



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η φύση της καφεΐνης και η επίδρασή της στους ασθενείς με  
σχιζοφρένεια συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό»

Ρούσσου Βασιλική  
Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγήςτης Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Παπαλιάγκα Μαρία, PhD, Ψυχίατρος, Διδάσκουσα ΠΔ 407/80, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM  
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**

---



**DIPLOMA THESIS**

**«The nature of caffeine and its effect on patients with  
schizophrenia compared to the general population»**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη .....	5
Abstract .....	6
Εισαγωγή .....	7
Μέθοδος.....	8
Αποτελέσματα.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> .....	9
Η ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ.....	9
1.1. Καφές: ο κύριος εκπρόσωπος .....	10
1.1.1 Ποικιλίες καφέ.....	10
1.2 Το τσάι και άλλα ροφήματα.....	11
1.3 Παγκόσμια κατανάλωση καφεΐνης .....	13
1.4 Φαρμακοκινητική της καφεΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό.....	16
1.5 Μεταβολισμός της καφεΐνης .....	18
1.6 Βιοχημικές οδοί της καφεΐνης.....	21
1.7 Καφεΐνη και Υγεία .....	22
1.7.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα .....	23
1.7.2 Σωματικό βάρος – Ινσουλίνη - Διαβήτης τύπου 2 .....	24
1.7.3 Καρκίνος και Νοσήματα του Ήπατος .....	25
1.7.4 Λιθίαση.....	25
1.7.5 Υγεία των Οστών .....	26
1.7.6 Νευρολογικές/ψυχιατρικές παθήσεις .....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> .....	28
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	28
2.1 Εισαγωγή - Ορισμός .....	28
2.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα .....	28
2.3 Αιτιοπαθογένεια .....	29
2.3.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	29
2.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	31
2.4.1 Περιβάλλον γέννησης .....	31
2.4.2 Περιβάλλον ανάπτυξης .....	32
2.4.3 Περιβάλλον ενηλικίωσης .....	32
2.4.4 Κάνναβη και Σχιζοφρένεια .....	33

2.4.5 Αμφεταμίνη και Σχιζοφρένεια .....	33
2.4.6 Παράγοντες κατά την Εγκυμοσύνη .....	34
2.5 Διάγνωση – Συμπτώματα .....	34
2.6 Τυπολογία .....	36
2.7 Νευροδιαβιβαστές και Σχιζοφρένεια.....	37
2.8 Πρόγνωση.....	38
2.9 Θεραπευτική Προσέγγιση .....	39
2.9.1 Φαρμακευτική Αγωγή .....	40
2.9.2 Πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά.....	41
2.9.3 Αντιψυχωσικά 2 <sup>ης</sup> γενιάς .....	42
2.9.4 Ανθεκτική Σχιζοφρένεια .....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> .....	44
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΦΕΪΝΗ .....	44
Συζήτηση .....	53
Συμπεράσματα .....	54
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	55

## Περίληψη

Η καφεΐνη (1,3,7 τριμεθυλξανθίνη) ανήκει στις μεθυλοξανθίνες, αποτελεί το πιο διαδεδομένο διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος και μορφολογικά πρόκειται για μια λευκή, πικρή σκόνη. Ως κύριο συστατικό απαντάται στους κόκκους του καφέ, στο τσάι και σε άλλα καφεϊνούχα ροφήματα (ενεργειακά ποτά και αναψυκτικά τύπου κόλα). Ως φαρμακευτική ουσία χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση προβλημάτων, όπως οι κεφαλαλγίες. Την ίδια στιγμή, θεωρείται ένα ψυχοδραστικό φάρμακο, το οποίο όντας νόμιμο καταναλώνεται ευρέως από τον παγκόσμιο πληθυσμό.

Η σχιζοφρένεια από την άλλη, αποτελεί μια ψυχωσική διαταραχή κατά την οποία έχει διατυπωθεί η άποψη ότι καταναλώνεται περισσότερη ποσότητα καφεΐνης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Έτσι, η εν λόγω βιβλιογραφική ανασκόπηση διερεύνησε τους πιθανούς λόγους που αυτό μπορεί να συμβαίνει καθώς και το τι αποφέρει. Μια από τις βιολογικές επιδράσεις της καφεΐνης είναι ο ανταγωνισμός των υποτύπων A1 και A2A υποδοχέων της αδενοσίνης. Ο αποκλεισμός της αδενοσίνης ενισχύει την ντοπαμινεργική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Φαίνεται ότι υπάρχει αιτιώδης σχέση ανάμεσα στην καφεΐνη και τη συμπτωματολογία της νόσου. Η παρούσα εργασία μελετά, διερευνά και συζητά τη σχέση αυτή, τονίζοντας ταυτοχρόνως την αναγκαιότητα για περαιτέρω έρευνα και εμβάθυνση επί του θέματος.

**Λέξεις κλειδιά:** ψύχωση, καφεΐνη, σχιζοφρένεια, ψυχωσικές διαταραχές, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή

## Abstract

Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) belongs to the methylxanthines, it is the most common central nervous system stimulant and morphologically it is a white, bitter powder. As a main ingredient it is found in coffee beans, tea and other caffeinated beverages (energy drinks and cola drinks). It is used as a medicine to treat problems such as headaches. At the same time, it is considered as a psychoactive drug, which, being legal, is widely consumed by the world population.

Schizophrenia, on the other hand, is a psychotic disorder in which it is thought that more caffeine is consumed than in the general population. Thus, this review explored the possible reasons why this can happen as well as what it could bring as a result. One of the biological effects of caffeine is to compete with adenosine A1 and A2A receptor subtypes. Blockade of adenosine enhances dopaminergic activity resulting in worsening of psychotic symptoms.

There seems to be a causal link between caffeine and the symptoms of the disease. The present review studies, investigates and discusses this relationship, while emphasizing on the need for further research and deepening on the subject.

**Key words:** psychosis, caffeine, schizophrenia, psychotic disorders, schizoaffective disorder

## Εισαγωγή

Η καφεΐνη αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ψυχοδραστική ουσία. Ανήκει στην οικογένεια των μεθυλοξανθινών και ειδικότερα, καλείται 1,3,7 τριμεθυλξανθίνη. Απαντάται σε προϊόντα όπως ο καφές, το τσάι, τα ενεργειακά ποτά και τα αναψυκτικά τύπου κόλα. Μεταξύ αυτών ο καφές περιέχει την μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης και είναι ένα από τα κύρια συστατικά διατροφής στην καθημερινότητα των ενηλικών [1].

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μία από τις σοβαρότερες και πλέον «αινιγματικές» ψυχικές νόσους που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Στόχος της εργασίας είναι να μελετήσει την επίδραση, τη σχέση ανάμεσα στην καφεΐνη και την σχιζοφρένεια.

Στα άτομα με σχιζοφρένεια, η κατανάλωση καφεΐνης υπολογίζεται στα 500 mg (τριπλάσια συγκριτικά με του γενικού πληθυσμού, δηλαδή περίπου τα 165 mg καθημερινά) και έχει αναφερθεί ότι το 1/3 περίπου των ασθενών καταναλώνουν περισσότερο από 550 mg την ημέρα [2]. Παρά τα υψηλά ποσοστά πρόσληψης των ασθενών με σχιζοφρένεια τα αιτία δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς. Οι ψυχοδιεγερτικές επιδράσεις της καφεΐνης πιθανολογείται ότι συνδέονται με την οξεία χρήση της.

Γίνεται επίσης φανερό ότι, οι ασθενείς ίσως υπερεκτιμούν τις θετικές επιδράσεις που ενδέχεται να έχει η πρόσληψη καφεΐνης και υποτιμούν τις αρνητικές. Έως και σήμερα, λίγες είναι οι εμπειριστατωμένες γνώσεις που υπάρχουν σχετικά με τις θετικές και τις αρνητικές επιδράσεις της καφεΐνης στα άτομα με σχιζοφρένεια και αυτό θα αναλυθεί στις επόμενες σελίδες.

## Μέθοδος

Η παρούσα εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση. Οι μηχανές αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν τα: PubMed, Google Scholar και Science Direct. Η αναζήτηση έγινε με όρους όπως, καφεΐνη, σχιζοφρένεια, ψύχωση, ψυχικές διαταραχές, καφεΐνη και σχιζοφρένεια. Η τελική επιλογή των δεδομένων για τη συγγραφή της ανασκόπησής μας, έγινε με γνώμονα τη συνάφεια του περιεχομένου των άρθρων με το θέμα της παρούσας εργασίας.



## Αποτελέσματα

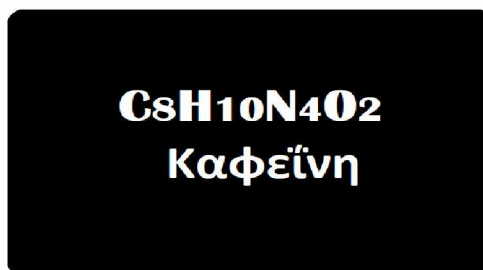
### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

#### Η ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ

Η καφεΐνη χρησιμοποιείται εδώ και χιλιάδες χρόνια και αποτελεί ένα από τα περισσότερο προσλαμβανόμενα ενεργά συστατικά τροφίμων παγκοσμίως. Απαντάται σε κοινά ροφήματα, όπως ο καφές, το τσάι, τα αναψυκτικά, καθώς και σε προϊόντα που περιέχουν κακάο ή σοκολάτα και σε μια ποικιλία φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής. Η καφεΐνη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές της κατηγορίας των μεθυλοξανθινών, με χημικό τύπο  $C_8H_{10}N_4O_2$  και η φυσική της δομή χαρακτηρίζεται από τη λευκή, πικρή, κρυσταλλική μορφολογία της. Πρόκειται για την πιο δραστικά βιοενεργή ουσία σε ολόκληρο τον κόσμο με πολυάριθμες δράσεις, όπως αυτή του ανταγωνιστή του υποδοχέα αδενοσίνης. Επιπλέον, παρουσιάζει έντονη ψυχοτρόπο και αντιφλεγμονώδη δράση, επηρεάζοντας έτσι το ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Εντοπίζεται, κατά κύριο λόγο, σε φυτά της Νότιας Αμερικής και της Ανατολικής Ασίας, βρίσκεται σε ποικίλες ποσότητες στους κόκκους, τα φύλλα και τους καρπούς σε περισσότερα από 60 φυτά. Ορισμένες γνωστές πηγές της καφεΐνης είναι το καρύδι kola, ο κόκκος κακάο, το μάτε (yerba mate), και τα μούρα γκουαρανά. Οι καβουρδισμένοι κόκκοι καφέ και τα φύλλα τσαγιού αποτελούν τις βασικές πηγές της [3].

Όσον αφορά στη συγκέντρωση της καφεΐνης, αυτή ποικίλλει ανάλογα με την επεξεργασία που υφίστανται τα τρόφιμα, με αγρονομικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και με το είδος του προϊόντος. Ιδιαίτερα δημοφιλή στους νέους είναι τα αναψυκτικά (τύπου cola), διάφορα ενεργειακά ποτά, το κακάο και η σοκολάτα τα οποία είναι χαμηλότερα σε περιεκτικότητα καφεΐνης συγκριτικά με τον καφέ. Τέλος, καφεΐνη περιέχουν και κάποια παυσίπονα, θεραπείες για τους πονοκεφάλους, διατροφικά συμπληρώματα και ορισμένα διεγερτικά φάρμακα.



*Εικόνα 1: Χημικός τύπος Καφεΐνης*

(Ανατύπωση από: <https://gr.dreamstime.com/image86440006>)

### **1.1. Καφές: ο κύριος εκπρόσωπος**

Ο καφές αποτελεί το δεύτερο πιο εμπορεύσιμο αγαθό στον κόσμο. Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Καφέ (ICO), οι εξαγωγές του ανέρχονται στα 15 δισεκατομμύρια δολάρια.

Ο καφές έχει διαμορφώσει ριζικά την πολιτική, την ιστορία, την οικονομία και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των χωρών παραγωγής και κατανάλωσης ανά την ιστορία. Η ονομασία του καφέ προέρχεται από την αραβική λέξη qahwa, η οποία προφέρεται «κάουα» και είναι μια από τις λέξεις που χρησιμοποιούσαν οι Άραβες για το κρασί. Εξαιτίας της ισλαμικής θρησκείας όπου απαγορευόταν το αλκοόλ, ο καφές ήταν αυτός που το αντικατέστησε.

Η ιστορία του καφέ ξεκινά στην Αιθιοπία περίπου το 850 μ.Χ., όταν ένας ποιμένας ονόματι Kaldi παρατήρησε ότι οι κασίκες του ήταν ιδιαίτερα ενεργητικές όταν έτρωγαν τους καρπούς ενός συγκεκριμένου φυτού. Συγκέντρωσε τότε κάποιους για να τους δοκιμάσει και ο ίδιος. Για πολλά χρόνια οι Αιθίοπες μασούσαν τους κόκκους του καφέ ωμούς. Το 1100 μ.Χ., αρχίζει η καλλιέργεια του καφεόδεντρου στην Αραβική χερσόνησο και το "κρασί της Αραβίας" όπως αναφέρθηκε και παραπάνω έρχεται να αντικαταστήσει το απαγορευμένο από το Κοράνι αλκοόλ. Το καβούρδισμα και η σημερινή γνωστή μορφή του καφέ έχουν την απαρχή τους στον 13ο αιώνα στην Υεμένη, ενώ το 1400 στην Κωνσταντινούπολη ανοίγει το πρώτο καφεκοπτείο και τίθενται οι βάσεις για τη δημιουργία των καφενείων.

Η Ευρώπη γνωρίζει τον καφέ τον 17<sup>ο</sup> αιώνα μέσα από τους εμπόρους που το μεταφέρουν από την Αραβία. Οι Ολλανδοί είναι οι πρώτοι που καταφέρνουν να αποσπάσουν κόκκους καφέ και έτσι ξεκινάει η παγκόσμια παραγωγή του εκτός Αραβίας. Το 1629 ανοίγει το πρώτο καφενείο της Ευρώπης, στην Βενετία, όπου δημιουργείται ένας χώρος ανταλλαγής ιδεών και συζητήσεων. Επί βασιλείας του Λουδοβίκου ΙΔ', εισάγεται ο καφές στο Παρίσι. Το 1710, οι Γάλλοι επινοούν τη γνωστή διαδικασία παρασκευής καφέ με φίλτρο, αφαιρώντας το κατακάθι που άφηνε ο παραδοσιακός τρόπος ψησίματος.

Οι Γάλλοι έφεραν σε επαφή τους Αμερικάνους με τον καφέ. Ο θρύλος αναφέρει ότι ο απεσταλμένος Βραζιλιάνος αντισυνταγματάρχης στη Γαλλική Γουινέα, γοήτευσε τη γυναίκα του κυβερνήτη ώστε να αποσπάσει φυτά καφέ για να τα μεταφυτεύσει στην πατρίδα του. Στη διάρκεια του επόμενου αιώνα η Βραζιλία ανακηρύχθηκε σε αδιαμφισβήτητη κυρίαρχο στην παγκόσμια παραγωγή καφέ [4].

#### **1.1.1 Ποικιλίες καφέ**

Η εμπορική παραγωγή του καφέ βασίζεται σε δυο κύρια είδη, το *Coffea arabica* L. και *C. Canephora* Pierre (Robusta), το οποία ευθύνονται περίπου για τα δυο τρίτα και το ένα τρίτο αντίστοιχα της συνολικής παραγωγής [5]. Το γένος *Coffea* παρουσιάζει πάνω από 100 είδη, αλλά στο εμπόριο κυριαρχούν τα δυο προαναφερόμενα είδη καφέ.

Η ποικιλία *Arabica*, αποτελεί την αρχαιότερη μεταξύ των δυο. Προέρχεται από την Αιθιοπία αλλά όπως μαρτυρά και η ονομασία της πρωτοκαλλιεργήθηκε στην Αραβική Χερσόνησο. Το φυτό μπορεί να φτάσει σε ύψος έως και τα 12 μέτρα και περιέχει λιγότερη καφεΐνη συγκριτικά με τον Robusta. Ο καφές ευδοκμεί σε θερμά και εύκρατα περιβάλλοντα, συνήθως σε υψόμετρο 1.300 με 2.500 μέτρα.

Οι περισσότεροι ανώτερης ποιότητας ποικιλίες καφέ παράγονται από 100% κόκκους Arabica. Τέλος, είναι ένα ρόφημα με τεκμηριωμένα οφέλη για την υγεία [6].

Η ποικιλία *Robusta*, καλλιεργείται σε χαμηλότερου υψομέτρου περιοχές, που κυμαίνονται από 900 έως 1200 μετρά πάνω από το επίπεδο της θάλασσας. Ο καφές Robusta έχει μεγαλύτερη απόδοση σε σχέση με τον Arabica, καθώς περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης (2,7% σε σύγκριση με 1,5% Arabica) και λιγότερα σάκχαρα (3-7% Robusta σε σχέση 6-9% Arabica). Επίσης, είναι λιγότερο ευάλωτη σε ασθένειες και παράσιτα [7].

## 1.2 Το τσάι και άλλα ροφήματα

Το τσάι αποτελεί ένα από τα πιο καταναλώσιμα ποτά στον κόσμο, λόγω της ευχάριστης γεύσης, των αρωμάτων και των ωφελειών που έχει για την υγεία. Η δημοτικότητα του αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια κυρίως από την ευρεία γκάμα γεύσεων στην αγορά και τις μελέτες για τις υγιεινές ιδιότητές του. Τα οφέλη του έχουν μελετηθεί εκτενώς και υπάρχουν επιστημονικές αποδείξεις ότι η κατανάλωση τσαγιού μπορεί να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης, τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος και νόσου του Πάρκινσον, επίσης να προστατεύσει από τον καρκίνο, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τις ασθένειες του νευρικού συστήματος. Τέλος, το τσάι παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιαλλεργικές ιδιότητες και επιδράσεις κατά της παχυσαρκίας.

Η σύνθεση του τσαγιού ποικίλλει ανάλογα με το τρόπο επεξεργασίας, την ηλικία των φύλλων, το είδος, την προέλευση και το κλίμα. Επιπλέον, κάθε τύπος τσαγιού έχει τη χαρακτηριστική του γεύση, τις ιδιότητες υγείας και διαφορετικά επίπεδα καφεΐνης. Ένα από τα κυριότερα φυτά που χρησιμοποιούνται ως πρώτη ύλη για το τσάι είναι το *Camellia sinensis* από το οποίο προέρχονται το πράσινο, το λευκό και το μαύρο τσάι. Η διαφοροποίηση τους έγκειται στην επεξεργασία τους.

Το πράσινο τσάι παρασκευάζεται από νεαρά φύλλα που εκτίθενται σε ατμό και υψηλές θερμοκρασίες με σκοπό την αδρανοποίηση των οξειδωτικών ενζύμων. Το μαύρο τσάι είναι πλήρως ζυμωμένο και έχει υψηλά επίπεδα καφεΐνης, η προετοιμασία του συνίσταται στην αφυδάτωση των φύλλων και των φρέσκων βλαστών, τη ζύμωση και την ξήρανση μέσω της ολικής εξάτμισης του νερού που υπάρχει στα φύλλα και τους βλαστούς.

Το λευκό τσάι είναι το αγνότερο και υποβάλλεται στη λιγότερη επεξεργασία. Αποτελεί ένα τσάι χωρίς ζύμωση, παρασκευάζεται από νεαρά φύλλα, που συλλέγονται πριν ανοίξουν πλήρως τα μπουμπούκια και να μην έχουν υποστεί οξείδωση. Η διαδικασία περιλαμβάνει την ξήρανση, την αφυδάτωση και τη θέρμανση.

