιση που συνιστά ένδειξη για εκδήλωση μελλοντικής ψυχοπαθολογίας.

Ακόμη, σε μια μελέτη διαπιστώθηκε μείωση της φαιάς ουσίας στον οπτικό φλοιό σε άτομα που είχαν υποστεί σεξουαλική κακοποίηση προ της ηλικίας των 12 ετών. Όταν η κακοποίηση ήταν σε ηλικία μεγαλύτερη των 12 ετών η μείωση στην φαιά ουσία αφορούσε στην παρεγκεφαλίδα. Η σωματική κακοποίηση μειώνει την φαιά ουσία στον οπτικό φλοιό και στην ατρακτοειδή έλικα, υπεύθυνη για την αναγνώριση προσώπων. Τέλος, σε μελέτες δεσμιδογραφίας (Diffusion Tensor Imaging), σε υποκείμενα που είχαν υποστεί λεκτική κακοποίηση, διαπιστώθηκε μείωση της λευκής ουσίας, ειδικότερα, στην κάτω ινιομετωπική δεσμίδα αριστερά, στην τοξοειδή δεσμίδα αριστερά και στην ψαλίδα αριστερά (56). Ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης

Παιδιά με προϋπάρχουσα ψυχιατρική διαταραχή είναι πιο πιθανό να υποστούν κακοποίηση και επιπλέον τα άτομα με γενετική ευεπιφορότητα και ιστορικό ψυχοτραυματισμού φαίνεται να εκδηλώνουν νωρίτερα ψυχιατρικές διαταραχές συγκριτικά με άτομα χωρίς γενετική προδιάθεση. Η πιθανότητα εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου σε συνάρτηση με τον αριθμό των ψυχοτραυματικών παραγόντων διαμορφώνεται από τον πολυμορφισμό του μεταφορέα σεροτονίνης (57). Μια επιδημιολογική μελέτη 1.404 διδύμων γυναικών κατέδειξε ότι η κατάθλιψη ενηλίκων εξαρτάται από την γενετική προδιάθεση, τον πρώιμο ψυχοτραυματισμό και τα πρόσφατα στρεσογόνα γεγονότα ζωής. Γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις κατά την παιδική ηλικία προδιαθέτουν στην κατάθλιψη ενηλίκων γυναικών. Όσο πιο σοβαρός είναι ο πρώιμος ψυχοτραυματισμός τόσο πιο ευάλωτη είναι η γυναίκα στις επιπτώσεις των πρόσφατων εκλυτικών στρεσογόνων παραγόντων (58).

Μια άλλη μελέτη ανάδειξε τις προστατευτικές επιδράσεις συγκεκριμένων πολυμορφισμών του CRHR1 (υποδοχέα

της ορμόνης απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης) που καθορίζουν τις επιπτώσεις του πρώιμου ψυχοτραυματισμού ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης (59). Οι Heim, Bradley, και συν (2009) διαπίστωσαν ότι ο CRH-R1 πολυμορφισμός προστατεύει τους άρρενες με ιστορικό πρώιμου ψυχοτραυματισμού από την κατάθλιψη. Επίσης πολυμορφισμός των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών FKBP5, προστατεύει από την εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD ως συνέπεια πρώιμου ψυχοτραυματισμού (60). Αντίθετα, το αλληλόμορφο του γονιδίου του ενζύμου MAOA αυξάνει την ευαλωτότητα για κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία αλλά, ταυτόχρονα, αυξάνει και την πιθανότητα μελλοντικής εκδήλωσης αντικοινωνικής συμπεριφοράς (61). Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στις επιδράσεις γονιδίου - γονιδίου προκειμένου να προσδιορισούν τον κίνδυνο κατάθλιψης μετά από πρώιμο ψυχοτραυματισμό (62). Παιδιά με μετ' αλληλόμορφο του γονότυπου του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και δυο βραχέα αλληλόμορφα του γονότυπου του μεταφορέα σεροτονίνης 5-HTTLPR είχαν την μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης, αλλά η σχετιζόμενη με αυτούς τους δυο γονότυπους ευαλωτότητα αφορούσε μόνο στα κακοποιημένα παιδιά. Η παροχή κοινωνικής υποστήριξης μείωνε περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης (63). Ομοίως, σε άλλη μελέτη τα δυο βραχέα αλληλόμορφα του γονότυπου του μεταφορέα σεροτονίνης 5-HTTLPR αλληλεπιδρούσαν με απλότυπους του γονότυπου του CRHR1 διαμορφώνοντας τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε κακοποιημένα παιδιά (64). Επιγενετικές τροποποιήσεις ως συνέπειες πρώιμου ψυχοτραυματισμού

Το περιβάλλον αλληλεπιδρά με το γονιδίωμα και τροποποιεί την μεταγραφή του.