Ακόμη ένας γνωστός τύπος τσαγιού είναι το mate, επίσης αναγνωρίσιμο με την ονομασία yerba mate, αποτελεί ένα παραδοσιακό τσάι της Νότιας Αμερικής. Τα τρία στάδια παραγωγής του είναι: η σύνθλιψη, η ξήρανση και το ψήσιμο των φύλλων του [8].

Στην εικόνα 2 παρατίθεται η περιεκτικότητα κάποιων δημοφιλών ροφημάτων σε καφεΐνη. Παρατηρείται ότι ο καφές φίλτρου και ο εσπρέσο αποτελούν τα ροφήματα με την περισσότερη καφεΐνη.



**Εικόνα 2:** Περιεκτικότητα ορισμένων ροφημάτων σε καφεΐνη

(Ανατύπωση από <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/caffeine>)

Τα ενεργειακά ποτά είναι μη αλκοολούχα ποτά που περιέχουν καφεΐνη, άλλα διεγερτικά φυτικής προέλευσης (π.χ. γκουαρανά), αμινοξέα, βότανα (π.χ. Ginkgo biloba) και βιταμίνες.

Εισήχθησαν στην αγορά των ΗΠΑ το 1997, η περιεκτικότητά τους σε καφεΐνη κυμαίνεται από 50 mg έως 500 mg ανά μερίδα, συγκριτικά με 95 mg που έχει ένα φλιτζάνι καφέ. Σύμφωνα με μελέτη, η κατανάλωση ενεργειακών ποτών στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει αυξηθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία μεταξύ εφήβων, νεαρών ενηλίκων και ενηλίκων μέσης ηλικίας. Το μεγαλύτερο τμήμα των καταναλωτών είναι οι νέοι ενήλικες, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση τα δύο τρίτα της

αγοράς ενεργειακών ποτών και την παγκόσμια αγορά να ανέρχεται σε 11,5 δισεκατομμύρια λίτρα ετησίως [9].

Οι καταναλωτές ενεργειακών ποτών είχαν σημαντικά υψηλότερη συνολική πρόσληψη καφεΐνης σε σύγκριση με τους μη καταναλωτές. Παρόλο που τα ποτά αυτά διατίθενται στην αγορά για τη μείωση της κόπωσης και τη βελτίωση της σωματικής και πνευματικής απόδοσης, η συχνή κατανάλωση των ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε καφεΐνη και ζάχαρη έχει συνδεθεί με αρνητικές συνέπειες για την υγεία.

Η προστιθέμενη ζάχαρη σε πολλά από τα ενεργειακά ποτά ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τερηδόνα. Επίσης, η ανάμειξη ενεργειακών ποτών με οινοπνευματώδη, η οποία γίνεται όλο και πιο δημοφιλής ανάμεσα στους νέους, μπορεί να οδηγήσει σε υπερκατανάλωση αλκοόλ και γεγονότων που σχετίζονται άμεσα με αυτό (π.χ. τροχαία ατυχήματα) [10].

Η ταχεία επέκταση της κατανάλωσης ενεργειακών ποτών έχει δημιουργήσει ανησυχία τόσο στην επιστημονική κοινότητα όσο και στην κοινή γνώμη. Οι διαθέσιμες πληροφορίες δείχνουν μια ολοένα αυξανόμενη κατανάλωση ενεργειακών ποτών από τους νέους, ειδικότερα σε άμεση συσχέτιση με την ψυχαγωγία και τον αθλητισμό. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στην εφηβική ηλικιακή ομάδα, με το 68% να έχει καταναλώσει τουλάχιστον μια φορά το 2012. Ωστόσο, στους ενήλικες ήταν 30% και στα παιδιά αντίστοιχα, 18% [11].

### **1.3 Παγκόσμια κατανάλωση καφεΐνης**

Η καφεΐνη λοιπόν, αποτελεί ένα πολύ δημοφιλές συστατικό που περιέχεται τόσο σε τρόφιμα όσο και σε ροφήματα. Πηγες της, όπως η σοκολάτα και άλλα προϊόντα από κακάο προσδίδουν μικρές ποσότητες καφεΐνης στη διατροφή σε αντίθεση με τα καφεϊνούχα ποτά και ροφήματα. Η πρόσληψη καφεΐνης ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ροφήματος αλλά και των ομάδων πληθυσμού. Ο καφές περιέχει συνήθως το μεγαλύτερο ποσοστό καφεΐνης και καταναλώνεται συχνότερα συγκριτικά με τα υπόλοιπα ροφήματα.

Τα ανθρακούχα αναψυκτικά, το τσάι, τα ενεργειακά ποτά και ορισμένα ποτά με γεύση φρούτων συμβάλλουν επίσης στην ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης. Στην ηλικιακή ομάδα των παιδιών πιο δημοφιλή θεωρούνται τα ανθρακούχα αναψυκτικά, στους έφηβους, φοιτητές, αθλητές και στρατιωτικό προσωπικό τα ενεργειακά ποτά και στους ενήλικες ο καφές.

#### ***Αμερική***

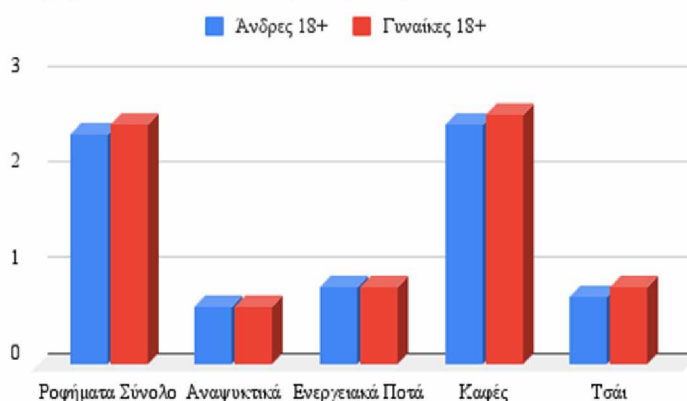
Ενώ δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για την πρόσληψη καφεΐνης στην Αμερική, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) εξέδωσε επιστολή όπου ανέφερε ότι για τους υγιείς ενήλικες κατανάλωση έως 400 mg καφεΐνης ανά ημέρα δε συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία του

ατόμου. Όμως η τιμή αυτή ποικίλλει ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα όπου ανήκει το κάθε άτομο ξεχωριστά.

Σύμφωνα με έρευνα που διενεργήθηκε στην Αμερική, η μέση ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης, μέσω μιας ευρείας κατηγορίας καφεϊνούχων ροφημάτων, είναι 165 mg/ανά ημέρα ή 2,2 mg/κιλό σωματικού βάρους/ανά ημέρα. Στα διαγράμματα 1 και 2 παρουσιάζεται η πρόσληψη καφεΐνης ανά ηλικία, ανά mg, ανά κιλό σωματικού βάρους (διάγραμμα 1) και ανά ημέρα στις ΗΠΑ (διαγράμματα 1 και 2). Ειδικότερα στο διάγραμμα 2, το ποσοστό των καταναλωτών καφεϊνούχων ποτών στον πληθυσμό κυμαινόταν από 43% στα μικρότερα παιδιά (ηλικίας 2-5 ετών) έως σχεδόν 100% στους ενήλικες ηλικίας > 65 ετών.

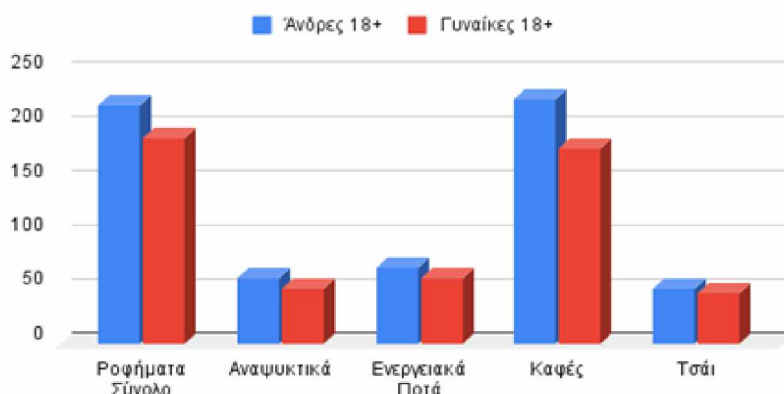
Η πρόσληψη καφεΐνης εμφανίζει αυξητική τάση με την ηλικία, και με το υψηλότερο επίπεδο κατανάλωσης να απαντάται στην ομάδα 50-64 ετών, 226 mg/ημέρα. Επίσης, την τελευταία δεκαετία αυξητική τάση παρουσιάζει η ποσότητα καφεΐνης που καταναλώνουν τα παιδιά (2-12 ετών). Ένα ακόμη αξιοσημείωτο εύρημα σε αυτή την έρευνα αποτελούν τα χαμηλά επίπεδα κατανάλωσης ενεργειακών ποτών (4,3% των καταναλωτών). Παρόλα αυτά υπάρχουν έρευνες που παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης ενεργειακών ποτών από τους ενήλικες συγκριτικά με την εν λόγω [1].

### Ημερήσια Κατανάλωση Καφεΐνης



Διάγραμμα 1: Ημερήσια Κατανάλωση Καφεΐνης (mg/κιλό σωματικού βάρους/ημέρα)

### Ημερήσια Κατανάλωση Καφεΐνης



**Διάγραμμα 2:** Ημερήσια Κατανάλωση Καφεΐνης (mg/ημέρα)

(Ανατύπωση από Diane C. Mitchell, Carol A. Knight, Jon Hockenberry, Robyn Teplansky, Terry J. Hartman, Beverage caffeine intakes in the U.S., Food and Chemical Toxicology, Volume 63, 2014, Pages 136-142.)

### Ευρώπη

Η επιστημονική γνώμη της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων, ως προς την καφεΐνη, συνδύασε δεδομένα από τριάντα εννέα ευρωπαϊκές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στο χρονικό διάστημα από το 1997 έως το 2012. Οι έρευνες διεξήχθησαν ανάμεσα σε είκοσι δυο χώρες και παρουσιάστηκαν δεδομένα για νήπια (12-36 μηνών), παιδιά (3-10 ετών), εφήβους (10-18 ετών), ενήλικες (18-65 ετών), ηλικιωμένους (65-75 ετών) και πολύ ηλικιωμένους (75 ετών και άνω).

Η ελάχιστη και η μέγιστη συνολική ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης ήταν 0,3-30,3 mg (0,0-2,1 mg/kg σωματικού βάρους) για τα νήπια, 3,5-47,1 mg (0,2-2,0 mg/kg σωματικού βάρους) για τα παιδιά, 17,6-69,5 mg (0,4-1,4 mg/kg σωματικού βάρους) για τους έφηβους, 36,5-319,4 mg (0,5-3,4 mg/kg σωματικού βάρους) για τους ενήλικες, 22,6-362,1 mg (0,3-4,8 mg/kg σωματικού βάρους) για τους ηλικιωμένους και 21,8-416,8 mg (0,3-6,0 mg/kg σωματικού βάρους) για τους άνω των 75.

Στις ηλικιακές ομάδες των ενηλικών, ηλικιωμένων και άνω των 75 ετών, ο καφές αποτελεί την πιο σημαντική πηγή καφεΐνης, αντιπροσωπεύοντας το 40-94% της ημερήσιας πρόσληψης καφεΐνης. Στην Ιρλανδία (59%) και το Ηνωμένο Βασίλειο (57%), το τσάι ήταν η κυριότερη πηγή πρόσληψης καφεΐνης. Ανθρακούχα αναψυκτικά (τύπου κόλα), ενεργειακά ποτά και ροφήματα σοκολάτας ήταν αμελητέες πηγές καφεΐνης για τις ανωτέρω ηλικιακές ομάδες. Μεταξύ των εφήβων, οι κύριες πηγές καφεΐνης ποικίλουν ανά χώρα και περιλαμβάνουν ανθρακούχα αναψυκτικά, καφέ, τσάι και σοκολάτα. Η συμβολή των ενεργειακών ποτών ήταν μικρή σε όλη την Ευρώπη, με τις υψηλότερες τιμές να απαντώνται στο Ηνωμένο Βασίλειο (11%), στην Ολλανδία (8,1%) και το Βέλγιο (5,3%).

## *Αυστραλία*

Σύμφωνα με έκθεση της Κοινοπολιτείας της Αυστραλίας για την αξιολόγηση της ημερήσιας κατανάλωσης καφεΐνης, διαπιστώθηκε ότι η ημερήσια κατανάλωση ακολουθούσε ανοδική πορεία σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας. Στις ηλικίες 2-3 ετών (3,4 mg/ανά ημέρα), 4-8 ετών (8,1 mg/ανά ημέρα), 9-13 ετών (19,2 mg/ανά ημέρα) και 14-16 ετών (41,7 mg/ανά ημέρα). Τα αγόρια καταναλάωναν μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης συγκριτικά με τα κορίτσια. Κύριες πηγές καφεΐνης ήταν η σοκολάτα για τα νήπια 2-3 ετών (21,7%) και τα ανθρακούχα αναψυκτικά για τα παιδιά ηλικίας 4-13 ετών (25,7-36,7%), Στην ηλικιακή ομάδα 14-16 ετών κυριότερες πηγές ήταν ο καφές (32,2%) και τα ανθρακούχα αναψυκτικά (29,6%).

Το 2013, το Αυστραλιανό Συμβούλιο Ποτών διεξήγαγε έρευνα σχετικά με την κατανάλωση καφεϊνούχων ροφημάτων και τη στάση απέναντι στα ενεργειακά ποτά. Το δείγμα ήταν εθνικό αντιπροσωπευτικό Αυστραλών, ηλικίας 15 έως 49 ετών.

Τα ευρήματα έδειξαν ότι 51% της πρόσληψης καφεΐνης προέρχεται από ροφήματα καφέ (33% για τις ηλικίες 15-19 ετών και 48% για τις ηλικίες 20-29 ετών), 18% από αναψυκτικά τύπου κόλα, 16% από το τσάι και 5% από ενεργειακά ποτά (6% για τις ηλικίες 15-19 ετών και 7% για τις ηλικίες 20-29 ετών).

## *Ασία*

Η μέση ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης για το σύνολο του γενικού κορεατικού πληθυσμού ήταν 67,75 mg /ημέρα (77,24 mg/ημέρα για τους άνδρες και 58,23 mg/ημέρα για τις γυναίκες) και 81,91 mg/ημέρα για τους ενήλικες, 19 ετών και άνω. Στους έφηβους 15-18 ετών η ημερήσια πρόσληψη ήταν 30,04 mg/ημέρα, (0,52 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα). Στα παιδιά, η ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης κυμαινόταν από 1,38 mg/ημέρα (0,11 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα), για νήπια έως 3 ετών και 10,5 mg/ημέρα (0,19 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα) για παιδιά ηλικίας 12-14 ετών. Η υψηλότερη πρόσληψη καφεΐνης παρατηρήθηκε μεταξύ των ηλικιών 30 έως 49 ετών (101,83 mg/ημέρα, 1,55 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα). Οι κύριες πηγές ήταν ο καφές (89%), με το τσάι και τα ανθρακούχα αναψυκτικά να ακολουθούν. Για τους νεαρούς ενήλικες (15-19 ετών), τα ανθρακούχα αναψυκτικά αποτελούσαν την κύρια πηγή καφεΐνης (30%). Στις ηλικίες 30 έως 49 ετών κύριος πρωταγωνιστής ήταν ο καφές [12].

### **1.4 Φαρμακοκινητική της καφεΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό**

Η καφεΐνη αποτελεί το ψυχοδιεγερτικό που καταναλώνεται περισσότερο παγκοσμίως. Προσλαμβάνεται, όπως είδαμε, συχνότερα από ροφήματα όπως ο καφές (71%), τα αναψυκτικά (16%) και το τσάι (12%). Τα τελευταία περίπου είκοσι χρόνια έχουν εισαχθεί στην αγορά τα ενεργειακά ποτά, τα καφεϊνούχα αθλητικά ροφήματα, οι χυμοί και τα νερά με προσθήκη καφεΐνης. Επιπλέον, καφεΐνη



περιέχεται στο κακάο, στη σοκολάτα και σε φάρμακα, όπως σκευάσματα κατά του πόνου και συμπληρώματα διατροφής.

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής υπέδειξε ότι η καφεΐνη είναι ασφαλής όταν συγκεκριμένα, καταναλώνεται σε ροφήματα τύπου κόλα σε συγκέντρωση 0,02%. Η ατομική μέση κατανάλωση καφεΐνης, από όλες τις πηγές, ανέρχεται περίπου σε 70 mg ανά ημέρα. Το 90% περίπου των ενηλίκων αναφέρουν τακτική κατανάλωση καφεΐνης, με μέση ημερήσια πρόσληψη τα 227 mg [13].

Το 2015, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Ασφάλειας Τροφίμων, βασιζόμενος σε βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις επιδράσεις της καφεΐνης στο κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα, καθιέρωσε τα ασφαλή επίπεδα κατανάλωσης καφεΐνης για τον πληθυσμό. Με βάση όσα προαναφέρθηκαν, ορίζεται ως συνιστώμενη κατανάλωση καφεΐνης για τους ενήλικες τα 200 mg (αντιστοιχούν περίπου σε 2 κούπες καφέ των 125 ml ).

Αναφορικά με τις έγκυες δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 200 mg καφεΐνης ημερησίως, ενώ για τα παιδιά και τους εφήβους το ημερήσιο ασφαλές όριο τοποθετείται στα 3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους [14]

Η καφεΐνη είναι γνωστή για τον εξαρτησιογόνο χαρακτήρα της και για τις επιθυμητές ή ανεπιθύμητες επιδράσεις της. Εδώ, υπάρχει άμεση συσχέτιση με τον αριθμό των milligram που καταναλώνει το κάθε άτομο ξεχωριστά. Για παράδειγμα, σε δόσεις 250 mg καφεΐνης έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα όπως αυξημένη διέγερση, εγρήγορση, συγκέντρωση και ευεξία. Αντίθετα σε δόσεις 500 mg παρατηρήθηκαν αύξηση της έντασης, νευρικότητα, άγχος, ενθουσιασμός, ευερεθιστότητα, ναυτία, παραισθήσεις, τρέμουλο, εφίδρωση, ταχυπαλμία, ανησυχία και πιθανώς ζάλη.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της δηλητηρίασης από καφεΐνη ποικίλλουν, έχει αναφερθεί όμως ότι περιλαμβάνουν καταστάσεις όπως, υπέρταση, υπόταση, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (SVT), ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιακή ανακοπή, γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος, διάρροια), ψυχολογικά και νευρολογικά συμπτώματα (παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, άγχος, διέγερση, κεφαλαλγία τάσης, εγκεφαλικό οίδημα, κώμα) και μεταβολικά συμπτώματα (υποκαλιαιμία, υπονατρία, υπασβεστιαίμια, μεταβολική οξέωση, υπεργλυκαιμία και ακόμα, πυρετό). Επίσης, μυοσκελετικά προβλήματα (αδυναμία, ακαμψία, τρέμουλο, ραβδομύλυση), πνευμονικά συμπτώματα (υπεραερισμό, αναπνευστική ανεπάρκεια) και τέλος, μπορεί να προκληθούν εμβοές, ζάλη, συχνή διούρηση μέχρι και θάνατος [15].

Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα της καφεΐνης είναι σχετικά συγκρίσιμες σε όλα τα είδη, ανθρώπους, σκύλους και υπόλοιπα ζώα. Τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, η καφεΐνη απορροφάται γρήγορα και πλήρως στο γαστρεντερικό σύστημα. Εισέρχεται σε όλους τους ιστούς μέσω των

κυτταρικών μεμβρανών και στο ενδοκυττάριο υγρό των ιστών. Στους ανθρώπους, το 99% της καφεΐνης που προσλαμβάνεται παρουσιάζει χρόνο απορρόφησης τα 45 λεπτά, το 20% στο επίπεδο του στομάχου και το μεγαλύτερο μέρος στο λεπτό έντερο.

Σύμφωνα με έρευνα όμως, η απορρόφηση της καφεΐνης ξεκινάει από το στόμα και ειδικότερα από τον βλεννογόνο του στόματος αντί του στομάχου. Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης της καφεΐνης στο πλάσμα ύστερα από δόσεις των 72 έως 375 mg κυμάνθηκε μεταξύ 15 και 60 λεπτών, αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις χρειάστηκαν μέχρι και 120 μετά τη στοματική λήψη [16].

Όταν καταναλώνεται παράλληλα με τροφή και ίσως με ορισμένα ροφήματα, η απορρόφηση ενδέχεται να είναι πιο αργή συγκριτικά με την κατάποση της καφεΐνης με άδειο στομάχι, πιθανώς η καθυστέρηση αυτή να οφείλεται στη γαστρική κένωση. Επίσης, διεισδύει εύκολα στον αιματοεγκεφαλικό και τον πλακουντιακό φραγμό.

Η καφεΐνη διασχίζει τον πλακούντα με παθητική διάχυση και περιστασιακά, έχουν διαπιστωθεί υψηλά επίπεδα καφεΐνης σε πρόωρα βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης, καθώς η καφεΐνη διαχέεται εύκολα στο έμβryo (μητέρα-έμβryo-μητέρα).

Η καφεΐνη αναφέρεται συχνά ως λιπόφιλη, αλλά είναι πιο ακριβής ο ορισμός της ως αμφιφιλικό μόριο, το οποίο εξαιτίας ορισμένων λιπόφιλων τμημάτων είναι σε θέση να κατανεμηθεί στη λιπιδική διπλοστιβάδα και να διαχυθεί μέσα στο κύτταρο [13,15]

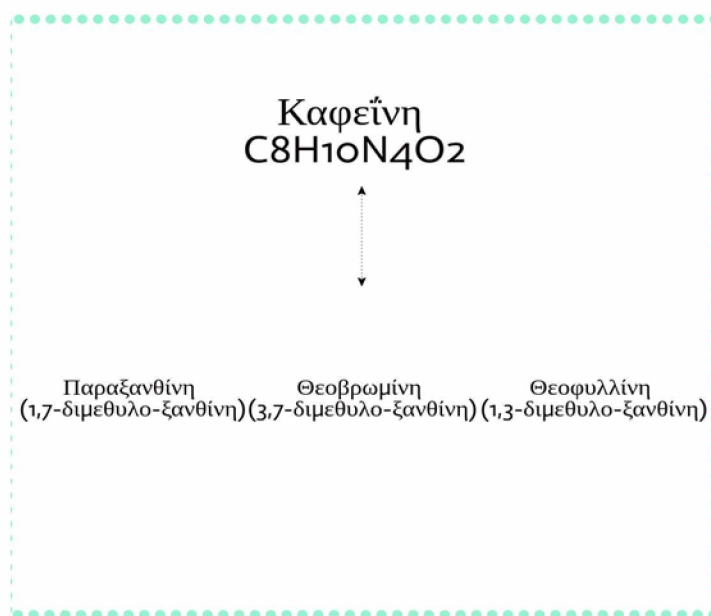
Επιπλέον, η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης είναι πιθανό να φέρει κορεσμό του μεταβολισμού της καθώς σε δόσεις των 70-100 mg παρατηρείται γραμμική φαρμακοκινητική, όμως σε προσλαμβανόμενες δόσεις των 250-500 mg ενδέχεται να υπάρξει αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα και μη γραμμική κινητική [16].

### **1.5 Μεταβολισμός της καφεΐνης**

Ύστερα από την απορρόφηση της, η καφεΐνη κατανέμεται γρήγορα στους περισσότερους ιστούς και στα σωματικά υγρά δηλαδή στη χολή, στο γάλα, στο σάλιο, στο σπέρμα, στον ιδρώτα και στα ούρα, αν και ο οργανισμός την αντιλαμβάνεται ως ξενοβιοτική ουσία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση της καφεΐνης στο σάλιο είναι 20 με 40% χαμηλότερη από εκείνη στο πλάσμα [16].

Το όργανο στο οποίο μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο η καφεΐνη είναι το ήπαρ όπου και υφίσταται διαδοχικές απομεθυλώσεις και οξείδωση. Το κυτόχρωμα P450 (CYP1A2) απαντάται μόνο στο ήπαρ και ευθύνεται για το 90% του μεταβολισμού της καφεΐνης. Το CYP1A2 είναι ουσιαστικά υπεύθυνο για τις περισσότερες βιοχημικές αντιδράσεις που αφορούν στην καφεΐνη και στους μεταβολίτες της. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3, η βιομετατροπή, κατά 95% της ποσότητας της καφεΐνης, γίνεται σε

παραξανθίνη (84%), θεοβρωμίνη (12%) και θεοφυλλίνη (4%). Το CYP2E1 είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή σε θεοφυλλίνη και θεοβρωμίνη [13,17].



**Εικόνα 3:** Μεταβολισμός Καφεΐνης

(Ανατύπωση από <https://en.wikipedia.org/wiki/Caffeine>)

Η προέρχομενη από τη διαφορετική δράση των ενζύμων CYP διατομική μεταβλητότητα επηρεάζει άμεσα την ταχύτητα μεταβολής της καφεΐνης. Η διατομική μεταβλητότητα που παρουσιάζεται είναι απόρροια παραγόντων όπως το φύλο, η φυλή, οι γενετικοί πολυμορφισμοί, οι ασθένειες, η έκθεση σε διάφορους επαγωγείς μεταβολισμού και οι περιβαλλοντικοί συντελεστές (για παράδειγμα, κάπνισμα). Παραδείγματα υψηλής δράσης CYP1A2 αποτελούν οι συγκριτικές διαφορές μεταξύ ανδρών - γυναικών και λευκής -μαύρης φυλής [13].

Η παραξανθίνη, ο σημαντικότερος πρωτογενής μεταβολίτης της καφεΐνης, δύναται να απομεθυλωθεί από το CYP1A2 με στόχο τη δημιουργία του κύριου μεταβολίτη, της 1-μεθυλοξανθίνης (~70%), η οποία μπορεί περαιτέρω να οξειδωθεί σε 1-μεθυλουρικό οξύ από την οξειδάση της ξανθίνης.

Δευτερογενείς μεταβολίτες, όπως η 7-μεθυλοξανθίνη (~20%) μπορούν και αυτοί να οξειδωθούν σε 7-μεθυλουρικό οξύ. Επιπρόσθετα, η παραξανθίνη μπορεί να υδροξυλωθεί από το CYP2A6 για να σχηματιστεί 1,7-διμεθυλουρικό οξύ ή να ακετυλωθεί από την N-ακετυλοτρανσφεράση 2 ώστε να οδηγήσει σε 5-ακετυλαμινο-6-φορμυλαμινο-3-μεθυλουρακίλη. Οι οποίοι αποτελούν και τους κύριους μεταβολίτες της καφεΐνης στα ούρα [16,17].

Ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης για τους ενήλικες στο πλάσμα κυμαίνεται, κατά μέσο όρο, μεταξύ 2.5 με 5 ώρες, αν και έχουν σημειωθεί και μεγαλύτερες διακυμάνσεις μεταξύ 2.5 έως 12 ώρες. Οι διαφορές

αυτές είναι απόρροια της διατομικής μεταβλητότητας στο χρόνο αποβολής της καφεΐνης. Κατά τη νεογνική περίοδο και λίγο μετά τη γέννηση, ο χρόνος ημιζωής μεταβάλλεται.

Τα βρέφη έως 9 μηνών εξακολουθούν να παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της καφεΐνης, αποβάλλοντας μέσω των ούρων το 85% της χορηγούμενης καφεΐνης σε αμετάβλητη μορφή.

Επιπρόσθετα, ενδέχεται ο χρόνος ημιζωής να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως το φύλο, το κάπνισμα, η λήψη αντισυλληπτικών και η εγκυμοσύνη. Έχει διατυπωθεί ότι ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης είναι 20-30% μικρότερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες και 30 έως 50% μικρότερος μεταξύ των ενήλικων ανδρών καπνιστών σε σχέση με τους μη καπνιστές [18].

Σχετικά με το CYP1A2 έχει δειχθεί ότι πρόκειται για ένα πολυμορφικά κατανεμημένο γονίδιο στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο πολυμορφισμός CYP1A2\*F1 χαρακτηρίζει τον ονομαζόμενο φαινότυπο του "αργού μεταβολίτη", ο οποίος μειώνει τη δραστηριότητα και την επαγωγιμότητα του ενζύμου, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη παραμονή της καφεΐνης στο κυκλοφορικό σύστημα. Αντιθέτως, οι ομοζυγώτες (AA) αποτελούν τους ταχείς μεταβολίτες της καφεΐνης, για το αλληλόμορφο της CYP1A2\*1A. Ως επακόλουθο, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα καφεΐνης στο πλάσμα και μικρότερη έκθεση στην ένωση αυτή. Επίσης, τα ομόζυγα άτομα (CC) θεωρούνται αργοί μεταβολίτες [16].

Οι διαφορές μεταξύ αργών και γρήγορων CYP1A2 μεταβολιτών χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Η προσοχή που δίνεται στο φαινότυπο των ατόμων σε σχέση με τη δραστηριότητα του CYP1A2 μέσω της χρήσης δείγματος πλάσματος, ούρων και σάλιου, αυξάνεται καθημερινά, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι το εν λόγω χαρακτηριστικό ενδέχεται να επηρεάσει τον μεταβολισμό των ατόμων και να τα καταστήσει ευάλωτα σε ασθένειες. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ο αργός μεταβολισμός της καφεΐνης, που ενδέχεται να προκαλέσει μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών έως και πρόκληση υπέρτασης [16].

Ο μεταβολισμός της καφεΐνης επηρεάζεται από πολλούς εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες, όπως γενετικούς παράγοντες, ηλικία, φύλο, εγκυμοσύνη, διατροφή, κάπνισμα, περιβαλλοντικούς παράγοντες, φάρμακα και συνυπάρχουσες ασθένειες. Υπάρχουν έρευνες που έχουν ασχοληθεί αποκλειστικά με την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ των ψυχοδιεγερτικών φαρμάκων και της καφεΐνης.

Ένας μεγάλος αριθμός ψυχοφαρμάκων, όπως αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, σταθεροποιητές διάθεσης, αγχολυτικά και ηρεμιστικών παραγόντων, μεταβολίζονται κυρίως από το CYP1A2, παρόμοια με την καφεΐνη. Ως αποτέλεσμα, η ποσότητα καφεΐνης που καταναλώνεται παράλληλα με τα εν λόγω φάρμακα, αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μη μεταβολιζόμενων ψυχοφαρμάκων τόσο στο πλάσμα όσο και σε διάφορους ιστούς του σώματος [13].

## 1.6 Βιοχημικές οδοί της καφεΐνης

Η ικανότητα της καφεΐνης να αναστέλλει τους υποδοχείς αδενোসίνης φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις επιδράσεις της στη συμπεριφορά, στη γνωστική λειτουργία και ευρύτερα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Κατά κύριο λόγο η καφεΐνη δρα ως ανταγωνιστής στους υποδοχείς αποκλείοντας τους.

Η αδενοσίνη αποτελεί ένα νευροδιαβιβαστή που προάγει το αίσθημα του ύπνου και της καταστολής λόγω των ανασταλτικών της επιδράσεων στη νευρωνική δραστηριότητα. Υψηλές δόσεις είναι υπεύθυνες για την αναστολή φωσφοδιεστεράσης, αποκλεισμό των υποδοχέων γ-αμινοβουτυρικού οξέος τύπου Α (GABBA) και απελευθέρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου.

Πιθανότατα αυτά να σχετίζονται με τις τοξικές επιδράσεις της καφεΐνης. Δεδομένου ότι ο Α1 υποδοχέας λειτουργεί ανασταλτικά, μειώνει τη διεγερτική συναπτική μετάδοση και τη νευρωνική διέγερση, ενώ ο Α2 ως επί το πλείστον λειτουργεί διεγερτικά, διευκολύνοντας τις συναπτικές διαδικασίες πλαστικότητας. Θεωρείται ότι η νευροδιεγερτική επίδραση της καφεΐνης προκύπτει κυρίως από τον μερικό ανταγωνισμό του Α1 υποδοχέα, ενώ αντίθετα οι νευροπροστατευτικές της επιδράσεις ενδέχεται να προκύπτουν από τον περιορισμό της υπερβολικής ενεργοποίησης του υποδοχέα Α2 [19].

Οι υποδοχείς Α1 απαντώνται στην ευρύτερη περιοχή του εγκεφάλου, ειδικότερα στο φλοιό, στην παρεγκεφαλίδα, στον υπόκαμπο και σε ορισμένους πυρήνες του θαλάμου. Οι υποδοχείς Α2Α εντοπίζονται στις πλούσιες σε ντοπαμίνη περιοχές του εγκεφάλου.

Σημαντικό δεδομένο είναι ότι εμφανίζονται σημαντικές συνδέσεις μεταξύ των υποδοχέων αδενোসίνης και του ντοπαμινεργικού συστήματος, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την επίδραση της καφεΐνης στην ψύχωση [20].

Σύμφωνα με έρευνες η πιθανότητα ύπαρξης του γονότυπου ADORA2A μειώνεται όσο αυξάνεται η συνήθης κατανάλωση καφεΐνης, γεγονός που καθιστά τα άτομα με τον συγκεκριμένο γονότυπο λιγότερο ευαίσθητα στις επιδράσεις της. Η κατανομή των διαφορετικών γονοτύπων του γονίδιου του υποδοχέα αδενোসίνης Α2Α (ADORA2A) διαφέρει μεταξύ των ατόμων που είναι ευαίσθητα στην καφεΐνη με μειωμένη ποιότητα ύπνου και εκείνων που δεν είναι. Συνεπώς, η ίδια ποσότητα καφεΐνης μπορεί να επηρεάσει διαφορετικά δυο κατά τα άλλα παρόμοια άτομα, ανάλογα με τη γενετική τους σύσταση [21]

Η καφεΐνη και οι μεταβολίτες της, η θεοφυλλίνη και η παραζαζανθίνη, αποτελούν ισχυρούς ανταγωνιστές των υποδοχέων αδενোসίνης, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Η αδενοσίνη είναι προϊόν του μεταβολισμού της 5-τριφωσφορικής αδενোসίνης (ΑΤΡ) και έχει αποδειχθεί ότι λειτουργεί ανασταλτικά στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και, συγκεκριμένα, στην απελευθέρωση νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αναστολή της διάθεσης της γλυκόζης, αντίστοιχα.

Σύμφωνα με μελέτες οι μεθυλοξανθίνες αυξάνουν δραστικά τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης εξαιτίας του ανταγωνισμού των υποδοχέων αδενোসίνης και η διεγερτική τους δράση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενδέχεται να αποτελεί μηχανισμό σχετικά με προηγούμενες αναφορές για αύξηση της μεταγευματικής γλυκαιμίας, που προκαλείται από την κατανάλωση καφεΐνης [21].

Επίσης, η καφεΐνη αυξάνει τις ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενোসίνης (cAMP) αναστέλλοντας τα ένζυμα της φωσφοδιεστεράσης στους σκελετικούς μυς και τους λιπώδεις ιστούς. Οι ενέργειες αυτές προάγουν τη λιπόλυση μέσω της ενεργοποίησης ορμονοευαίσθητων λιπασών με την απελευθέρωση λιπαρών οξέων και γλυκερίνης. Τα ανεβασμένα επίπεδα cAMP ενδέχεται να οδηγήσουν σε αύξηση των κατεχολαμινών στο αίμα. Ωστόσο, η καφεΐνη είναι ένας αρκετά ασθενής αναστολέας των ενζύμων της φωσφοδιεστεράσης και οι *in vivo* συγκεντρώσεις, όπου εμφανίζονται συμπεριφορικές επιδράσεις, είναι πολύ χαμηλές για να σχετίζονται με ουσιαστική αναστολή της φωσφοδιεστεράσης [22].

Ο πρώτος μηχανισμός δράσης της καφεΐνης αφορά την κινητοποίηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Ορισμένες επιδράσεις της καφεΐνης στους σκελετικούς μυς φαίνεται να περιλαμβάνουν ιοντικό ασβέστιο ( $Ca^{++}$ ). Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις καφεΐνης επεμβαίνουν στην πρόσληψη και την αποθήκευση ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο των γραμμωτών μυών και αυξάνουν τη μετατόπιση του  $Ca^{++}$  μέσω της πλασματικής μεμβράνης. Ακόμη, ενδέχεται η καφεΐνη να αυξήσει την ευαισθησία του μυϊκού ιστού στο  $Ca^{++}$ , μέσω της σύνδεσης της με τους υποδοχείς ρυανοδίνης στους διαύλους ασβεστίου των μυών και του εγκεφάλου.

### 1.7 Καφεΐνη και Υγεία

Η καφεΐνη αποτελεί ένα από τα πιο διεξοδικώς μελετημένα συστατικά της καθημερινής διατροφής. Ωστόσο, παρά τις σημαντικές γνώσεις και τους αιώνες ασφαλούς κατανάλωσής της μέσω τροφίμων και ροφημάτων, ερωτήματα και εσφαλμένες αντιλήψεις για τις πιθανές επιπτώσεις της καφεΐνης στην υγεία συνεχίζουν να υφίστανται [23].

Οι ανησυχίες ότι η υπερβολική πρόσληψη καφεΐνης δύναται να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και άλλων κλινικών καταστάσεων, υπάρχουν εδώ και αρκετό καιρό. Όμως, εμφανίστηκαν και οφέλη για την υγεία. Η έρευνα έδειξε ότι ο καφές περιέχει εκατοντάδες άλλες βιολογικά ενεργές φυτοχημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων πολυφαινολών, όπως το χλωρογενικό οξύ και οι λιγνάνες, η αλκαλοειδής τριγωνελίνη, οι μελανοειδίνες που σχηματίζονται κατά το καβούρδισμα, και τέλος μέτριες ποσότητες μαγνησίου, καλίου και βιταμίνης Β3 (νιασίνη).

Αυτές οι ενώσεις του καφέ μπορούν να μειώσουν το οξειδωτικό στρες, να λειτουργήσουν βελτιωτικά στο μικροβίωμα του εντέρου και ρυθμιστικά στο μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους. Αντίθετα,

τα διτερπένια του καφέ, ειδικά η καφεστούλη, η οποία περιέχεται στον αφιльтράριστο καφέ, αυξάνει τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό.

Η μοριακή δομή της καφεΐνης είναι παρόμοια με αυτή της αδενosίνης, η οποία της επιτρέπει να συνδέεται με υποδοχείς αδενosίνης, να μπλοκάρει την αδενosίνη και να αναστέλλει τις επιδράσεις της. Η συσσώρευση αδενosίνης στο εγκέφαλο αναστέλλει τη διέγερση και αυξάνει την υπνηλία.

Σε μέτριες δόσεις (40 έως 300 mg), η καφεΐνη δύναται να ανταγωνίζεται τις επιδράσεις της αδενosίνης και να μειώσει την κόπωση, να αυξήσει την εγρήγορση και να μειώσει το χρόνο αντίδρασης. Επίσης, η καφεΐνη μπορεί να συμβάλει στην ανακούφιση του πόνου όταν προστίθεται σε αναλγητικά [24].