Αυτές οι διαδικασίες κατά τη διάρκεια της νευροανάπτυξης τροποποιούν τη δομή και λειτουργία των εγκεφαλικών περιοχών και προδιαθέτουν σε ψυχοπαθολογία. Έρευνες αναφέρουν ότι ο πρώιμος ψυχοτραυματισμός επάγει μεταβολές στην γονιδιακή έκφραση μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων που διαφοροποιούν την απαντητικότητα στο στρες, την εγκεφαλική λειτουργία και την συμπεριφορά (65).

Σε νεκροτομικές μελέτες αυτόχειρων με ιστορικό κακοποίησης κατά την παιδική ηλικία διαπιστώθηκε η ύπαρξη επιγενετικών τροποποιήσεων - υπερμεθυλίσεων σε εξειδικευμένη περιοχή εκκίνησης μεταγραφής στον νευροϋποδοχέα γλυκοκορτικοειδών -NR3C1- στον ιππόκαμπο, συγκριτικά με αυτόχειρες ή φυσιολογικούς μάρτυρες χωρίς ιστορικό κακοποίησης. Βρέθηκε μειωμένη δυνατότητα μεταγραφής και σύνδεσης με μεταγραφικούς νευροτροφικούς παραγόντες (NGFI-A), λόγω υπερμεθυλίσεων στην περιοχή εκκίνησης μεταγραφής τους, που επάγει σίγαση του γενετικού τόπου και συνεπώς αυξημένη απάντηση στο στρες. Ως συμπέρασμα, η ποιότητα της παρεχόμενης γονεϊκής φροντίδας επιφέρει επιπτώσεις στην επιγενετική ρύθμιση της έκφρασης των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο και ουσιαστικά τροποποιεί επιγενετικά περιοχές του γονιδιώματος που εμπλέκονται με τη ρύθμιση της ανταπόκρισης στο στρες αυξάνοντας την ευαλωτότητα για την εκδήλωση ψυχοπαθολογίας (66).

Υποστηρίζεται ότι η κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία επάγει μια οργανωμένη απάντηση μεθυλίωσης του DNA σε πολλαπλές ρυθμιστικές περιοχές εκκίνησης μεταγραφής σε όλο το γονιδίωμα. Σε μια πρόσφατη γονιδιωματική μελέτη

ταυτοποίησαν 362 ρυθμιστικές περιοχές εκκίνησης μεταγραφής με διαταραχή στη μεθυλίωση, σε άτομα με ιστορικό κακοποίησης, που κυρίως αφορούσαν γονιδιακές περιοχές που εμπλέκονταν στην νευρωνική πλαστικότητα, ιδιαίτερα σε περιοχές του ιπποκάμπου (37).

## Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Υπολογίζεται ότι περίπου το 1/3 των ατόμων που έχουν υποστεί κακοποίηση δεν εμφανίζουν ψυχιατρικά προβλήματα στην ενήλικη ζωή ενώ η μελέτη των McGloin και Widom υποστήριξε ότι το 48% των ατόμων με ιστορικό κακοποίησης - παραμέλησης κατά την παιδική ηλικία δεν εμφάνισαν ψυχιατρική διαταραχή ως ενήλικες. Ωστόσο, μόνο το 22% του δείγματος πληρούσε τα κριτήρια της ψυχικής ανθεκτικότητας (67). Άλλη μελέτη (68) υποστήριξε ότι η ανθεκτικότητα αυτών των ατόμων σχετιζόταν με την εκτιμώμενη γονεϊκή φροντίδα, τις κοινωνικές σχέσεις με συνομηλικούς, την ποιότητα των σχέσεων με ενήλικους φροντιστές και την προσωπικότητα.

Η παρουσία ικανού και σταθερού φροντιστή είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που διακρίνουν τα κακοποιημένα παιδιά χωρίς μακροπρόθεσμες αναπτυξιακές επιπλοκές, από εκείνα που τελικά ανέπτυξαν. Πληρέστερη γνώση γύρω από τα θέματα «ανθεκτικότητας», που περιλαμβάνουν τη συσχέτιση των γενετικών παραγόντων με τις «ευαίσθητες περιόδους ανάπτυξης» μπορούν να καθοδηγήσουν την πρόληψη αλλά και την θεραπεία. Η έμφαση δίνεται στην πρωτογενή πρόληψη. Πρώιμες παρεμβάσεις που ευοδώνουν την υγιή ψυχική και σωματική ανάπτυξη περιορίζουν τα μελλοντικά προβλήματα, ενώ η θεραπεία των αναδυόμενων από τις πρώιμες ψυχοτραυματικές εμπειρίες προβλημάτων είναι πολύ πιο επίπονη και δαπανηρή με αβέβαια αποτελέσματα. Το παράδειγμα της κοινωνικής υποστήριξης σε παιδιά με πρώιμο ψυχοτραυματισμό υποδηλώνει ότι οι καταστάσεις ψυχολογικής επιβάρυνσης μπορούν να εξομαλυνθούν, χωρίς φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αλλά με συναισθηματική υποστήριξη και ψυχοεκπαίδευση (63).

Όταν όμως εμφανιστούν σοβαρές επιπλοκές (ψυχιατρική διαταραχή), κρίνονται αναγκαίες οι πιο εξειδικευμένες φαρμακοθεραπευτικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Προτείνεται ότι οι ασθενείς που παρουσιάζονται με συμπτώματα σοβαρής κατάθλιψης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας θα πρέπει να διερευνώνται για την πιθανότητα ιστορικού ψυχοτραυματισμού, που απαιτεί πιο εξειδικευμένη αντιμετώπιση, ώστε να επιτευχθεί σταθερή ύφεση των συμπτωμάτων.

Όπως υποστηρίζεται από ορισμένους ερευνητές και κλινικούς, τα άτομα που έχουν υποστεί πρώιμο ψυχοτραυματισμό έχουν διαταραγμένα γνωσιακά σχήματα που αφορούν στην εμπιστοσύνη και στην ασφάλεια. Η θεραπεία σχημάτων (69) που προτείνεται από αυτούς, επιχειρεί να τροποποιήσει τα υφιστάμενα δυσπροσαρμοστικά σχήματα (εμπιστοσύνης, ασφάλειας, ελέγχου, εξάρτησης, εγκατάλειψης, αυτονομίας, αποφυγής).

Σημαντικό για τις προτεινόμενες θεραπείες είναι η αναγνώριση ότι πολύ εύκολα μπορεί να επέλθει επαναβίωση σε ό,τι αφορά στον ψυχοτραυματισμό και, συνεπώς, η χρονική

στιγμή εφαρμογής της ψυχοθεραπείας πρέπει να βασίζεται σε επιστημονική βιβλιογραφία, ορθή κλινική κρίση και ευαισθησία από την πλευρά του κλινικού. Σε περιπτώσεις μεγάλης βαρύτητας ψυχοτραυματισμού συνήθως απαιτείται μακρόχρονη θεραπευτική διαδικασία και πολύ σημαντικό είναι να αναπτύξει ο θεραπευόμενος στρατηγικές καλύτερης συναισθηματικής διαχείρισης.

Μελέτες αναφέρουν ότι πολλές μορφές ψυχοθεραπείας είναι αποτελεσματικές στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ενηλίκων με ιστορικό ψυχοτραυματισμού. Η ομαδική ψυχοθεραπεία έχει προταθεί ως αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων και την βελτίωση της λειτουργικότητας, για ασθενείς που έχουν υποστεί σεξουαλική κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία (70). Ωστόσο, άτομα με μεγαλύτερης βαρύτητας ψυχιατρική διαταραχή και σοβαρότερης μορφής ψυχοτραυματισμού, συνήθως απαιτούν πιο εντατική ατομική και ειδική για την διαταραχή θεραπευτική αντιμετώπιση (71).