Εξαιτίας της επίδρασης της καφεΐνης στην κόπωση, η κατανάλωση της μέσα στην ημέρα, μπορεί να καθυστερήσει τον χρόνο του ύπνου άλλα και να μειώσει την ποιότητα του. Επιπλέον, η καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει άγχος, ιδίως σε υψηλές δόσεις (> 200 mg ανά περίπτωση ή > 400 mg ανά ημέρα) και ειδικότερα, σε ευαίσθητα άτομα, όπως τα άτομα με άγχος ή διπολικές διαταραχές.

### **1.7.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα**

Η σχέση μεταξύ του καφέ, της καφεΐνης και της καρδιαγγειακής υγείας έχει μελετηθεί, με ιδιαίτερη έμφαση να δίνεται στην καρδιακή αρρυθμία, τον καρδιακό ρυθμό, τη χοληστερόλη ορού και την αρτηριακή πίεση. Σύμφωνα με έρευνες, σε άτομα που δεν κατανάλωναν προγενέστερα καφεΐνη, η πρόσληψη της αυξάνει βραχυπρόθεσμα τα επίπεδα επινεφρίνης και αρτηριακής πίεσης. Επίσης, η μεμονωμένη πρόσληψη καφεΐνης (δηλαδή καθαρή καφεΐνη και όχι μέσω του καφέ ή άλλων ροφημάτων) οδηγεί σε μέτρια αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Ωστόσο, δε βρέθηκε καμία ουσιαστική επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε δοκιμές με καφέ (με καφεΐνη), ακόμη και σε άτομα με υπέρταση, ενδεχομένως εξαιτίας των συστατικών του καφέ, όπως το χλωρογενικό οξύ, που δρα εξουδετερώνοντας τις επιδράσεις της καφεΐνης στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ομοίως, σε μελέτες κοόρτης, η κατανάλωση καφέ δε συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης [24].

Η συγκέντρωση της καφεστούλης που ανεβάζει τη χοληστερόλη βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στον αφιльтράριστο καφέ, όπως είναι ο τουρκικός. Σε τυχαιοποιημένες μελέτες, η υψηλή κατανάλωση αφιльтράριστου καφέ (μέση τιμή, έξι κούπες την ημέρα) αύξησε τα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας κατά 17,8 mg ανά δεκατόλιτρο (0,46 mmol ανά λίτρο), συγκριτικά με τον φιλτραρισμένο καφέ, με εκτίμηση υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, 11% υψηλότερο. Στην άλλη πλευρά, ο φιλτραρισμένος καφές δεν ανέβασε τα επίπεδα χοληστερόλης του ορού.

Πειραματικές και μελέτες κοόρτης δεν εμφανίζουν συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη καφεΐνης και την κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την κατανάλωση καφέ και καφεΐνης σε σχέση με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η σταθερή κατανάλωση έως και έξι φλιτζανιών φιλτραρισμένου καφέ την ημέρα, συγκριτικά με την απουσία κατανάλωσης καφέ, δε συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό ή σε άτομα με ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη ή καρδιαγγειακές παθήσεις.

Στην πραγματικότητα, η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (3-5 κούπες ανά ημέρα). Τέλος, έχει διαπιστωθεί μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση καφέ και της στεφανιαίας νόσου, του εγκεφαλικού επεισοδίου και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια [23,24].

### **1.7.2 Σωματικό βάρος – Ινσουλίνη - Διαβήτης τύπου 2**

Μεταβολικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η καφεΐνη μπορεί να βελτιώσει το ενεργειακό ισοζύγιο, μειώνοντας την όρεξη και αυξάνοντας παράλληλα το βασικό μεταβολισμό και τη θερμογένεση που προκαλείται από την τροφή, πιθανότατα μέσω της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της αποσύνδεσης της έκφρασης της πρωτεΐνης 1 στο φαιό λιπώδη ιστό.

Η επαναλαμβανόμενη πρόσληψη καφεΐνης κατά τη διάρκεια της ημέρας (6 δόσεις των 100 mg) οδήγησε σε αύξηση κατά 5% της 24ωρης ενεργειακής δαπάνης. Μελέτες κοόρτης σωματικού βάρους έδειξαν ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση καφεΐνης συσχετίστηκε με ελαφρώς μικρότερη πρόσληψη βάρους.

Περιορισμένα ευρήματα από τυχαιοποιημένες έρευνες υποστήριξαν επίσης μια μέτρια ευεργετική επίδραση της καφεΐνης στο σωματικό λίπος. Πάντως, καφεϊνούχα ροφήματα πλούσια σε θερμίδες, όπως τα αναψυκτικά και τα ενεργειακά ποτά και ο καφές ή το τσάι με προσθήκη ζάχαρης, ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους.

Η καφεΐνη μειώνει βραχυπρόθεσμα την ευαισθησία στην ινσουλίνη, σύμφωνα με την τεχνική «σφιγκτήρα γλυκόζης» (παρατηρείται μείωση κατά 15% μετά από μια δόση 3mg ανά σωματικού βάρους). Το γεγονός αυτό είναι πιθανό να αντανakλά μια ανασταλτική επίδραση της καφεΐνης στην αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνου στους μυς και κατά ένα μέρος μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη απελευθέρωση επινεφρίνης. Όμως, η κατανάλωση καφέ (4-5 κούπες ημερησίως) για διάστημα έως και 6 μηνών δεν επηρεάζει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πέραν αυτού, η κατανάλωση καφέ με ή χωρίς καφεΐνη μειώνει την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από την υπερκατανάλωση φρουκτόζης.

Επιπρόσθετα, σε μελέτες κοόρτης, η καθημερινή κατανάλωση καφέ έχει συσχετιστεί με σταθερά ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, σε σχέση δόσης-απόκρισης, με παρόμοια



αποτελέσματα για τον καφέ με ή χωρίς καφεΐνη. Αθροιστικά, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι αναπτύσσεται ανοχή των ανεπιθύμητων επιδράσεων της καφεΐνης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ή ότι οι αρνητικές επιδράσεις αντισταθμίζονται από τις μακροπρόθεσμες ευεργετικές δράσεις των συστατικών του μη καφεϊνούχου καφέ στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ενδεχομένως στο ήπαρ [24].

### **1.7.3 Καρκίνος και Νοσήματα του Ήπατος**

Πλήθος προοπτικών μελετών κοόρτης εμφανίζουν ισχυρές ενδείξεις ότι η κατανάλωση καφέ και καφεΐνης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ή ποσοστό θανάτου. Συνδέεται με ελαφρώς μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος, μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, καρκίνου του μαστού και καρκίνου του προστάτη. Αναλόγως, έχουν παρατηρηθεί ισχυρές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Σχετικά με τον καρκίνο του ενδομητρίου, οι συνδέσεις που εμφανίζονται είναι παρόμοιες τόσο για τον καφέ με καφεΐνη όσο και για τον καφέ χωρίς, ενώ για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, η συσχέτιση φαίνεται να είναι ισχυρότερη με τον καφεϊνούχο.

Οι ευεργετικές επιδράσεις του καφέ συνδέονται με διάφορες πτυχές της υγείας του ήπατος, όπως των χαμηλότερων επιπέδων ενζύμων που αντικατοπτρίζουν την ηπατική βλάβη και του μικρότερου κινδύνου ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης. Η καφεΐνη μπορεί να αποτρέψει την ηπατική ίνωση μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης, καθώς η αδενοσίνη βοηθά στην αναδιαμόρφωση των ιστών, και της παραγωγής κολλαγόνου και της γένεσης του ινώδους.

Σχετικά με τις τελευταίες παρατηρήσεις, οι μεταβολίτες της καφεΐνης μειώνουν την εναπόθεση κολλαγόνου στα ηπατικά κύτταρα, η καφεΐνη αναστέλλει την γένεση καρκινικών κυττάρων στο ήπαρ (δοκιμή σε ζώα) και μια τυχαιοποιημένη δοκιμή κατέδειξε ότι η κατανάλωση καφέ ελαττώνει τα επίπεδα κολλαγόνου στο ήπαρ σε ασθενείς με ηπατίτιδα C. Επίσης, οι πολυφαινόλες δύναται να δράσουν προστατευτικά κατά της ηπατικής στεάτωσης, βελτιώνοντας την ομοιόσταση του λίπους και το οξειδωτικό στρες [25].

### **1.7.4 Λιθίαση**

Η κατανάλωση καφέ εμφανίζει προστατευτικές ιδιότητες στον κίνδυνο εμφάνισης πέτρας και καρκίνου στη χοληδόχο κύστη. Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η καφεΐνη είναι η αποτροπή του σχηματισμού πετρών, αναστέλλοντας την απορρόφηση του υγρού της χοληδόχου κύστης, με παράλληλη έκκριση χολοκυστοκινίνης και διέγερση της συστολής της χοληδόχου κύστης. Σε έρευνες κοόρτης στην Αμερική, η κατανάλωση και των δυο ειδών καφέ (με ή χωρίς καφεΐνη) συνδυάστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης πέτρας στα νεφρά [24].

### *1.7.5 Υγεία των Οστών*

Η καφεΐνη επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της απορρόφησης ασβεστίου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Συνεπώς, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τον περιορισμό της ημερήσιας κατανάλωσης καφέ (2-3 κούπες/ημέρα) δύναται να συμβάλλει στην πρόληψη οστεοπόρωσης και καταγμάτων, ειδικά στους ηλικιωμένους.

### *1.7.6 Νευρολογικές/ψυχιατρικές παθήσεις*

Προοπτικές μελέτες κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Ασία έχουν παρουσιάσει μια ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης της καφεΐνης και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον. Η καφεΐνη προλαμβάνει τη νόσο του Πάρκινσον (κλινικές μελέτες σε ζώα), πιθανώς με την αναστολή των ντοπαμινεργικών νευροτοξικών επιδράσεων και τη νευροεκφύλιση μέσω του ανταγωνισμού του υποδοχέα αδενοσίνης A<sub>2</sub>A.

Παρομοίως, εμφανίζεται συσχετισμός της κατανάλωσης καφέ και καφεΐνης γενικά, με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης και πιθανής αυτοκτονικής τάσης, σε έρευνες που έγιναν τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη, σε ένα μεγάλος εύρος ομάδων. Βέβαια, τα προγενέστερα δεδομένα ενδέχεται να μην ισχύουν σε άτομα με υψηλή καθημερινή πρόσληψη καφεΐνης (πάνω από 8 κούπες ημερησίως). Η κατανάλωση καφέ δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας ή Αλτσχάιμερ [24,26].

Στην εικόνα 4 που ακολουθεί, διακρίνονται επιγραμματικά οι επιδράσεις της καφεΐνης σε διάφορα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού.



#### **Καρδιαγγειακό Σύστημα**

- Βραχυπρόθεσμα αυξάνει την αρτηριακή πίεση, αλλά αναπτύσσεται μια μικρή ανοχή με τη συνήθη πρόσληψη.



#### **Ενδοκρινικό Σύστημα**

- Βραχυπρόθεσμα μειώνει την ευαισθησία των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη, αλλά η ανοχή φαίνεται να αναπτύσσεται με τη συνήθη πρόσληψη.



#### **Αναπαραγωγικό Σύστημα**

- Ενδέχεται να επηρεάσει την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου και να αυξήσει τον κίνδυνο απώλειας της εγκυμοσύνης.



#### **Εγκέφαλος**

-Αυξάνει την πνευματική διαυγεία.  
-Συμβάλλει στην αύπνια και προκαλεί άγχος (ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις και σε ευαίσθητα άτομα).  
-Ενδέχεται να μειώνει τον κίνδυνο κατάθλιψης.  
-Μπορεί να ενισχύσει την επίδραση των ΜΣΑΦ και της παρακεταμόλης στην αντιμετώπιση του πονοκεφάλου και άλλων αιτίων πόνου.  
-Μπορεί να συμβάλλει στη μείωση εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον.



#### **Πνευμόνες**

-Επιδρά αποτελεσματικά κατά της άπνοιας των πρόωρων νεογνών.  
-Βελτιώνει ελαφρώς τη λειτουργία των πνευμόνων των ενηλίκων.



#### **Ήπαρ**

-Ενδέχεται να μειώσει το κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής ίνωσης, κίρρωσης και καρκίνου.



#### **Νεφροί και Ουροποιητικό Σύστημα**

-Υψηλές δόσεις καφεΐνης μπορούν να προκαλέσουν διουρητική δράση, αλλά οι συνήθεις δόσεις δεν επηρεάζουν τα επίπεδα ενυδάτωσης.

### **Εικόνα 4: Καφεΐνη και Υγεία**

Ανατύπωση από: (van Dam, Rob & Hu, Frank & Willett, Walter. (2020). Coffee, Caffeine, and Health. New England Journal of Medicine. 383. 369-378)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

#### 2.1 Εισαγωγή - Ορισμός

Η έννοια της νόσου της σχιζοφρένειας διερευνήθηκε διεξοδικά κατά τους δυο τελευταίους αιώνες σε σχέση με διαταραχές όπως η μελαγχολία, η μανία ή η γενική "παραφροσύνη", που είναι γνωστές από την αρχαιότητα. Η σχιζοφρένεια είναι μια διαταραχή που επηρεάζει τον τρόπο που σκέφτεται και συμπεριφέρεται το άτομο. Σχετίζεται με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και προκαλείται από γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν έλλειψη επαφής με την πραγματικότητα (ψύχωση), παράλογες σκέψεις, παραισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία, κατατονική συμπεριφορά και αρνητικά συμπτώματα, όπως μειωμένη συναισθηματική έκφραση ή αποστροφή [27].

Μέχρι τα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα, οι Ευρωπαίοι ψυχίατροι ξεκινούν να περιγράφουν διαταραχές μη γνωστών αιτιών, οι οποίες επηρεάζουν κυρίως τους νέους και συχνά προχωρούν σε χρόνια επιδείνωση. Ο Morel, στη Γαλλία, αναφέρθηκε σε ανάλογες περιπτώσεις ως πρόωμη άνοια, στη Σκωτία, ο Clouston επινόησε τον όρο "εφηβική παραφροσύνη". Αντίστοιχα στη Γερμανία, ο Kahlbaum, οριοθέτησε το κατατονικό σύνδρομο και ο Hecker περιέγραψε την εφεφρένεια [28]. Όμως, ο Kraepelin, ήταν εκείνος που πρότεινε να ενσωματωθούν όλες οι ανωτέρω κλινικές εικόνες σε μια ενιαία οντότητα με την ονομασία "πρόωμη άνοια". Το 1911, ο Bleuer, εισηγήθηκε τον όρο σχιζοφρένεια, από τις ελληνικές λέξεις, σχίζω και φρην, που σημαίνουν "διάσπαση του νου".

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μέχρι σήμερα καμία κοινωνία οπουδήποτε στον κόσμο δεν είναι απαλλαγμένη από τη νόσο της σχιζοφρένειας και υπάρχουν ενδείξεις ότι αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία [29].

#### 2.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου της σχιζοφρένειας στη διάρκεια της ζωής τους σε σχέση με τις γυναίκες. Ο κίνδυνος αυτός είναι 1,4 φορές υψηλότερος για τους άνδρες [30]. Σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου το 1% των ανθρώπων πάσχουν από σχιζοφρένεια. Σύμφωνα με δεδομένα από συστηματική ανασκόπηση τα περιστατικά σχιζοφρένειας παρουσίασαν εμφανή διακύμανση μεταξύ των περιοχών, γεγονός που στρέφει το ενδιαφέρον προς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η μέση τιμή εμφάνισης της νόσου ήταν 15,2 ανά 100.000 άτομα [31].

Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου εμφανίζεται στο ηλικιακό φάσμα 15 με 30 ετών, σπάνια εμφανίζονται περιστατικά στην ηλικία των 10 ή μετά τα 40. Επίσης, τα δυο φύλα διαφέρουν στην έναρξη της νόσου, οι άνδρες θα εκδηλώσουν τη νόσο κατά πέντε χρόνια νωρίτερα συγκριτικά με τις γυναίκες.

Σε μελέτη που εκπονήθηκε μεταξύ 4 χωρών της Ευρώπης (Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία και Ισπανία), σε 4000 ασθενείς με σχιζοφρένεια, τα δημογραφικά στοιχεία που προέκυψαν, παρουσίασαν σχετική ομοιογένεια, με εξαίρεση την Γερμανία όπου οι ασθενείς κρίθηκαν από τον ψυχίατρο τους ως πιο σοβαρά περιστατικά, με πρόσβαση σε υψηλότερο επίπεδο νοσηλείας και τέλος να ζουν συχνότερα μόνοι τους αντί σε οικογενειακό περιβάλλον, έναντι των υπόλοιπων χωρών [32].

Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι κατά 20% μικρότερο σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Εκτιμάται ότι το 4,9% των ασθενών θα προβούν σε αυτοχειρία κατά τη διάρκεια της ζωής τους, συνήθως στην έναρξη της νόσου. Οι βασικές αιτίες είναι η μη ύπαρξη κοινωνικής ζωής και η αδυναμία αντιμετώπισης της καθημερινότητας [33].

### **2.3 Αιτιοπαθογένεια**

Η σχιζοφρένεια αποτελεί ένα σύνθετο, ετερογενές συμπεριφορικό και γνωστικό σύνδρομο το οποίο φαίνεται ότι προέρχεται από διαταραχή της ανάπτυξης του εγκεφάλου και έχει ως αιτία πρόκλησης γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί δε λειτουργούν ανεξάρτητα μεταξύ τους αλλά συνδυαστικά [34].

Σύμφωνα με μελέτες, αναδεικνύεται επίσης η σπουδαιότητα της γενετικής συνιστώσας, χαρακτηρίζοντας τη νόσο ως κατά βάση κληρονομική. Αναφέρεται ότι η κληρονομικότητα της σχιζοφρένειας υπολογίζεται στο 80% [35].

#### **2.3.1 Γενετικοί Παράγοντες**

Οι γενετικοί παράγοντες συσχετίζονται άμεσα με την κληρονομικότητα που αναφέρθηκε παραπάνω και αποτελούν την έναρξη της νόσου. Συγκεκριμένα, οι παράγοντες αυτοί διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων και των οργάνων, την ανάπτυξη ασθενειών και ατομικών δεξιοτήτων.

Η διερεύνηση της γενετικής συνιστώσας στις ψυχικές ασθένειες γίνεται με τη μελέτη οικογενειών, μονοζυγωτικών διδύμων (ταυτόσημο γονιδίωμα) και παιδιών που έχουν υιοθετηθεί. Ειδικότερα, για τη μελέτη οικογενειών απαραίτητη είναι η ύπαρξη του γενεαλογικού δέντρου ώστε να φανεί εάν η ασθένεια είναι οικογενής, δηλαδή εάν πολλές διαδοχικές γενιές πάσχουν από την ίδια νόσο. Τώρα, αν δεν υπάρχει κανένας συγγενής στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον ή η συγγένεια είναι μακρινή σε σχέση με το άτομο που νοσεί, τότε η ασθένεια καλείται σποραδική. Σχετικά με τα παιδιά που υιοθετούνται, μελέτες υιοθεσίας τεκμηρίωσαν ότι, μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας διατρέχουν εκείνα που η βιολογική τους μητέρα νοσεί. Σε αντίθεση με εκείνα που προέρχονται από υγιείς γονείς και κάποιο μέλος της οικογένειας που τα υιοθέτησε, νόσησε αργότερα με σχιζοφρένεια [36].

Το επόμενο κύμα της γενετικής έρευνας σχετικά με την σχιζοφρένεια, χρησιμοποίησε την προσέγγιση των "υποψήφιων γονιδίων", η οποία διερευνούσε τη συσχέτιση πιθανής ευαισθησίας των γονιδίων με τη νόσο. Σήμερα, περισσότερα από 1000 γονίδια έχουν δοκιμαστεί με αρκετές παραλλαγές στο καθένα από αυτά. Όμως, η διεισδυτικότητα που εμφανίζουν στη νόσο είναι μικρή [37].

Πέρα από την προσέγγιση των "υποψήφιων γονιδίων" η μοριακή βιολογία χρησιμοποιεί και μελέτες συσχέτισης που αφορούν ολόκληρο το γονιδίωμα – GWAS (Genome Wide Association Studies), οι οποίες δε βασίζονται σε εκ των προτέρων συγκεκριμένα γονίδια για συσχετίσεις κοινών γονιδιακών παραλλαγών και της νόσου. Αν συγκεκριμένες παραλλαγές απαντώνται εντός διαφόρων γονιδίων σε ασθενείς, υπάρχει η πιθανότητα να σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία εμφάνισης σχιζοφρένειας.

Για παράδειγμα, βρέθηκαν συσχετίσεις στον υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης, σε διάφορα γονίδια που εμπλέκονται στη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση και συναπτική πλαστικότητα και σε ιστούς με κεντρική ανοσολογική λειτουργία [36].

Η συμβολή των μελετών GWAS έχουν αποδειχθεί πολύ χρήσιμες, σε περίπτωση ταυτοποίησης μιας σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού ενός νουκλεοτιδίου (SNP) και ενός φαινοτύπου της νόσου [38].

Μια χρωμοσωμική περιοχή που έχει επισημανθεί από τους ερευνητές ως καλός δείκτης για την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας απαντάται στο χρωμόσωμα 13 (q34), ονομάζεται γονίδιο G72 και κωδικοποιεί την οξειδάση των D-αμινοξέων (DAO), η οποία διεγείρει την παραγωγή N-μεθυλο- $\beta$ -ασπαρτικού, δηλαδή του διεγερτικού των γλουταμινικών υποδοχέων του εγκεφάλου. Τα χαμηλά ποσοστά του γλουταμινικού οξέος σχετίζονται με την κακή απόδοση της λειτουργίας του μετωπιαίου λοβού και του υπόκαμπου, με επακόλουθο τη μείωση της ντοπαμίνης σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας [39].

Το γονίδιο NRG1, εντοπίζεται στο όγδοο χρωμόσωμα και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη neuregulin 1, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και αφορά τη συναπτική πλαστικότητα.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν σημαντική εξασθένηση της συναπτικής πλαστικότητας, εξαιτίας ανωμαλιών στις συνδέσεις και απώλειας ή υπερέκφρασης του γονιδίου. Η DISC1 (disrupted in schizophrenia 1 protein) είναι μια πρωτεΐνη ενδοκυττάρου κόμβου η οποία βρίσκεται σε αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι κρίσιμες για τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των νευρώνων, καθώς και για την διάπλαση των δενδριτών και τη συναπτική λειτουργία κατά την διάρκεια της νευροανάπτυξης. Αναγνωρίζεται ως ένας ισχυρός παράγοντας εμφάνισης σχιζοφρένειας [40].

Το γονίδιο DTNBP1, βρίσκεται στον βραχίονα του χρωμοσώματος 6, το οποίο κωδικοποιεί τη Dysbindin-1 και έχει συνδεθεί με τη σχιζοφρένεια σε πολλούς πληθυσμούς. Η Dysbindin-1 ρυθμίζει την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών, την έκφραση του μετασυναπτικού υποδοχέα και την ανάπτυξη του εγκεφάλου [41]. Το γονίδιο κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) αποτελεί ένα από τα πιο διερευνημένα υποψήφια γονίδια για τη σχιζοφρένεια λόγω του ρόλου του στην αποικοδόμηση της ντοπαμίνης (DA). Ο πολυμορφισμός COMT Val158Met ενδέχεται να συμβάλλει στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου επηρεάζοντας συγκεκριμένες νευροψυχολογικές διαταραχές και ανωμαλίες του εγκεφάλου, οι οποίοι έχουν προταθεί ως ενδοφαινότυποι (κληρονομικά χαρακτηριστικά) για τη σχιζοφρένεια [42].

Έχουν γίνει πολλές έρευνες για να βρεθούν παραλλαγές στο ανθρώπινο DNA που να εμφανίζουν ευαισθησία ως προς τη σχιζοφρένεια. Το SNP rs1344706 ύστερα από μελέτες αποδείχθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε άλλη ανάλυση με δείγμα τον Κινεζικό πληθυσμό μεγαλύτερη συσχέτιση εμφάνισε το SNP rs359895 [38].

## **2.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Παρά το μεγάλο αριθμό μελετών που έχουν εκπονηθεί όλα αυτά τα χρόνια σχετικά με τη σχιζοφρένεια, τα αιτία που προκαλούν την ανάπτυξη της δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Αυτό που έχει καταστεί σαφές είναι ότι αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο. Το σύμπλεγμα γενετικών, βιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων συνεπικουρούν στην εμφάνιση της. Ειδικότερα, για τους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου, ολόένα και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι όχι μόνο συμβάλλουν στην ασθένεια, αλλά υποδεικνύουν επίσης τρόπους για την ανακάλυψη πιθανών ομάδων υψηλού κινδύνου, με συνέπεια να επηρεαστεί η κλινική διαχείριση της νόσου [43].

### **2.4.1 Περιβάλλον γέννησης**

Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν υποδείξει ότι οι διαταραχές στη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής ή αμέσως μετά τη γέννηση μπορεί να είναι θεμελιώδεις για την αιτιολόγηση ορισμένων μορφών σχιζοφρένειας.

Η κακή διατροφή του εμβρύου, η οποία συνεπάγεται μείωση της παροχής οξυγόνου, ιωδίου, γλυκόζης και σιδήρου, πιθανώς να επηρεάσει τη φυσιολογική ανάπτυξη των δομών του εγκεφάλου, καθιστώντας το άτομο ευάλωτο στην ανάπτυξη της νόσου. Εκτός από την κακή διατροφή του μωρού, φαίνεται να εμπλέκονται επίσης ο διαβήτης, η χρόνια πνευμονοπάθεια, η αναιμία και η ανεπαρκής σίτιση της μητέρας κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Επιπλέον, ο πρόωρος τοκετός (πριν τις 33 εβδομάδες κύησης) ενδέχεται να αυξήσει τις πιθανότητες ανάπτυξης σχιζοφρένειας.

Περιγεννητικά συμβάντα και επιπλοκές κατά τη διάρκεια του τοκετού που προκαλούν υποξία ή ισχαιμία είναι δυνατό να οδηγήσουν σε βλάβες στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο. Τα άτομα που

γεννιούνται τον χειμώνα και την αρχή της άνοιξης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε ποσοστό 5 και 15% , ανάλογα με την βαρύτητα του χειμώνα [39].

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια και γεννιούνται στη διάρκεια του χειμώνα έχουν χαμηλότερη κεφαλική περίμετρο κατά τη γέννηση. Το γεγονός αυτό αποτελεί απόρροια των μεταβολών της βιταμίνης D, εξαιτίας των εποχιακών διακυμάνσεών της [44]. Η προγεννητική υποβιταμίνωση D, μέχρι το δεύτερο έτος της ηλικίας, μπορεί να επισημανθεί ως αιτιολογικός παράγοντας της νόσου.

Η προγεννητική έκθεση σε μόλυβδο, έναν νευροτοξικό παράγοντα, φαίνεται να σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας. Η μόλυνση από ιούς, όπως αυτούς της γρίπης, της πολιομυελίτιδας, της ερυθράς και της ιλαράς, θεωρείται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου.

Επιπλέον, η οξεία λοίμωξη από το *Toxoplasma gondii*, ένα τερατογόνο ενδοκυττάριο παράσιτο του ΚΝΣ, συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου στην ενήλικη ζωή. Ομοίως, έχει διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ ιογενούς λοίμωξης και του ΚΝΣ από κυτταρομεγαλοϊό κατά την παιδική ηλικία.

#### **2.4.2 Περιβάλλον ανάπτυξης**

Τα βιώματα και το περιβάλλον όπου μεγαλώνει ένα παιδί αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την εξέλιξη του. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον μεταξύ της σχέσης του παιδικού τραύματος και του κινδύνου εμφάνισης ψυχικής νόσου. Εθνική Βρετανική έρευνα ανέδειξε τη συσχέτιση αυτή. Οι ασθενείς με ψυχώσεις είχαν βιώσει τραυματικές εμπειρίες και θυματοποιηθεί κατά την παιδική τους ηλικία. Ακόμη, μελέτες συγκεκριμένων ψυχωσικών συμπτωμάτων έχουν συσχετίσει τις ψευδαισθήσεις με την παιδική κακοποίηση και την παραμέληση. Ο μόνιμος αποχωρισμός ή ο θάνατος του ενός ή και των δυο γονέων σχετίζεται με υπερτριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το παιδικό τραύμα οδηγεί στην ψύχωση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, αλλά έχει υποδειχθεί ότι οι τραυματικές εμπειρίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, ο οποίος εμπλέκεται στην απόκριση του στρες [45].

#### **2.4.3 Περιβάλλον ενηλικίωσης**

Τα άτομα που γεννιούνται, ανατρέφονται και διαμένουν σε πόλεις έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν σχιζοφρένεια συγκριτικά με εκείνα που ζουν σε αγροτικές περιοχές.

Η μελέτη Aetiology and Ethnicity of Schizophrenia and Other Psychoses (AESOP), έδειξε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης για όλες τις ψυχώσεις στο Νότιγγαμ και Μπρίστολ σε σύγκριση με το νοτιοανατολικό Λονδίνο. Ακόμη και εντός του Λονδίνου, υπήρχαν διακυμάνσεις στα ποσοστά, με τα μεγαλύτερα να εντοπίζονται στις περιοχές με τη μικρότερη κοινωνική συνοχή [46].



Ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας μεταξύ των μεταναστών και των εθνικών μειονοτήτων. Υψηλός κίνδυνος ψύχωσης έχει καταδειχθεί μεταξύ των κατοίκων του Σουρινάμ στις Κάτω Χώρες, των Αφρικανών προσφύγων στη Σουηδία, των Ελλήνων μεταναστών στο Βέλγιο και των Σκανδιναβών μεταναστών στη Δανία. Η μελέτη AESOP που αναφέρθηκε παραπάνω έδειξε εννεαπλάσια επίπτωση μεταξύ των ατόμων από την Αφρική και την Καραϊβική, που διαμένουν κυρίως στον Λονδίνο, συγκριτικά με τους λευκούς Βρετανούς.

Οι κοινωνικές αντιξοότητες, οι φυλετικές διακρίσεις, η κακή κοινωνικοοικονομική θέση, η διάλυση της οικογένειας και η ανεργία αποτελούν παράγοντες που συνεπικουρούν στην εμφάνιση της νόσου. Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ του κοινωνικού αποκλεισμού και των ψυχωσικών ασθενειών.

Τα άτομα με ψυχικές διαταραχές ζουν συχνά μόνα τους, αποτυγχάνουν να δημιουργήσουν μακροχρόνιες σχέσεις και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ανεργίας. Ο κοινωνικός αποκλεισμός μπορεί να σχετίζεται με την απουσία κοινωνικής συνοχής ή υποστήριξης.

#### ***2.4.4 Κάνναβη και Σχιζοφρένεια***

Οι γρήγοροι ρυθμοί της καθημερινότητας οδηγούν τους ανθρώπους στην αναζήτηση τρόπων ψυχικής χαλάρωσης, μερικοί από αυτούς είναι δημιουργικοί και άλλοι καταστροφικοί. Ένας από αυτούς αποτελεί και η κατάχρηση ουσιών, συγκεκριμένα της κάνναβης. Η κάνναβη σχετίζεται άμεσα με τη δημιουργία ψύχωσης, στο φάσμα το οποίο βρίσκεται και η σχιζοφρένεια. Μελέτη έδειξε ότι η χρήση κάνναβης, κυρίως η τετραϋδροκανναβινόλη (THC), σε γενετικά προδιατεθειμένους ή σε πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο, οδηγεί σε πρόωρη διάγνωση σχιζοφρένειας. Η THC επιδεινώνει επίσης τα συμπτώματα της νόσου και προκαλεί περισσότερες υποτροπές και νοσηλείες. Οι μελέτες νευροαπεικόνισης παρουσιάζουν την επιβλαβή επίδραση της κάνναβης στη μορφολογία του εγκεφάλου, ειδικότερα στους εγκεφάλους των εφήβων.

Πρόσφατες δοκιμές στη θεραπευτική χρήση της κανναβιδιόλης (CBD) δείχνουν την καταπραϊντική επίδρασή της στα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και την αντίθετη επίδραση της THC. Παρά τις θεραπευτικές ιδιότητες της CBD, εξακολουθεί να υπάρχει περισσότερη βλάβη από τη χρήση της κάνναβης, αντί για τα οφέλη της, συγκεκριμένα στους εφήβους [47].

#### ***2.4.5 Αμφεταμίνη και Σχιζοφρένεια***

Η χρήση αμφεταμινών ενδέχεται να επισπεύσει και να επιδεινώσει τα θετικά σχιζοφρενικά συμπτώματα, τα οποία πιθανότατα συμβαίνουν ενεργοποιώντας την ντοπαμίνη στα άτομα που νοσούν.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση αμφεταμινών σχετίζεται με την κατάθλιψη. Καταθλιπτικά συμπτώματα αναφέρονται σε ποσοστό έως και 75% των ατόμων με σχιζοφρένεια [48].

#### **2.4.6 Παράγοντες κατά την Εγκυμοσύνη**

Εκτός από τους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σχιζοφρένειας, υπάρχουν και αυτοί που συμβαίνουν πριν την γέννηση, στην γέννηση και ύστερα από τις πρώτες 28 ημέρες. Οι οποίοι και θα αναφερθούν παρακάτω:

- ❖ Εποχή και τοποθεσία γέννησης
- ❖ Μόλυνση από τον ιό της γρίπης
- ❖ Μόλυνση από τον ιό της ερυθράς και οποιαδήποτε άλλης μορφής
- ❖ Επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη
- ❖ Η απώλεια ή η υπερβολική λήψη βάρους της εγκύου
- ❖ Η μη συμβατότητα αίματος Rh της μητέρας και του βρέφους
- ❖ Χαμηλό βάρος γέννησης
- ❖ Οι κληρονομικές και αναπαραγωγικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου ΣΜΝ
- ❖ Αναπνευστική λοίμωξη της εγκύου κατά το δεύτερο τρίμηνο
- ❖ Προωρότητα [49].

#### **2.5 Διάγνωση – Συμπτώματα**

Η διάγνωση της σχιζοφρένειας μπορεί να είναι βέβαιη στην περίπτωση μόνο όπου αποκλειστούν άλλες ασθένειες με παρόμοια συμπτώματα (επιληψία, εγκεφαλικοί όγκοι, σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος του Huntington κ.α.), καθώς δεν υπάρχει εξειδικευμένη εξέταση. Ο ψυχίατρος για να καταλήξει στην γνωμάτευση λαμβάνει υπόψιν του το ιστορικό και τα συμπτώματα του ασθενούς. Τα συμπτώματα πρέπει να υπάρχουν για τουλάχιστον 6 μήνες και να συσχετίζονται παράλληλα με σημαντική πτώση της απόδοσης στην εργασία ή στην κοινωνική ζωή γενικότερα.

Σημαντικό ρόλο εδώ, διαδραματίζουν οι πληροφορίες που θα δοθούν από το οικογενειακό ή το φιλικό περιβάλλον, για να μπορέσει να προσδιοριστεί ο χρόνος έναρξης της νόσου. Το πρώτο πράγμα που θα πράξει ο γιατρός είναι ο αποκλεισμός των ψυχωτικών συμπτωμάτων να οφείλεται σε διακυμάνσεις της ψυχικής διάθεσης. Επίσης, γίνονται εργαστηριακές εξετάσεις για να αποκλειστεί η κατάχρηση ουσιών ή μια υποκείμενη οργανική, νευρολογική ή ενδοκρινική νόσος η οποία μπορεί να φέρει τα ίδια χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν διαταραχές που είναι ορατές σε μια αξονική (CT) ή μαγνητική (MRI) τομογραφία. Οι αλλοιώσεις αυτές, ωστόσο, δεν είναι αρκετές για να βοηθήσουν στη διάγνωση της νόσου [50]. Επίσης, συχνά η αρχική διάγνωση ενδέχεται να αλλάξει, με την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων.

Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από θετικά και αρνητικά συμπτώματα που μπορούν να επηρεάσουν τις σκέψεις, την αντίληψη, την ομιλία και τη συμπεριφορά του ασθενούς. Τα θετικά συμπτώματα αποτελούν τις παθολογικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν τις ψευδαισθήσεις, κυρίως ακουστικές

(συνομιλία με τον ίδιο τον ασθενή ή για τον ασθενή) και παραληρητικές ιδέες που είναι συχνά παρανοϊκές. Πέραν των ακουστικών, οι ψευδαισθήσεις ενδέχεται να είναι οσφρητικές ή οπτικές.

Τα αρνητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν απώλεια της αίσθησης της ευχαρίστησης, μηδενική επιρροή, απώλεια της θέλησης ή της κίνησης και κοινωνική απόσυρση.

Με βάση το Εθνικό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας παρατίθενται τα αρνητικά συμπτώματα:

- ❖ Αμβλυμένη επίδραση: μείωση της εξωτερικής έκφρασης του συναισθήματος σε σχέση με την έκφραση του προσώπου, τη φωνητική έκφραση και τις κινήσεις του σώματος.
- ❖ Αλογία: μείωση του λόγου και της αυθόρμητης αντίδρασης.
- ❖ Ανηδονία: μείωση της έντασης ή της συχνότητας των ευχάριστων εμπειριών σε όλους τους τομείς.
- ❖ Αντικοινωνικότητα: μείωση της συχνότητας της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και του ενδιαφέροντος για τη δημιουργία στενών σχέσεων με άλλους.
- ❖ Αποστροφή: μείωση της επιθυμίας έναρξης δραστηριοτήτων, θέση στόχων και διεκπεραίωσής τους [51].

Όπως αναφέρθηκε και στην τυπολογία η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται επίσης από αποδιοργανωμένη σκέψη, η οποία εκδηλώνεται στην ομιλία και τη συμπεριφορά. Ο ασθενής με σχιζοφρένεια τις περισσότερες φορές υποφέρει εξαιτίας τη μη καθαρής του σκέψης. Οι σκέψεις του μπορεί να έρχονται, να φεύγουν, να αλλάζουν και εκείνος να μην έχει τη δυνατότητα να τις ελέγξει. Η συγκέντρωση σε μια σκέψη για πολύ ώρα φαντάζει δύσκολη με αποτέλεσμα την απόσπαση του. Επίσης, ο ασθενής δεν μπορεί να διακρίνει τη διαφορά ανάμεσα στο σχετικό και το απόλυτο, δεν χαιρεί ευχέρειας δόμησης της σκέψης του. Τέλος, εμφανίζονται παραληρητικές και παρανοϊκές ιδέες.