Καθώς προτείνονται, κυρίως, γνωσιακά - συμπεριφορικά προσανατολισμένες ψυχοθεραπείες, ο Briere (72) έχει αναπτύξει ένα θεραπευτικό μοντέλο που δίνει μεγαλύτερη έμφαση στις δυσπροσαρμοστικές γνωσιακές διεργασίες και στη μάθηση της συναισθηματικής αυτορρύθμισης και προκρίνει την αναγκαιότητα εξατομικευμένων παρεμβάσεων, στοχευμένων στα συγκεκριμένα προβλήματα και τις βιωματικές εμπειρίες του υποκειμένου.

Η στοχευμένη στα συναισθήματα θεραπεία (Emotion Focused Therapy, EFT) επίσης προτείνεται για ενήλικες με ιστορικό κακοποίησης, που αφορά σε 20 εβδομάδων εξατομικευμένη ψυχοθεραπεία κατά την οποία δίνεται έμφαση στα συναισθήματα και στην επίλυση διαπροσωπικών δυσκολιών του παρελθόντος και του παρόντος (73).

Για τα άτομα που έχουν υποστεί γονεϊκή αποστέρηση, ιδιαίτερα της μητέρας (λόγω παρατεταμένης απομάκρυνσης ή θανάτου) προτείνεται η συμβουλευτική ψυχοθεραπεία πένθους (Family Bereavement Program, FBP), που έχει καλύτερα αποτελέσματα σε μεγαλύτερα παιδιά ή εφήβους (8-16 ετών) με επικέντρωση στην διαχείριση συναισθημάτων και δυσκολιών (74). Το πρόγραμμα περιλαμβάνει χωριστή ομάδα για φροντιστές και παιδιά, με στόχους την βελτίωση της ποιότητας της σχέσης παιδιού - φροντιστή, την μείωση προβλημάτων ψυχικής υγείας του φροντιστή καθώς και την μείωση της πιθανότητας έκθεσης των παιδιών σε επιπλέον αρνητικά ερεθίσματα. Το πρόγραμμα επικεντρώνεται στο να αυξήσει την πεποίθηση των παιδιών ότι οι φροντιστές τους αντιλαμβάνονται τα συναισθήματά τους και να μειώσει την ανάγκη των παιδιών να αναστείλουν την αρνητική έκφραση των συναισθημάτων που συνδέονται με το πένθος. Οι Craighead και Nemeroff (2005) υποστηρίζουν ότι οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις είναι πιο αποτελεσματικές όταν εξατομικεύονται και απευθύνονται ειδικά στην διαταραχή που εμφανίζεται, αλλά και όταν το άτομο αναζητά θεραπεία για την ψυχική δυσφορία που προκαλείται από τον ψυχοτραυματισμό (75). Καλύτερα αποτελέσματα έχουν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που ταυτόχρονα απευθύνονται στις συμπεριφορικές, συναισθηματικές, γνωσιακές και νευροβιολογικές συνιστώσες των αναδυόμενων διαταραχών (76).

Ως προς βιολογικές παρεμβάσεις έχουν προταθεί ανταγωνιστές των CRH υποδοχέων προκειμένου να μειώσουν την απάντηση στο στρες και να βελτιώσουν την ανταπόκριση στις συναισθηματικές και αγχώδεις διαταραχές (77) με αντι-

κρουόμενα, ωστόσο, αποτελέσματα. Κάποιες παρεμβάσεις στο γονιδίωμα, προκειμένου να προληφθούν ή να αντιστραφούν οι επιγενετικές τροποποιήσεις απότοκες πρώιμου ψυχοτραυματισμού, παραμένουν σε πειραματικό στάδιο.

Η θεραπευτική ανταπόκριση σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη που αντιμετωπίστηκαν με CBT σχετιζόταν με μεταβολικές αλλαγές (αυξημένο μεταβολισμό στον ιππόκαμπο και στην ραχιαία περιοχή της έλικας του προσαγωγίου και μειωμένο μεταβολισμό στο ραχιαίο, κοιλιακό και μέσο προμετωπιαίο φλοιό) (78), ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση και ανταπόκριση με SSRIs επέφερε διαφορετικά αποτελέσματα ως προς τον μεταβολισμό σε εγκεφαλικές περιοχές.