Η αντίληψη αποτελεί μια ακόμη επηρεαζόμενη από τη νόσο λειτουργία, ο ασθενής ακούει διάφορους ήχους, ακουστικές ψευδαισθήσεις. Οι πιο χαρακτηριστικές είναι οι φωνές που προέρχονται από το κεφάλι του ή απ' έξω που τον σχολιάζουν ή αν είναι παραπάνω από δυο συζητούν μεταξύ τους και του δίνουν εντολές. Αυτές ενέχουν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο, καθώς μπορεί να του υποδείξουν να βλάψει τον εαυτό του. Λιγότερο συχνά, αλλά όχι σπάνιες είναι οι οπτικές ψευδαισθήσεις.

Το συναίσθημα του πάσχοντος από σχιζοφρένεια συχνά δεν είναι το αναμενόμενο της περίπτωσης ή είναι τελείως επίπεδο. Τα χαρακτηριστικά που παρουσιάζει είναι αυτά της αδιαφορίας, απάθειας, κενότητας, ρηχότητας και επιπολαιότητας. Επιπρόσθετα, διακρίνονται αμφιθυμία (συναίσθηματα αγάπης και μίσους ταυτόχρονα) και αμφιβουλησία (ταυτόχρονη επιθυμία για δράση και τάση για

αδράνεια). Η απουσία της βούλησης οδηγεί στην κατάργηση της μυϊκής αντίστασης, και την αποκαλούμενη «κηρώδη ευκαμψία» [50].

Κανένα μεμονωμένο σημάδι ή σύμπτωμα δεν είναι παθογνωμονικό της σχιζοφρένειας. Για να υπάρξει οριστική διάγνωση, οι ενδείξεις και τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα, και ορισμένα πρέπει να είναι παρόντα για τουλάχιστον έξι μήνες. Επιπλέον, τα συμπτώματα αυτά πρέπει να συνδέονται με έντονη επαγγελματική και κοινωνική δυσλειτουργία [52].

## 2.6 Τυπολογία

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV, η σχιζοφρένεια περιλαμβάνει πέντε τύπους, οι οποίοι αντανακλούν την κλινική εικόνα του ασθενούς. Επιπλέον, η γνώση του υποτύπου επιτρέπει την κατάλληλη διαχείριση και αντίδραση του κάθε ασθενούς, σε οποιαδήποτε κατάσταση.

1. Παρανοϊκή σχιζοφρένεια: χαρακτηρίζεται κυρίως από ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες (διωκτικές ή μεγαλομανίας). Οι ψευδαισθήσεις είναι κατά κύριο λόγο ακουστικές και συνήθως εχθρικές ή απειλητικές. Τα άτομα κυριεύονται από αισθήματα φόβου καθώς θεωρούν ότι κάποιος θέλει να τους βλάψει, τους παρακολουθεί ή δρα εναντίων τους. Η πνευματική λειτουργία του ασθενούς είναι κανονική όπως και η εκδήλωση των συναισθημάτων του. Αποτελεί την συχνότερη σε εμφάνιση μορφή.

2. Κατατονική σχιζοφρένεια: ο συγκεκριμένος τύπος εκδηλώνεται με δυο μορφές, αυτή της κατατονίας και αυτή της υπερδιέγερσης. Στην πρώτη μορφή ο ασθενής παρουσιάζει κινητική ακαμψία (καταληψία), εμβροντησία, αρνητισμό και αδιαφορία. Στη δεύτερη, ο ασθενής βρίσκεται σε φρενήρη κατάσταση, η ομιλία του χαρακτηρίζεται ως στερεοτυπική και παράξενη με συνεχή επανάληψη. Παρά την ακραία δραστηριότητα τους, οι ασθενείς παραμένουν κλειστοί. Αν και ορισμένοι παρουσιάζουν την μια ή την άλλη μορφή, στις περισσότερες περιπτώσεις εναλλάσσονται στον ίδιο ασθενή.

3. Αποδιοργανωτική σχιζοφρένεια: εδώ οι ψευδαισθήσεις και οι παραισθήσεις, αν και είναι παρούσες δεν είναι οργανωμένες.

Συνήθως υπάρχει νοσηρή διαταραχή της προσωπικότητας, πρώιμη και ύπουλη έναρξη και χρόνια πορεία χωρίς σημαντική ύφεση. Ο ασθενής παρουσιάζει αποδιοργανωμένη συμπεριφορά και αποδιοργανωμένο λόγο που συνοδεύεται από ανόητη συμπεριφορά και αναίτιο γέλιο. Επίσης, η αποδιοργανωμένη αυτή συμπεριφορά μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως η προετοιμασία ενός γεύματος ή διατήρηση της υγιεινής [50].

4. Υπολειμματική σχιζοφρένεια: στον τύπο αυτό έχει υπάρξει ήδη ένα επεισόδιο σχιζοφρένειας στο παρελθόν, αλλά στην τωρινή κλινική εικόνα δεν εμφανίζονται έντονα ψυχωτικά συμπτώματα, αντίθετα εμφανίζονται αρνητικά ή εξασθενημένα θετικά [50].

5. Αδιαφοροποίητη σχιζοφρένεια: αποτελεί έναν από τους πολυπλοκότερους τύπους. Ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα από έναν ή και παραπάνω τύπους που προαναφέρθηκαν παραπάνω. Ο συγκεκριμένος τύπος περιλαμβάνει παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία και συμπεριφορά και κατατονία.

## **2.7 Νευροδιαβιβαστές και Σχιζοφρένεια**

Η ντοπαμίνη αποτελεί τον ζωτικότερο νευροδιαβιβαστή του ανθρώπινου εγκεφάλου, είναι ο πομπός των σημάτων των νεύρων.

Ανήκει στις οικογένειες των κατεχολαμινών και των φαινοθαλαμινών με χημικό τύπο  $C_8H_{11}NO_2$ . Ως οργανική χημική ουσία μπορεί να ενεργήσει ταυτόχρονα τόσο ως ορμόνη όσο και ως νευροδιαβιβαστής. Οποιαδήποτε παρεμβολή στην πορεία της ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες διαταραχές, όπως η απώλεια μνήμης. Ο πάσχων ασθενής δεν δύναται να εκτελέσει καθημερινές εργασίες, καθώς τα σήματα δεν μεταδίδονται επαρκώς.

Η ντοπαμίνη είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση της κίνησης, της προσοχής, της μάθησης και των συναισθηματικών αντιδράσεων. Η αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό-μεσοφλοιώδες σύστημα πιστεύεται ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για την εμφάνιση θετικών συμπτωμάτων.

Το GABA, γ-αμινο-βουτυρικό οξύ, αποτελεί τον πιο διαδεδομένο νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στην περιοχή του φλοιού του εγκεφάλου, όπου και ελέγχει όλες τις λειτουργίες του. Ακόμη, το GABA διευθύνει το αίσθημα του άγχους, καθώς συνδέεται με μια πρωτεΐνη του εγκεφάλου, γνωστή και ως υποδοχέας του, επιδρώντας καταπραϋντικά στον εγκέφαλο. Η παρατήρηση μεταβολών σχετικά με την GABAεργική νευροδιαβίβαση, παρουσιάζει γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται άμεσα με τη σχιζοφρένεια.

Το γλουταμινικό οξύ είναι διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο, ο οποίος βοηθά στην ενεργοποίηση των νευρώνων και άλλων εγκεφαλικών κυττάρων. Περίπου το 60% των νευρώνων περιέχουν γλουταμινικό οξύ και σχεδόν όλοι έχουν ένα τύπο υποδοχέα γλουταμινικού. Επίσης, βοηθά στη σύνθεση του GABA. Το γλουταμινικό οξύ συμβάλλει στην ανάπτυξη του προγεννητικού εγκεφάλου και του παιδιού. Κατά τη διάρκεια ωρίμανσης του εγκεφάλου, κρίσιμο ρόλο διαδραματίζουν η ικανότητα εκμάθησης και η μνήμη (αποθήκευση νέων δεξιοτήτων για μεταγενέστερη χρήση).

Το άτομο με σχιζοφρένεια δεν είναι ικανό να διατηρήσει τη μνήμη του και αντιμετωπίζει δυσκολίες να χρησιμοποιήσει τις ήδη υπάρχουσες καταγεγραμμένες δεξιότητές του. Έρευνες κατέδειξαν την ισχυρή σύνδεση μεταξύ ντοπαμίνης, γλουταμινικού και σχιζοφρένειας [53].

Η σεροτονίνη (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O) αποτελεί μια χημική ουσία των νευρικών κυττάρων, η οποία διαβιβάζει σήματα μεταξύ τους. Η σεροτονίνη βρίσκεται κυρίως στο πεπτικό σύστημα, στα αιμοπετάλια και σε ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο νευροδιαβιβαστής αυτός είναι υπεύθυνος για τα αισθήματα της ευεξίας και της ευτυχίας. Το σεροτονινεργικό σύστημα αλληλεπιδρά με το ντοπαμινεργικό σε διάφορα επίπεδα. Υπάρχει λοιπόν η πιθανότητα στη σχιζοφρένεια να εμφανίζεται μειωμένη η ανασταλκτική δράση της σεροτονίνης στη ντοπαμίνη και ως άμεσο επακόλουθο την αύξηση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας σε υποφλοιώδεις περιοχές [54].

## 2.8 Πρόγνωση

Η πρόγνωση είναι επιφυλακτική για τη νόσο και η πλήρης ανάρρωση είναι ασυνήθιστη. Σύμφωνα με μελέτες ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και ψυχοθεραπεία, επανέρχεται σε φυσιολογικά λειτουργικά επίπεδα σε σημείο να ζουν αυτόνομα σε ικανοποιητικό βαθμό. Χωρίς φαρμακευτική αγωγή το 70-80% των ασθενών που πέρασαν ένα επεισόδιο της νόσου θα υποτροπιάσουν στο διάστημα των επόμενων δώδεκα μηνών και θα παρουσιάσουν ένα νέο επεισόδιο. Η φαρμακευτική αγωγή όταν τηρείται πιστά, μπορεί να μειώσει τα ποσοστά των υποτροπών κατά 30% [50].

Επίσης, έρευνες τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη έδειξαν ότι ύστερα από πέντε χρόνια, η εικόνα των συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν επιδεινώνεται αλλά σταθεροποιείται.

Όπως συμβαίνει με πολλές άλλες διαταραχές, ενδέχεται να υπάρχει μεγάλος βαθμός απόκλισης ή ετερογένειας μεταξύ των ατόμων. Επιπρόσθετα, η σταθεροποίηση που παρουσιάζεται δεν προστατεύει από το σχετικά υψηλό ποσοστό θνησιμότητας της νόσου. Συνολικά η διάρκεια ζωής των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι μειωμένη κατά εννέα χρόνια ή και περισσότερο σε σύγκριση με το μέσο όρο του γενικού πληθυσμού. Αυτό οφείλεται κατά ένα μέρος στο υψηλό ποσοστό αυτοκτονιών κατά τη διάρκεια των πρώτων δέκα ετών της διαταραχής στους άνδρες ασθενείς με σχιζοφρένεια [55].

Παράγοντες που σχετίζονται με την καλή πρόγνωση της σχιζοφρένειας είναι η όψιμη έναρξη της νόσου, η λειτουργικότητα και το επίπεδο των δεξιοτήτων πριν την εμφάνιση της σχιζοφρένειας και ένα καλό υποστηρικτικό σύστημα.

Όσον αφορά στην κακή πρόγνωση, οι παράγοντες που σχετίζονται άμεσα είναι η πρόωμη έναρξη της νόσου, το οικογενειακό ιστορικό της σχιζοφρένειας, οι δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου και τα εμφανή γνωστικά συμπτώματα. Τα θετικά συμπτώματα ανταποκρίνονται συνήθως καλά στην αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, σε σχέση με τα υπόλοιπα συμπτώματα που επιμένουν περισσότερο.

## 2.9 Θεραπευτική Προσέγγιση

Ο κίνδυνος εμφάνισης της σχιζοφρένειας κατά τη διάρκεια της ζωής είναι περίπου 1 στις 100 περιπτώσεις, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα, θνησιμότητα και απώλεια ποιότητας ζωής. Παγκοσμίως περισσότερα από είκοσι εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο. Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση της κάθε περίπτωσης είναι η δημιουργία αμοιβαίας σχέσης μεταξύ του ασθενούς και του θεράποντος ιατρού. Καθώς εμφανίζεται σημαντική διακύμανση στο επίπεδο της διαταραχής, του άγχους, της ευερεθιστότητας και της καχυποψίας ανάλογα με τη φύση και το στάδιο της ασθένειας.

Ο γιατρός είναι σε θέση να αναγνωρίσει τα πρώιμα σημάδια της πρόδρομης νόσου, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε έγκαιρη θεραπεία και σε μια καλύτερη πρόγνωση για τους ασθενείς. Συχνά τα πρόδρομα συμπτώματα δε διακρίνονται από αυτά της κατάθλιψης και των αγχωδών διαταραχών και είναι τα εξής:

- ❖ Μειωμένη συγκέντρωση
- ❖ Μειωμένη διάθεση
- ❖ Διαταραχή ύπνου και
- ❖ Άγχος.

Ένα κρίσιμο σημείο στη διαχείριση της νόσου αποτελεί ο προσδιορισμός της χρονικής πορείας της, η οποία θα καθορίσει και την προσέγγιση της. Τα στάδια διαχείρισης παρατίθενται παρακάτω:

- ❖ Πρόδρομη
- ❖ Οξύ/πρώτο επεισόδιο
- ❖ Στάδιο ανάρρωσης
- ❖ Συντήρηση (αποκατάσταση και πρόληψη υποτροπής)
- ❖ Υποτροπή.

Η ιατρική εξέταση και η διερεύνηση των ατόμων με σχιζοφρένεια εξυπηρετούν διάφορους σκοπούς και καθορίζονται κατά ένα μεγάλο βαθμό από το στάδιο της διαχείρισης της νόσου. Σχετικά με την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου, προτεραιότητα έχει ο αποκλεισμός οποιαδήποτε οργανικής αιτίας της ψύχωσης. Για τους ασθενείς που ήδη λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, η ιατρική εξέταση και οι περαιτέρω εξετάσεις επικεντρώνονται στην ανίχνευση παρενεργειών των προσλαμβανόμενων φαρμάκων. Στο στάδιο τώρα της συντήρησης, πρωταρχικός στόχος του θεράποντος ιατρού είναι η προληπτική φροντίδα, ιδίως η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και συνοδών προβλημάτων υγείας, όπως η παχυσαρκία, η χρήση ναρκωτικών ουσιών και το κάπνισμα [56].

Η θεραπευτική προσέγγιση για τη σχιζοφρένεια έχει αλλάξει μέσα στο πέρασμα των δεκαετιών και σήμερα διαμορφώνεται με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο που διαρθρώνει σε 3 πυλώνες τη θεραπεία της νόσου:

1. Βιολογικές θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούν αντιψυχωσικά φάρμακα, τα οποία δρουν μέσω του αποκλεισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης και ρυθμίζουν τις επιδράσεις σε άλλα συστήματα των νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου.
2. Ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις που εμπλουτίζονται όλο και περισσότερο μέσω της έρευνας σε συγκεκριμένες ψυχολογικές πτυχές της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας.
3. Ψυχοκοινωνικές θεραπείες που αφορούν πτυχές της επανένταξης στον εργασιακό χώρο (όπως προγράμματα υποστηριζόμενης απασχόλησης).

Οι τομείς που διατρέχουν τις τρέχουσες τάσεις στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για την σχιζοφρένεια είναι:

- ❖ Νέοι φαρμακολογικοί παράγοντες
- ❖ Περαιτέρω ανάπτυξη της ψυχοθεραπείας
- ❖ Νέες ιατρικές θεραπείες όπως η διακρανιακή μαγνητική διέγερση ή η βαθιά εγκεφαλική διέγερση
- ❖ Βελτίωση της ποιότητας της προσφερόμενης φροντίδας για την ψυχική υγεία με την εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών και την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών μοντέλων φροντίδας
- ❖ Ανάπτυξη έγκαιρων, εξατομικευμένων, βασισμένων στις ανάγκες παρεμβάσεων [57].

### 2.9.1 Φαρμακευτική Αγωγή

Εξαιτίας της ανεπαρκούς γνώσης της αιτιολογίας της σχιζοφρένειας η θεραπεία με τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων, επικεντρώνεται κυρίως στην ομαλοποίηση των συμπτωμάτων της νόσου. Με βάση την ορολογία της φαρμακολογίας, τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι ανταγωνιστές του υποδοχέα D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης, μερικά όμως παρουσιάζουν μια χημική σχέση συγγενή με άλλους υποδοχείς, ιδιαίτερα της σεροτονίνης, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την κλινική τους αποτελεσματικότητα. Χωρίζονται σε δυο κατηγορίες, στα "τυπικά" και τα "άτυπα". Τα μεν πρώτα είναι τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς και τα "άτυπα" της δεύτερης. Η κύρια διαφορά τους έγκειται στην αποτελεσματικότητα και τη συχνότητα χορήγησης τους.

Τα διαθέσιμα σήμερα φάρμακα φέρουν πολλά μειονεκτήματα, κυρίως ως προς τις παρενέργειές τους. Αυτές είναι οι κάτωθι:

- ❖ Ορισμένοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή. Η κλοζαπίνη συνιστάται σε ασθενείς ανθεκτικούς σε άλλα νευροληπτικά. Το 30% των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται καλούνται «ανθεκτικοί στην θεραπεία» και αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα.
- ❖ Είναι αποτελεσματικά στα θετικά συμπτώματα, αλλά τα περισσότερα δεν είναι επαρκή στον έλεγχο των αρνητικών και των γνωστικών δυσλειτουργιών.



- ❖ Μπορεί να οδηγήσουν σε ένα ευρύ φάσμα παρενεργειών όπως, καταστολή, υπνηλία, ενδοκρινικές επιδράσεις, ορθοστατική υπόταση, θολή όραση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία και αύξηση σωματικού βάρους.

Σκοπός της φαρμακευτικής αγωγής είναι η μείωση της ταλαιπωρίας του ασθενούς και η βελτίωση της λειτουργικότητάς του, τόσο στο γνωστικό όσο και στον κοινωνικό τομέα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται η ισόβια λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων. Τα νευροληπτικά καταπραΰνουν τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όπως η διαταραχή της σκέψης, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις και αποτρέπουν την υποτροπή. Η αποτελεσματικότητά τους είναι μικρότερη στα αρνητικά συμπτώματα. Για την πρόληψη της υποτροπής, η μακροχρόνια θεραπεία συνιστάται συνηθώς μετά το πρώτο επεισόδιο της νόσου. Οι δόσεις που είναι αποτελεσματικές στην οξεία μορφή της νόσου θα πρέπει να συνεχίζονται ως μέτρο προφύλαξης [58].

### **2.9.2 Πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά**

Η κύρια λειτουργία των αντιψυχωσικών πρώτης γενιάς είναι ο αποκλεισμός των κύριων υποδοχέων της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Ανάλογα με τη συγγένειά τους με τους υποδοχείς χωρίζονται σε ασθενείς και σε ισχυρούς ανταγωνιστές.

Τα αντιψυχωσικά της πρώτης γενιάς είναι τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης, τρεις υποκατηγορίες με βάση την πλάγια άλυσσο του χημικού τους μορίου, αλειφατικά (χλωροπρομαζίνη), πιπεριδινικά (θειοριδαζίνη) και τα πιπεριζινικά (τριφθοριοπεραζίνη). Μια ακόμη τυπική ομάδα είναι οι βουτυροφαινόνες (βενπεριδόλη, δροπεριδόλη και αλοπεριδόλη). Τέλος, τα παράγωγα της θειοξανθένης (θειοθιζίνη).

Αποτέλεσμα της δράσης των νευροληπτικών φαρμάκων αποτελεί η μείωση της ντοπαμίνης με επακόλουθο τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Ωστόσο, εμφανίζουν μια σειρά από ανεπιθύμητες παρενέργειες, οι οποίες κατά βάση επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Στην αρχή της θεραπείας ο ασθενής δύναται να εμφανίσει:

- ❖ Παρκινσονισμό
- ❖ Δυστονία
- ❖ Ακαθυσία.

Ύστερα από πολύμηνη ή και χρόνια λήψη του φαρμάκου, μπορεί να παρουσιαστούν οι κάτωθι παρενέργειες:

- ❖ Όψιμη δυσκινησία (ακούσιες κινήσεις της γνάθου, της γλώσσας και των χειλιών)
- ❖ Άσκοπες και γρήγορες κινήσεις των άκρων του σώματος.

Άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις των αντιψυχωσικών πρώτης γενιάς:

- ❖ Ορθοστατική υπόταση
- ❖ Ζάλη
- ❖ Δυσκοιλιότητα
- ❖ Κατακράτηση ούρων
- ❖ Ταχυκαρδία
- ❖ Θάμβος όρασης
- ❖ Ξηροστομία
- ❖ Υπνηλία.

Τέλος, τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς εμφανίζουν και ενδοκρινικές επιδράσεις (γαλακτόρροια και αμηνόρροια). Η μείωση της δραστηριότητας της ντοπαμίνης αναστέλλει την απελευθέρωση της προλακτίνης, με φυσικό επακόλουθο την αύξηση αυτής (υπερπρολακτιναιμία), αλλά και του σωματικού βάρους [59].

### **2.9.3 Αντιψυχωσικά 2<sup>ης</sup> γενιάς**

Τα άτυπα νευροληπτικά φάρμακα καλούνται και νεότερα και σε μεγάλο βαθμό έχουν εκτοπίσει αυτά της πρώτης γενιάς, εξαιτίας του μειωμένου αριθμού παρενεργειών που εμφανίζουν. Η κύρια λειτουργία τους είναι ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της ντοπαμίνης και των σεροτονινεργικών 5-HT<sub>2A</sub>. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν φάρμακα όπως η κλοζαπίνη, η λοξαπίνη, η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η σερτινδόλη, η ζιπρασιδόνη, και η αμισουλπρίδη. Η επίδρασή τους είναι εξίσου καλή τόσο στα θετικά όσο και στα αρνητικά συμπτώματα. Οι παρενέργειες που εμφανίζουν είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, ο διαβήτης και μεταβολικές αλλαγές.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η επίδραση των φαρμάκων αυτών είναι εξίσου καλή τόσο στα αρνητικά (ανηδονία, κατατονία, απόσυρση και άμβλυνση του συναισθήματος) όσο και στα θετικά (ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, διαταραχές σκέψης και αποδιοργάνωση) συμπτώματα, με αποτέλεσμα να έχουν οδηγήσει στη χρήση τους μια ευρεία κατηγορία ασθενών. Η κλοζαπίνη χρησιμοποιείται από ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα νευροληπτικά φάρμακα. Οι ασθενείς που τη λαμβάνουν θα πρέπει να παρακολουθούν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σε τακτική βάση, εξαιτίας τυχόν πρόκλησης ακοκκιοκυτταραιμίας [60].

### **2.9.4 Ανθεκτική Σχιζοφρένεια**

Η έννοια της ανθεκτικής σχιζοφρένειας είναι συνυφασμένη με την εισαγωγή της κλοζαπίνης στην κλινική πράξη. Το ποσοστό των ανθεκτικών ασθενών αγγίζει πιθανότατα το 50%. Τα επιδημιολογικά στοιχεία της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας είναι τα κάτωθι:

- ❖ Μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών

- ❖ Μικρότερη ηλικία έναρξης
- ❖ Υψηλή συχνότητα περιγεννητικών επιπλοκών.

Η ανθεκτική σχιζοφρένεια θα μπορούσε κάλλιστα να αποτελεί ξεχωριστή κατηγορία της ασθένειας, καθώς υπόκειται σε ένα διαφορετικό αιτιοπαθολογικό μηχανισμό. Το νευροληπτικό φάρμακο που εμφανίζει την καλύτερη ανταπόκριση είναι η κλοζαπίνη, καθώς τα υπόλοιπα υπολείπονται αυτής.

Πέραν της κλοζαπίνης χρησιμοποιείται μια πληθώρα θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως συνδυασμοί αντιψυχωσικών φαρμάκων και διάφορες τεχνικές προσέγγισης της θεραπείας (λίθιο, αντισπασμικά, βενζοδιαζεπίνες, αντικαταθλιπτικά και ηλεκτροθεραπεία).

Σημειώνεται ότι, υπάρχουν ενδείξεις και για συμπληρωματική δράση των β-αναστολών, ρεζερπίνης, γλυκίνης, D-σερίνης, D-κυκλοσερίνης και εκχύλισμα *Gingko Biloba* [61].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΦΕΪΝΗ

Ήδη στα προηγούμενα κεφάλαια επισημάνθηκε η σύνδεση μεταξύ των υποδοχέων αδενوسίνης A<sub>2</sub>A και του ντοπαμινεργικού συστήματος στον εγκέφαλο. Καθώς, η αδενosίνη αναστέλλει τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, ο αποκλεισμός των υποδοχέων A<sub>2</sub>A από την καφεΐνη μπορεί να αυξήσει τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα και παράλληλα να επιδεινώσει τα ψυχωσικά συμπτώματα.

Έρευνα έδειξε ότι υπάρχουν συγκρίσιμες επιδράσεις των αγωνιστών αδενosίνης και των αντιψυχωσικών φαρμάκων, αναστέλλοντας τη νευρωνική δραστηριότητα, όπως η ντοπαμίνη. Τόσο οι αγωνιστές αδενosίνης, όσο και τα αντιψυχωσικά μπορούν να προκαλέσουν αισθήματα ύπνου και καταστολής [62].

Τα κλινικά συμπτώματα της δηλητηρίασης από καφεΐνη όπως η ζάλη, η ξηροστομία, η αϋπνία, ο πονοκέφαλος, η ευερεθιστότητα, οι παραισθήσεις, η σύγχυση, ακόμα και σπασμοί και ανεξέλεγκτες μυϊκές κινήσεις, ενδέχεται να μιμούνται εκείνα της ψύχωσης ή να συγχέονται με τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Από την άλλη, η διακοπή της καφεΐνης προκαλεί συμπτώματα όπως, αυτά της κόπωσης και υπνηλίας, τα οποία συνδέονται με τις παρενέργειες των ψυχοτρόπων φαρμάκων. Επιπροσθέτως, η υπερκατανάλωση καφεΐνης σχετίζεται με αυξημένη διουρητική δράση, αφυδάτωση, ζάλη και υπνηλία. Η καφεΐνη συνδέεται με τους υποδοχείς αδενosίνης στον εγκέφαλο. Μόλις λοιπόν εξασθενήσει η επίρεια της καφεΐνης, υπάρχει συσσώρευση αδενosίνης, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με υποδοχείς του εγκεφάλου, με επακόλουθο πια, την αίσθηση κόπωσης.

Ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες καφεΐνης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν μάλιστα, αρκετές αναφορές περιπτώσεων υψηλής πρόσληψης καφεΐνης σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Βέβαια, μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 1970 παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με τη μεν μια να διαπιστώνει ότι το 71% των νοσηλευόμενων ασθενών κατανάλωνε περισσότερα από 500 mg καφεΐνης ημερησίως και την μεν άλλη να παρουσιάζει ότι μόνο το 17% λάμβανε μεγαλύτερη ποσότητα από την προαναφερθείσα. Μια πιο πρόσφατη μελέτη σε 26 νοσηλευόμενους ασθενείς διαπίστωσε ότι η ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης ήταν 503 mg, με το 38% να καταναλώνει πάνω από 555 mg [63].

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται σύνολο μελετών που έχουν διεξαχθεί σε ένα μεγάλο χρονολογικό εύρος, οι οποίες αφορούν στη σχέση της πρόσληψης καφεΐνης και την επίδρασή της σε ψυχιατρικά νοσήματα και στη σχιζοφρένεια.

Μελέτες	Ευρήματα
Furlong, 1975 Possible Psychiatric Significance of Excessive Coffee Consumption	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Διέγερση Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος</li> <li>❖ Αλλαγές στο Καρδιαγγειακό Σύστημα</li> <li>❖ Ψυχικές Αλλαγές</li> </ul>
Winstead, 1976 Coffee Consumption Among Psychiatric Inpatients.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Υψηλά Ποσοστά Νευρικότητας</li> <li>❖ Σωματικά Συμπτώματα (στέρηση)</li> <li>❖ Συμπτώματα Άγχους (απόσυρση από την καφεΐνη)</li> <li>❖ Δύο Περιπτώσεις Καφεϊνισμού</li> </ul>
Mayo et al., 1993 Caffeine: Use and Effects in Long-Stay Psychiatric Patients.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων άγχους ή κατάθλιψης και της κατανάλωσης καφεΐνης.</li> </ul>
Hamera et.al., 1995 Alcohol, Cannabis, Nicotine, and Caffeine Use and Symptom Distress in Schizophrenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Συσχετισμός κατανάλωσης καφεΐνης με θετικά συμπτώματα, όχι όμως αρνητικά.</li> <li>❖ Υπήρχε μεγαλύτερη κατανάλωση καφεΐνης όταν τα άτομα ένιωθαν νευρικότητα ή μελαγχολία.</li> </ul>
Lucas et.al., 1990 Effects of the Acute Administration of Caffeine in Patients with Schizophrenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Έρευνα σε 13 πάσχοντες ασθενείς από σχιζοφρένεια</li> <li>❖ Βελτίωση αρνητικών συμπτωμάτων με παράλληλη αύξηση των θετικών.</li> </ul>
Topyurek, 2019 An Investigation into Caffeine Intake, Cognition, Symptomology in Schizophrenia Patients.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Διατομεακή μελέτη σε 250 ασθενείς</li> <li>❖ Δεν διαπίστωσε καμία σύνδεση μεταξύ της πρόσληψης καφεΐνης και 6 κριτηρίων της κλίμακας αρνητικού και θετικού συνδρόμου, PANSS.</li> </ul>

**Πίνακας 1:** Έρευνες-Ευρήματα σχετικά με την κατανάλωση καφεΐνης και τη σχιζοφρένεια

Ποικίλες θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με το γιατί τα άτομα με σχιζοφρένεια μπορεί να παρουσιάζουν υψηλή πρόσληψη καφεΐνης. Οι εν λόγω θεωρίες περιλαμβάνουν τη χρήση καφεΐνης για ανακούφιση από την πλήξη, την απάθεια και την αντιστάθμιση των κατασταλτικών επιδράσεων της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής θεραπείας. Πολλά ψυχοτρόπα φάρμακα προκαλούν ξηροστομία, η οποία ενδέχεται να αυξήσει την κατανάλωση καφεϊνούχων ροφημάτων.

Υπογραμμίζεται ακόμα ότι, περίπου το 80% των ατόμων με σχιζοφρένεια καπνίζουν. Δεδομένου ότι η νικοτίνη αποτελεί επαγωγή του CYP1A2 και η καφεΐνη είναι υπόστρωμα του ίδιου ενζύμου, η νικοτίνη οδηγεί σε ταχύτερη κάθαρση της καφεΐνης. Ως αποτέλεσμα, οι καπνιστές απαιτούν δυο ή τρεις φορές περισσότερη καφεΐνη για να επιτευχθεί η ίδια συγκέντρωση στο πλάσμα, σε σχέση με έναν μη καπνιστή [64].

Σε περαιτέρω υποστήριξη της παραπάνω ιδέας, μελέτη διαπίστωσε ότι η κατανάλωση καφεΐνης σχετίζεται αναλογικά με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν καθημερινά από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια [62]. Η έρευνα ωστόσο, δεν αναφέρει τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων ή πακέτων που καπνίζεται σε άμεση σχέση με την κατανάλωση καφεΐνης από τους ασθενείς.

Ωστόσο, παρά τη μεγάλη κατανάλωση καφεΐνης, οι λόγοι, οι επιπτώσεις και τα συμπτώματα στη νόσηση (οπτική μνήμη, εγρήγορση και κατανόηση) δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς. Μόνο μια μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της καφεΐνης στη νόσηση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Στην εν λόγω μελέτη, η χρόνια κατανάλωση καφεΐνης και η επίδραση αυτής στη νόσηση, αποτιμήθηκε με τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών σε 52 άτομα με μακροχρόνια σχιζοφρένεια (μέση ηλικία: τα 47 έτη). Επιπλέον, ανάλυση παλινδρόμησης διαπίστωσε ότι η χρόνια κατανάλωση καφεΐνης σχετιζόταν με καλύτερες επιδόσεις σε δοκιμασίες που μετρούσαν τη σημασιολογική ευχέρεια, την ταχύτητα επεξεργασίας, την εργασιακή απόδοση και την οπτική μνήμη, όμως μόνο για τους άνδρες και όχι για τις γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι θετικές επιδράσεις της καφεΐνης αφορούν σε μεγαλύτερο βαθμό τους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Ωστόσο αυτή διαφορά ενδέχεται να οφείλεται στη σημαντικά χαμηλότερη κατανάλωση καφεΐνης από τις γυναίκες.

Στον πίνακα 2 που ακολουθεί παρατίθενται δεδομένα μελετών σχετικά με περιπτώσεις αρνητικής συσχέτισης μεταξύ καφεΐνης – ψύχωσης και σχιζοφρένειας.

Μελέτη – Περίπτωση	Δεδομένα
Cerimele et. al., (2010) Psychosis following excessive ingestion of energy drinks in a patient with schizophrenia.	Άνδρας με σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου, κατανάλωνε 8-10 συσκευασίες ενεργειακών ποτών. Νοσηλεύτηκε με παράνοια, εσωτερικές ανησυχίες κ.α.. Διακόπηκε η χρήση και σε διάστημα 10 ημέρων περιορίστηκαν σε μεγάλο βαθμό τα συμπτώματα. Κατανάλωνε περίπου 160 mg καφεΐνης ημερησίως.

<p>Caykoylu et. al., (2008) Improvement from treatment-resistant schizoaffective disorder, manic type after stopping heavy caffeine intake: A case report.</p>	<p>Άνδρας, 46 ετών, διαγνώστηκε με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (μανιακού τύπου). Διαπιστώθηκε ότι κατανάλωνε 4-5 λίτρα αναψυκτικού τύπου κόλα ημερησίως. Η πρόσληψη καφεΐνης κυμαινόταν στα 460-475 mg ημερησίως. Στο τέλος της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας διακοπής υπήρξε αισθητή βελτίωση στην συμπεριφορά του ασθενούς.</p>
<p>Goiney et.al., (2012) Addressing Caffeine-induced Psychosis: A Clinical Perspective.</p>	<p>Άνδρας, 29 ετών, αυτοτραυματίστηκε και νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο. Οι οικείοι του ανέφεραν ότι κατανάλωνε 6 κούπες καφέ, 1 ενεργειακό ποτό (500ml) και δισκία καφεΐνης. Ξεκίνησε με συμπτώματα ανησυχίας και παραληρητικών ιδεών με αποκορύφωμα τον αυτοτραυματισμό του με όπλο.</p>
<p>Szpak et.al., (2012) A case of acute suicidality following excessive caffeine intake.</p>	<p>Επαγγελματίας πυγμάχος, 28 ετών, υγιής, χωρίς προηγούμενο ιστορικό. Κατανάλωσε 14 κουτάκια των 250 ml ενεργειακού ποτού. Δεν είχε κοιμηθεί για 72 ώρες. Παρουσίασε συμπτώματα εκνευρισμού και οι οικείοι του ανέφεραν ότι ήταν ανήσυχος. Αποκορύφωμα η απόπειρα αυτοκτονίας στην οποία πρόβη.</p>

**Πίνακας 2:** Περιπτώσεις Αρνητικής Συσχέτισης Κατανάλωσης Καφεΐνης-Σχιζοφρένειας

Σε ευρήματα μελετών υπήρξαν αρκετές αναφορές περιπτώσεων παραληρητικών ιδεών και ψευδαισθήσεων ύστερα από μεγάλη πρόσληψη καφεΐνης από άτομα με ή χωρίς ψύχωση.

Μελέτη που διενεργήθηκε σε 78 άτομα με σχιζοφρένεια διαπίστωσε ότι η κατανάλωση καφεΐνης συσχετίστηκε με τα θετικά συμπτώματα όχι όμως με τα αρνητικά, ενώ μια ακόμη μικρή μελέτη, ανακάλυψε μια σχέση ανάμεσα στην καφεΐνη και τη σοβαρότητα της ψύχωσης [65].

Επίσης, σε άλλη έρευνα χορηγήθηκε υψηλή δόση καφεΐνης (10mg/kg) σε 13 ασθενείς με σχιζοφρένεια. Τα ευρήματα έδειξαν μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων (δηλαδή βελτίωση της διάθεσης και μείωση της απόσυρσης) παράλληλα με αύξηση των θετικών συμπτωμάτων. Αντίθετα, διεξήχθη μια διατομεακή μελέτη, όπου ερεύνησε 250 εξωτερικούς ασθενείς με τη νόσο και δεν διαπίστωσε καμία σύνδεση μεταξύ της πρόσληψης καφεΐνης και έξι παραγόντων της κλίμακας θετικού και αρνητικού συνδρόμου (PANSS) [66,67].

Πρόσφατη μελέτη επιχείρησε να κατανοήσει τη χρήση της καφεΐνης από άτομα με σχιζοφρένεια, από τη δική τους οπτική γωνία. Η μέθοδος που επιλέχθηκε ήταν οι συνεντεύξεις σε βάθος με δείγμα 20 ασθενών. Οι απαντήσεις έδειξαν ότι οι ασθενείς κατανάλωναν καφεΐνη ως αντίμετρο στις παρενέργειες που προκαλούνται από τη φαρμακευτική αγωγή, όπως η καταστολή. Άλλοι λόγοι ήταν οι διεγερτικές

της ιδιότητες, η ικανοποίηση της επιθυμίας και ο βοηθητικός ρόλος της στην κοινωνική αλληλεπίδραση [68].

Υπάρχουν ορισμένοι γιατροί που υποστηρίζουν τη χρήση καφεΐνης ως μέσου αντιμετώπισης της καταστολής [69]. Ωστόσο, φαίνεται οι ασθενείς με σχιζοφρένεια να υπερεκτιμούν τις θετικές επιδράσεις της χρήσης εθιστικών ουσιών και υποτιμούν τις αρνητικές. Μέχρι και σήμερα, έχουν αποκτηθεί πολύ λίγες εμπειριστατωμένες γνώσεις σχετικά με τις θετικές και αρνητικές επιδράσεις της χρήσης της καφεΐνης, από τα άτομα που νοσούν.

Σε μια μόνο μελέτη χορηγήθηκε πειραματικά καφεΐνη σε ασθενείς. Η ποσότητα καφεΐνης ήταν 10 mg ανά κίλο σωματικού βάρους, ο τρόπος χορήγησης ήταν ενδοφλεβίως, σε άτομα με σχιζοφρένεια που απείχαν από την κατανάλωση καφεΐνης για διάστημα έξι εβδομάδων. Η καφεΐνη αύξησε τη συνολική βαθμολογία της κλινικής κλίμακας BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) παράλληλα και της υποκλίμακας ασυνήθιστων σκέψεων (δεν έχουν αναφερθεί δεδομένα σχετικά με τις ψευδαισθήσεις), καθώς και τις συνολικές αξιολογήσεις των νοσηλευτών ως προς την ψύχωση. Η μεταβολή που σημειώθηκε στη συνολική βαθμολογία της BPRS ήταν μεγάλη, 33%, και σημειώθηκε σε δέκα από τα 13 άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα. Επίσης, η καφεΐνη βελτίωσε τα αρνητικά συμπτώματα, δηλαδή βελτίωσε τη διάθεση και μείωσε την απόσυρση. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χορήγηση της μεγάλης αυτής δόσης καφεΐνης δεν επηρέασε τις τιμές άγχους μεταξύ των ασθενών [70].