Ως προς την επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής που πρέπει να ακολουθηθεί για κάθε ασθενή, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Στην κατάθλιψη, η παρουσία ή η απουσία ιστορικού ψυχοτραυματισμού είναι προγνωστικός δείκτης που πρέπει να καθοδηγεί τις θεραπευτικές επιλογές (49, 79) προς την κατεύθυνση συνδυασμού φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας (80). Όταν οι ασθενείς πάσχουν από χρόνια κατάθλιψη και έχουν ιστορικό πρώιμου ψυχοτραυματισμού η ψυχοθεραπεία επιφέρει σημαντική βελτίωση με ή χωρίς φαρμακοθεραπεία, ενώ οι καταθλιπτικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό πρώιμου ψυχοτραυματισμού ωφελούνται περισσότερο από την φαρμακοθεραπεία (81).

## Συμπέρασμα

Οι πρώιμες ψυχοτραυματικές εμπειρίες κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών μεταλλάσσονται από ψυχοκοινωνικά προβλήματα σε βιολογικά νοσήματα και καθορίζουν την υγεία και την ποιότητα ζωής των ατόμων. Σύμφωνα με ερευνητικές και κλινικές μελέτες ο πρώιμος ψυχοτραυματισμός οδηγεί σε νευροβιολογική ευαισθητοποίηση στο στρες κατά την ενήλικη ζωή. Αυτές οι νευροβιολογικές συνέπειες συμβάλουν στην ανάπτυξη ψυχιατρικής και εν γένει ιατρικής νοσηρότητας (82).

Τα πεδία έρευνας περιλαμβάνουν τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων- περιβάλλοντος που μετριάζουν τις συνέπειες του πρώιμου ψυχοτραυματισμού, όπως επίσης και την ταυτοποίηση των ευαίσθητων περιόδων για αυτές τις επιπτώσεις, τις επιγενετικές διαδικασίες, αλλά και την πρόληψη ή αντιστροφή των παθολογικών συνεπειών του πρώιμου ψυχοτραυματισμού.

Μένει να αποδειχθεί το κατά πόσο οι πρώιμες ψυχοτραυματικές εμπειρίες καθορίζουν τον βαθμό και την ποιότητα της ανταπόκρισης του εγκεφάλου σε στρεσογόνους παράγοντες αργότερα στη ζωή καθώς και η πορεία και η ποιοτική φύση που ακολουθούν αυτές οι αλλαγές στη διαδικασία της γήρανσης. Νοσήματα που συνήθως αναγνωρίζονται στην ιατρική και ψυχιατρική ενηλίκων είναι τα αποτελέσματα των καταστάσεων που δεν αναγνωρίστηκαν στην παιδική ηλικία (83). Προς αυτή την κατεύθυνση δρα η προληπτική ψυχιατρική προσπαθώντας να εντοπίσει παιδιά σε κίνδυνο για πρώιμο ψυχοτραυματισμό και να εφαρμόσει στρατηγικές πρόληψης.

Παρά το γεγονός της ανάπτυξης αρκετών θεραπευτικών προσεγγίσεων για άτομα που έχουν υποστεί πρώιμο ψυχοτραυματισμό, περαιτέρω έρευνες απαιτούνται προκειμένου να αναδειχθούν ειδικοί νευροβιολογικοί θεραπευτικοί στόχοι

καθώς και ειδικοί προγνωστικοί παράγοντες που μπορούν να καθορίσουν την επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής, βασισμένης σε πρώιμα αναπτυξιακά, γενετικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα αναμένεται να είναι καλύτερα όταν η θεραπεία εξατομικεύεται αναλόγως της συγκεκριμένης ψυχιατρικής διαταραχής, της φύσης του ψυχοτραυματισμού αλλά και των υφισταμένων γενετικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων.

## Βιβλιογραφία

- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998 May;14(4):245-58
- Dong M, Anda RF, Felitti VJ, Dube SR, Williamson DF, Thompson TJ, Loo CM, Giles WH. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse Negl.* 2004 Jul;28(7):771-84.
- Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Feb;67(2):113-23.
- Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alhamzawi AO, Alonso J, Angermeyer M, Benjet C, Bromet E, Chatterji S, de Girolamo G, Demyttenaere K, Fayyad J, Florescu S, Gal G, Gureje O, Haro JM, Hu CY, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Sagar R, Tsang A, Ustün TB, Vassiliev S, Viana MC, Williams DR. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry.* 2010 Nov;197(5):378-85.
- McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) II: Associations with persistence of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Feb; 67(2): 124–132.
- McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood Adversities and First Onset of Psychiatric Disorders in a National Sample of US Adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(11):1151–1160.
- Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA.* 2001 Dec 26;286(24):3089-96.
- Norman RE, Byambaa M, De R, et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(11):e1001349.
- Wiersma JE. Childhood adversity and depression. *J Clin Psychiatry.* 2015 Jul;76(7):e906-7.
- Klein D. N., Arnov B. A., Barkin J. L., et al. Early adversity in chronic depression: clinical correlates and response to pharmacotherapy. *Depression and Anxiety.* 2009;26(8):701–710.
- Wiersma JE, Hovens JG, van Oppen P, Giltay EJ, van Schaik DJ, Beekman AT, Penninx BW. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry.* 2009 Jul;70(7):983-9.
- Liu RT. Childhood Adversities and Depression in Adulthood: Current Findings and Future Directions. *Clin Psychol (New York).* 2017 Jun;24(2):140-153. doi: 10.1111/cpsp.12190. Epub 2017 Mar 23.
- Negele A, Kaufhold J, Kallenbach L, et al. Childhood trauma and its relation to chronic depression in adulthood. *Depress Res Treat.* 2015;2015:1–11.
- Schoedel AF, Costa MC, Mari JJ, Mello MF, Tyrka AR, Carpenter LL et al. The clinical correlates of reported childhood sexual abuse: an association between age at trauma onset and severity of depression and PTSD in adults. *J Child Sex Abus.* 2010;19(2):156-70.
- Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jan;64(1):49-56.
- Tennant C. Parental loss in childhood: its effect in adult life. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(11):1045-1050.
- Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Heresco-Levy U, Lerer B. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 1999 Mar;4(2):163-72.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(12):1209–1215.
- Alameda L, Ferrari C, Baumann PS, et al. Childhood sexual and physical abuse: age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. *Psychol Med.* 2015;45(13):2727–2736.
- Alvarez MJ, Roura P, Osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat FX. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2011 Mar;199(3):156-61.
- Dillon J., Johnstone L., Longden E. (2014) Trauma, Dissociation, Attachment and Neuroscience: A New Paradigm for Understanding Severe Mental Distress. In: Speed E., Moncrieff J., Rapley M. (eds) *De-Medicalizing Misery II*. Palgrave Macmillan, London.
- Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S, Kahn JP, Bellivier F, Leboyer M, Melle I, Henry C. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 2013 Oct;74(10):991-8.
- Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavorable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016 Apr;3(4):342-9.
- Cattane, N., Rossi, R., Lanfredi, M., & Cattaneo, A. (2017). Borderline personality disorder and childhood trauma: Exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC Psychiatry*, 17, Article 221.
- Brietzke E, Kauer Sant'anna M, Jackowski A, Grassi-Oliveira R, Buckner J, Zugman A, Mansur RB, Bressan RA. Impact of childhood stress on psychopathology. *Braz J Psychiatry.* 2012 Dec;34(4):480-8.
- Auxéméry Y. L'état de stress post-traumatique comme conséquence de l'interaction entre une susceptibilité génétique individuelle, un événement traumatogène et un contexte social [Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context]. *Encephale.* 2012 Oct;38(5):373-80. French.
- Bouras G, Lazaratou E. [Emergence of early childhood trauma in adult psychiatric symptomatology]. *Psychiatriki.* 2012 Jun;23 Suppl 1:39-48. Greek, Modern. PMID: 22796972.
- Yehuda R, Davidson J. Post-traumatic Stress Disorder. Ed. Science Press Ltd.; 2000.
- Pietrek C, Elbert T, Weierstall R, Müller O, Rockstroh B. Childhood adversities in relation to psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2013 Mar 30;206(1):103-10.
- Weber K, Rockstroh B, Borgelt J, Awiszus B, Popov T, Hoffmann K, Schonauer K, Watzl H, Pröpster K. Stress load during childhood affects psychopathology in psychiatric patients. *BMC Psychiatry.* 2008 Jul 23;8:63.
- Bremner JD, Wittbrodt MT. Stress, the brain, and trauma spectrum disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2020;152:1-22.
- Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, Dube SR, Giles WH. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Apr;256(3):174-86.
- Varese F, Smeets F, Drukker M, Lievever R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bental RP. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012 Jun;38(4):661-71.
- Janssen I, Krabbendam L, Bak M et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr. Scand.* 109, 38–45 (2004).
- Read J, Perry BD, Moskowitz A, Connolly J. The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry.* 2001 Winter;64(4):319-45.
- Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, Sarchiapone M, Hoven C, Wasserman D, Cannon M. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry.* 2013 Jul;170(7):734-41.
- Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, Bureau A, Mechawar N, Szyf M, Meaney MJ, Turecki G. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Jul;69(7):722-31.
- Alemayehu S, Arias B, Aguilera M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, Vossen H, Gastó C, Ortet G, Fañanas L: Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry* 2011; 199:38–42.
- Garety PA, Bebbington P, Fowler D, Freeman D, Kuipers E: Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper. *Psychol Med* 2007; 37: 1377–1391 36.
- Kuipers E, Garety P, Fowler D, Freeman D, Dunn G, Bebbington P: Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioral therapy for persistent positive symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32(suppl 1):S24–S31 37.
- Blackwood NJ, Howard RJ, Bentall RP, Murray RM: Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *Am J Psychiatry* 2001; 158:527–539.

42. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000; 284:592–597.
43. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Bor-ing AM, Frustaci K, Ryan ND, A E. Bennett research award. Developmental traumatology. Part II: brain development. *Biol Psychiatry* 1999;45(10):1271–84.
44. Teicher MH, Samson JA, Polcari A, McGreenery CE. Sticks, stones, and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Jun;163(6):993-1000.
45. Teicher MH, Andersen SL, Dumont NL, Ito Y, Glod CA, Vaituzis C, Giedd JN. Childhood neglect attenuates development of the corpus callosum. *Soc Neurosci Abstr* 2000;26:549.
46. Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Andersen SL, Dumont N, Ackerman E. Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Ann NY Acad Sci* 1997;821:160–75.
47. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003 Jan-Mar;27(1-2):33-44.
48. Welberg LA, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001;13(2): 113–28.
49. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Jul;33(6):693-710.
50. Carpenter LL, Tyrka AR, McDougle CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Apr;29(4):777-84.
51. Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry.* 2009 Oct;14(10):954-8.
52. Andersen SL, Tomada A, Vinchow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 Summer;20(3):292-301. doi: 10.1176/jnp.2008.20.3.292.
53. DE Bellis MD, Hooper SR, Spratt EG, Woolley DP. Neuropsychological findings in childhood neglect and their relationships to pediatric PTSD. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 Nov;15(6):868-78.
54. Kavanaugh BC, Dupont-Frechette JA, Jerskey BA, Holler KA. Neurocognitive deficits in children and adolescents following maltreatment: Neurodevelopmental consequences and neuropsychological implications of traumatic stress. *Appl Neuropsychol Child.* 2017 Jan-Mar;6(1):64-78.
55. van der Kolk BA. The neurobiology of childhood trauma and abuse. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2003 Apr;12(2):293-317, ix.
56. McCrory E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2011). The impact of childhood maltreatment: A review of neurobiological and genetic factors. *Frontiers in Psychiatry*, 2, Article 48.
57. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003 Jul 18;301(5631):386-9.
58. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med.* 2004 Nov;34(8):1475-82.
59. Heim C, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, Ressler KJ, Binder EB. Effect of Childhood Trauma on Adult Depression and Neuroendocrine Function: Sex-Specific Moderation by CRH Receptor 1 Gene. *Front Behav Neurosci.* 2009 Nov 6;3:41.
60. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, Tang Y, Gillespie CF, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz AC, Cubells JF, Ressler KJ. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA.* 2008 Mar 19;299(11):1291-305.
61. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002 Aug 2;297(5582):851-4.
62. McCrory E, De Brito SA, Viding E. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatr.* 2010 Oct;51(10):1079-95.
63. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry.* 2006 Apr 15;59(8):673-80.
64. Ressler KJ, Bradley B, Mercer KB, Deveau TC, Smith AK, Gillespie CF, Nemeroff CB, Cubells JF, Binder EB. Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: gene x gene x environment interactions on depressive symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Apr 5;153B(3):812-24.
65. Turecki G, Ota VK, Belangero SI, Jackowski A, Kaufman J. Early life adversity, genomic plasticity, and psychopathology. *Lancet Psychiatry.* 2014 Nov;1(6):461-6.
66. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009 Mar;12(3):342-8.
67. McGloin JM, Widom CS. Resilience among abused and neglected children grown up. *Dev Psychopathol.* 2001 Fall;13(4):1021-38.
68. Collishaw S, Pickles A, Messer J, Rutter M, Shearer C, Maughan B. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence from a community sample. *Child Abuse Negl.* 2007 Mar;31(3):211-29.
69. Young, Jeffrey E; Klosko, Janet S; Weishaar, Marjorie E (2003). *Schema therapy: a practitioner's guide.* New York: Guilford Press.
70. Kessler, M. R. H., White, M. B., & Nelson, B. S. (2003). Group treatments for women sexually abused as children: A review of the literature and recommendations for future outcome research. *Child Abuse & Neglect*, 27(9), 1045–1061.
71. Stalker, C. A., & Fry, R. (1999). A comparison of short-term group and individual therapy for sexually abused women. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*, 44(2), 168–174.
72. Briere, J. (2002). Treating adult survivors of severe childhood abuse and neglect: Further development of an integrative model. In J. E. B. Myers, L. Berliner, J. Briere, C. T. Hendrix, C. Jenny, & T. A. Reid (Eds.), *The APSAC handbook on child maltreatment* (p. 175–203). Sage Publications, Inc.
73. Paivio, S. C., & Nieuwenhuis, J. A. (2001). Efficacy of emotion focused therapy for adult survivors of child abuse: A preliminary study. *Journal of Traumatic Stress*, 14(1), 115–133.
74. Sandler IN, Ayers TS, Wolchik SA, Tein JY, Kwok OM, Haine RA, Twohey-Jacobs J, Suter J, Lin K, Padgett-Jones S, Weyer JL, Cole E, Kriege G, Griffin WA. The family bereavement program: efficacy evaluation of a theory-based prevention program for parentally bereaved children and adolescents. *J Consult Clin Psychol.* 2003 Jun;71(3):587-600.
75. Craighead, W. & Nemeroff C.B. (2005). The impact of early trauma on response to psychotherapy. *Clinical Neuroscience Research.* 4. 405-411.
76. Stevenson J. The treatment of the long-term sequelae of child abuse. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999 Jan;40(1):89-111.
77. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 7): 5–13.
78. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jan;61(1):34-41.
79. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Apr;29(4):641-8.
80. Keller MB, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342(20):1462-1470.
81. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP Jr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Nov 25;100(24):14293-6. doi: 10.1073/pnas.2336126100. Epub 2003 Nov 13. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 8;102(45):16530.
82. Pirkola S, Isometsä E, Aro H, Kestilä L, Hämäläinen J, Veijola J, Kiviruusu O, Lönnqvist J. Childhood adversities as risk factors for adult mental disorders: results from the Health 2000 study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005 Oct;40(10):769-77.
83. Agorastos A, Pervanidou P, Chrousos GP, Baker DG. Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation. *Front Psychiatry.* 2019 Mar 11;10:118.
84. Rutter M, Maughan B. Psychosocial adversities in childhood and adult psychopathology. *J Pers Disord.* 1997 Spring;11(1):4-18.

85. Putnam KT, Harris WW, Putnam FW. Synergistic childhood adversities and complex adult psychopathology. *J Trauma Stress*. 2013 Aug;26(4):435-42.
86. Richard P. Bentall, Charles Fernyhough. Social Predictors of Psychotic Experiences: Specificity and Psychological Mechanisms, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 34, Issue 6, November 2008, Pages 1012–1020.