Εάν και τα ευρήματα της προαναφερθείσας μελέτης αποτελούν την πιο άμεση απόδειξη ότι η καφεΐνη μπορεί να επιδεινώσει τα θετικά συμπτώματα (και ενδέχεται να βελτιώσει τα αρνητικά), η γενίκευση τους είναι περιορισμένη, εξαιτίας του ότι η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε ανώτερη δόση καφεΐνης (7 κούπες σε μια δόση). Επίσης, η χορήγησή της έγινε ενδοφλέβια και οι συμμετέχοντες είχαν απωλέσει κάθε είδους ανοχής στην καφεΐνη. Ένα ακόμη στοιχείο αποτελεί ότι δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου ατόμων μη πασχόντων από τη νόσο, γεγονός που καθιστά την ακρίβεια των ευρημάτων αμφισβητήσιμη. Αυτή η έλλειψη ακρίβειας είναι σημαντική, καθώς οι υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας καφεΐνης δύναται να προκαλέσουν ψυχωσικά συμπτώματα και σε άτομα χωρίς ιστορικό [71].

Τόσο η κατανάλωση και όσο η διακοπή της καφεΐνης προκαλούν ποικίλες επιδράσεις που αν και δε σχετίζονται ειδικότερα με τη σχιζοφρένεια, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αίτια και την παρουσίαση της νόσου ή να συγχέονται με τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Η κατανάλωση της καφεΐνης επιφέρει ανησυχία, νευρικότητα, αϋπνία, ασυνάρτητη ομιλία και διέγερση. Όσον αφορά στους χρόνιους χρήστες καφεΐνης, το αν αναπτύσσουν αρκετή ανοχή ώστε αυτά τα συμπτώματα να μην προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία, είναι υπό συζήτηση.

Επιπλέον, η διακοπή της καφεΐνης προκαλεί κόπωση και υπνηλία, τα οποία είναι δυνατό να συγχέονται με προδρομικά ή μεταδρομικά συμπτώματα ή παρενέργειες των φαρμάκων [72].



Η κατανάλωση καφεΐνης επηρεάζει το μεταβολισμό μιας μεγάλης ποικιλίας ψυχιατρικών φαρμάκων. Ως πιθανότερη εξήγηση είναι η ανταγωνιστική αναστολή του CYP1A2 από την καφεΐνη. Επιπλέον, οι υψηλές δόσεις καφεΐνης ενδέχεται να αναστείλουν τη δέσμευση των υποδοχέων βενζοδιαζεπινών. Η μακροχρόνια κατανάλωση καφεΐνης οδηγεί στην υπερρύθμιση (upregulation) των 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub> υποδοχέων σεροτονίνης, νικοτινικών, μουσκαρινικών και GABA υποδοχέων και στη μειορύθμιση (downregulation) των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Τα επίπεδα κλοζαπίνης στον ορό αυξάνονται με την κατανάλωση καφεΐνης. Μελέτη ανέφερε μια μέση αύξηση 19% στα επίπεδα κλοζαπίνης στον ορό με δόσεις 400-1000 mg ανά ημέρα σε υγιή άτομα [73]. Επιπρόσθετα, δυο ακόμα μελέτες περιπτώσεων ανέφεραν σημαντικές διακυμάνσεις στα επίπεδα κλοζαπίνης με την κατανάλωση και τη διακοπή χαμηλότερων δόσεων καφεΐνης (150-180 mg / ημέρα).

Σημαντικό είναι να γνωρίζουμε εάν η κατανάλωση καφεΐνης, στις ποσότητες που καταναλώνουν οι ασθενείς, έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις κλοζαπίνης σε σταθερή κατάσταση στον ορό, ιδίως γιατί η σχιζοφρένεια και η ιδρυματοποίηση συνδέονται με υψηλή πρόσληψη καφεΐνης [74].

Η καφεΐνη έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνει το αίσθημα υπνηλίας που προκαλείται από τη λήψη διαζεπάμης. Επιπροσθέτως, υπάρχουν ενδείξεις ότι η καφεΐνη και η κλοναζεπάμη ή η τριαζολάμη έχουν αμοιβαία αντίθετες επιδράσεις [75].

Περισσότερο από το 30% των ασθενών με σχιζοφρένεια αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στα αντιψυχωσικά φάρμακα. Στο ίδιο ποσοστό κυμαίνεται και η ανταπόκριση των ασθενών με την κλοζαπίνη. Η βέλτιστη ανταπόκριση ενδέχεται να μην επιτυγχάνεται για προφανείς λόγους, όπως η λανθασμένη διάγνωση και η κακή συμμόρφωση. Κάπνισμα και υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα μεταξύ των ασθενών με χρόνιες ψυχωσικές διαταραχές, και τα δυο μπορούν να επηρεάσουν την θεραπεία με κλοζαπίνη, ανεξάρτητα από τη διάγνωση, αλλά κανένα από τα δυο δεν παρακολουθείται από τους ιατρούς [76].

Ευρήματα μελέτης δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη καφεΐνης από ασθενείς με σχιζοφρένεια συνδέεται άμεσα με το κάπνισμα. Αντίθετα, ασθενείς που κατανάλωναν αλκοόλ και καπνό είχαν μικρότερη πρόσληψη σε σχέση με αυτούς που έκαναν χρήση μόνο καπνού. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκθεση στην καφεΐνη δύναται να ενισχύσει τις επιδράσεις της νικοτίνης [67].

Τα μοντέλα διάθεσης-στρες υποστηρίζουν ότι το άγχος μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ψευδαισθήσεων και παραληρητικών ιδεών, που συνήθως συνδέονται με το φάσμα της σχιζοφρένειας. Η κορτιζόλη έχει επισημανθεί για τον κομβικό ρόλο της στη μετάφραση της εμπειρίας των ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων που σχετίζονται με την ψύχωση. Συνεπώς, υπάρχουν

συντελεστές που επηρεάζουν την απόκριση της κορτιζόλης σε στρεσογόνες καταστάσεις επηρεάζοντας την ανάπτυξη παραισθησιογόνων ή παραληρηματικών εμπειριών.

Ένας τέτοιος συντελεστής είναι και η καφεΐνη για την οποία ανακαλύφθηκε ότι προκαλεί αύξηση της ποσότητας κορτιζόλης που απελευθερώνεται σε ένα στρεσογόνο παράγοντα. Ως επακόλουθο, η πρόσληψη καφεΐνης ενδέχεται να σχετίζεται με μεγαλύτερη επιρρέπεια σε ψυχωτικές εμπειρίες εξαιτίας της ενίσχυσης της κορτιζόλης, ορμόνης του στρες [77].

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν αναφερθεί ήδη, η καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει ψύχωση σε υγιή άτομα και να επιδεινώσει τα ψυχωτικά συμπτώματα σε άτομα με ψυχικές διαταραχές. Περιγράφεται περίπτωση ασθενή με σχιζοφρένεια ο οποίος παρουσίασε ψυχωτική ανεπαρκή αντιρρόπηση κατά τη διάρκεια κατανάλωσης ενεργειακών ποτών.

Άνδρας με σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου, με συμπτώματα επιδεινούμενης παράνοιας, θρησκευτικών παραληρημάτων και διέγερση, κατανάλωνε ημερησίως 8 με 10 συσκευασίες ενεργειακών ποτών. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς ήταν σταθερή, υποστηριζόταν από φαρμακευτική αγωγή και χωρίς νοσηλεία για αρκετά χρόνια. Εμφάνισε παράνοια, εσωτερικές ανησυχίες, περιορισμένο συναίσθημα και παραληρητικές θρησκευτικές πεποιθήσεις. Ο ασθενής νοσηλεύτηκε, διακόπηκε η κατανάλωση καφεΐνης και συνταγογραφήθηκε νέα φαρμακευτική αγωγή. Δέκα μέρες αργότερα, εμφάνισε καλύτερες σχέσεις, ήταν λιγότερο παρανοϊκός και με μειωμένες θρησκευτικές παραληρητικές ιδέες.

Το ενεργειακό ποτό που κατανάλωσε ο ασθενής στην παρούσα περίπτωση περιείχε 160 mg καφεΐνης ανά κουτί. Ο άνδρας ζύγιζε 67 κιλά και επομένως κατανάλωνε κατά προσέγγιση 20 mg/kg καφεΐνης ημερησίως. Η δόση των περίπου 10 mg/kg ανά ημέρα έχουν συσχετιστεί με ψυχωτικά συμπτώματα, η οποία είναι αισθητά χαμηλότερη από την υπερβολική δόση καφεΐνης 150-200 mg/kg, αλλά υψηλότερη από τη μέση κατανάλωση των ασθενών με σχιζοφρένεια 1,8 με 4,1 mg/kg ημερησίως [78].

Σε άλλη περίπτωση άνδρα ασθενή ηλικίας 46 ετών, ο οποίος κατά την εξέταση διαπιστώθηκε ότι έπασχε από ψευδαισθήσεις ζηλοτυπίας και ακουστικές, μεγαλομανία, συνειρμούς, επιθετικές συμπεριφορές κ.ά., η διάγνωση ήταν σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (μανιακού τύπου). Με βάση την Κλίμακα Σύντομης Ψυχιατρικής Αξιολόγησης (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) η βαθμολογία του ασθενούς ήταν 39. Λόγω αυτού του χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα και ανθρακικό λίθιο.

Τις επόμενες τέσσερις εβδομάδες τα αποτελέσματα δεν ήταν τα αναμενόμενα, ούτε υπήρχε σημαντική κλινική βελτίωση. Ύστερα από αξιολόγηση του ιστορικού του ασθενούς διαπιστώθηκε πως κατανάλωνε περίπου 4 με 5 λίτρα αναψυκτικού τύπου κόλα ημερησίως. Σε αυτή την περίπτωση, η τυπική περιεκτικότητα καφεΐνης σε αναψυκτικά τύπου κόλα είναι 23 mg ανά ποτήρι 200 ml, με αποτέλεσμα λοιπόν, ο ασθενής να προσλαμβάνει 460-575 mg καφεΐνης την ημέρα.

Μετά την πλήρη διακοπή της κατανάλωσης καφεϊνούχων ποτών στο τέλος της τέταρτης εβδομάδας, ο ασθενής παρουσίασε καταστολή της επιθετικής συμπεριφοράς και επίσης η ένταση των παραληρητικών του ιδεών μειώθηκε αισθητά μέσα σε μία εβδομάδα. Αυτό γίνεται αντιληπτό από την βαθμολογία του ασθενούς στην κλίμακα BPRS, από το 29 στο 15 [79].

Όσον αφορά στην επίδραση της καφεΐνης στην ψύχωση, στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες περιπτώσεις που ανέφεραν επιδείνωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων ή παρουσίασαν de-νονο ψύχωση, ήταν άνδρες. Ωστόσο, παραμένουν ελάχιστα τα στοιχεία αν το φύλο διαδραματίζει παράγοντα κινδύνου για την επαγόμενη από την καφεΐνη ψύχωση [80].

Επίσης, σχετικά με τις ειδικές συνθήκες κατανάλωσης καφεΐνης, φάνηκε ότι ένα ευρύ φάσμα δόσεων προκαλεί ψυχωσικά συμπτώματα (από 200 έως 4600 mg καφεΐνης ημερησίως), ενώ η διάρκεια της αυξημένης κατανάλωσης που προηγείται της εκδήλωσης συμπτωμάτων κυμαινόταν από λίγες ώρες, εβδομάδες έως αρκετούς μήνες ή και χρόνια. Αυτή η μεταβλητότητα ενδέχεται να αντανακλά ατομικές διακυμάνσεις της ευπάθειας κάθε ατόμου σε ψυχιατρικά συμπτώματα, την τρέχουσα κλινική του κατάσταση, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και τη σωματική ευαισθησία στο μεταβολισμό της καφεΐνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και οι χαμηλές δόσεις καφεΐνης είναι ικανές να προκαλέσουν ψυχωσικά συμπτώματα η υποτροπή [80].

Σε άλλη περίπτωση συσχέτισης καφεΐνης και ψύχωσης, άνδρας ηλικίας 29 ετών, αυτοτραυματίστηκε και μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο. Εκεί διαπιστώθηκε ότι στις αρχές του έτους, άρχισε να εργάζεται περισσότερες ώρες, οι οποίες περιλάμβαναν τόσο πρωινές όσο και νυχτερινές βάρδιες. Πέντε μήνες πριν το ψυχωσικό επεισόδιο, ο ασθενής κατανάλωνε ημερησίως 6 κούπες καφέ, ένα ενεργειακό πότο 500 ml και έναν άγνωστο αριθμό δισκίων καφεΐνης. Μια εβδομάδα πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο ο ασθενής αύξησε ραγδαία την ήδη υπερβολική πρόσληψη καφεΐνης.

Ο ασθενής δεν είχε προηγούμενο ιατρικό, ψυχιατρικό ή οικογενειακό ιστορικό. Δεν λάμβανε φαρμακευτική αγωγή και δεν έκανε κατάχρηση αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών. Η κατανάλωση καφεΐνης υπολογίστηκε περίπου στα 1500 με 2000 mg ημερησίως πριν την εισαγωγή. Τόσο ο ίδιος όσο και η οικογένεια του ανέφεραν ότι δεν έτρωγε ή έπινε τίποτα πέρα του καφέ, του ενεργειακού και ποτού και των δισκίων καφεΐνης για δύο συνεχόμενες ημέρες.

Τα συμπτώματα που εμφάνισε ήταν ασυνάρτητη ομιλία, έγινε πολύ ανήσυχος και εξέφραζε παρανοϊκές ψευδαισθήσεις, λέγοντας ότι οι συνάδελφοί του θέλουν να τον δηλητηριάσουν. Δεν μπορούσε να κοιμηθεί και δεν αναγνώριζε τα μέλη της οικογένειάς του. Εμφάνιζε έντονη εφίδρωση, ανησυχία και περίεργη συμπεριφορά. Με αποκορύφωμα τον αυτοτραυματισμό του με όπλο [81]. Η εν λόγω

περίπτωση αποτελεί την πρώτη περίπτωση με σοβαρή απειλή κατά της ανθρώπινης ζωής, ύστερα από υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης.

Όπως έχει προαναφερθεί, τα ενεργειακά ποτά περιέχουν διάφορα συστατικά, με πιο προφανές την καφεΐνη. Η περιεκτικότητά τους σε καφεΐνη κυμαίνεται από 30 έως 500 mg. Μια ακόμη περίπτωση υπερβολικής κατανάλωσης καφεΐνης μέσω ενεργειακού ποτού είναι η ακόλουθη. Επαγγελματίας πυγμάχος, ετών 28, σωματικά υγιής και χωρίς ιατρικά προβλήματα, Το προσωπικό του ιστορικό ήταν αδιάφορο, χωρίς προηγούμενη επαφή με ψυχιατρικές υπηρεσίες, επεισόδια κατάθλιψης και προγενέστερες αυτοκτονικές σκέψεις ή σχέδια.

Αρνήθηκε οποιαδήποτε χρήση παράνομων ουσιών ή καπνού και ανέφερε ότι πίνει αλκοόλ μόνο περιστασιακά. Επίσης, δήλωσε ότι δεν είχε καταναλώσει ξανά το εν λόγω ενεργειακό ποτό ή οποιαδήποτε άλλο με μεγάλη περιεκτικότητα σε καφεΐνη. Συνήθως πίνει σχετικά μικρές ποσότητες ενός διαφορετικού ενεργειακού ποτού με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και συγκριτικά χαμηλή σε καφεΐνη. Τρεις ημέρες πριν το περιστατικό, είχε προγραμματίσει να εργαστεί δυο βραδιές ως φύλακας.

Κατά τη διάρκεια της ημέρας και του απογεύματος, κατανάλωσε συνολικά 14 συσκευασίες των 250 ml του συγκεκριμένου ενεργειακού ποτού, ώστε να παραμείνει ζύπνιος και σε εγρήγορση. Δεν κοιμήθηκε για τουλάχιστον 72 ώρες και η όρεξη του ήταν κακή. Πρωτύτερα από τη δεύτερη βάρδια του διαπληκτίστηκε με τη σύντροφο του, η οποία ανέφερε ότι ήταν ανήσυχος και στη συνέχεια λογομάχησαν ξανά το πρωί. Κοιμήθηκε στις 6 π.μ. και στις 8π.μ. σηκώθηκε εξαιτίας των παιδιών, λίγο αργότερα πήγε στο κρεβάτι ξανά. Είκοσι λεπτά αργότερα σηκώθηκε, κινήθηκε προς την αποθήκη του κήπου, κλείδωσε την πόρτα, έδεσε ένα σχοινί περιμετρικά του λαιμού του και πήδηξε από ένα σκαμνί. Στο νοσοκομείο ανέφερε ότι δεν του έχει ξανασυμβεί κάτι ανάλογο ούτε κάποια αυτοκτονική σκέψη [82].

Στους τακτικούς καταναλωτές, τα συμπτώματα στέρησης της καφεΐνης συνήθως ξεκινούν με την παρέλευση 12 ωρών και κορυφώνονται μεταξύ της πρώτης και δεύτερης ημέρας αποχής. Δεδομένης της υψηλής δόσης που έλαβε ο ασθενής, του σχετικά αργού ρυθμού κάθαρσης των υψηλών δόσεων και του γεγονότος ότι το τελευταίο ενεργειακό ποτό καταναλώθηκε 6 με 7 ώρες πριν την απόπειρα αυτοκτονίας, πιθανολογείται ότι τα υψηλά ποσοστά καφεΐνης παρέμειναν στον οργανισμό και τις τρεις ημέρες.

Αν και αυτό έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση της στέρησης, τα επίπεδα της καφεΐνης στον ορό του αίματος ενδέχεται να είχαν μειωθεί τη τρίτη ημέρα, όπου και κατάφερε να κοιμηθεί. Συνεπώς, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο να είχε μεταβολιστεί σημαντική ποσότητα καφεΐνης στον οργανισμό του και ως επακόλουθο να είχε υποστεί τις συνέπειες της στέρησης πριν την απόπειρα αυτοκτονίας [82].

## Συζήτηση

Ύστερα από όλη τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σχετικά με τη σχέση σχιζοφρένειας-καφεΐνης, καταλήγουμε στο ότι υπάρχουν ακόμη μη διευκρινισμένα σημεία για το πώς ακριβώς αλληλεπιδρούν. Αυτό οφείλεται στις παραμέτρους που θέτει κάθε έρευνα και στο υλικό που χρησιμοποιεί.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων αποτελεί μια σημαντική παράμετρο, οι περισσότερες από τις συμπεριληφθείσες έρευνες δεν ξεπερνούν τα 30 άτομα. Σίγουρα, όσο μεγαλύτερο είναι το δειγματοληπτικό υλικό τόσο πιο εμπειριστατωμένα και βοηθητικά είναι τα αποτελέσματα που εξάγονται. Επίσης, η ποσότητα και ο τρόπος χορήγησης της καφεΐνης αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην επίδραση που έχει στα άτομα που ήδη νοσούν. Παραδείγματος χάριν, στη μελέτη των Lucas et al (1990) στην οποία επιλέχθηκε η ενδοφλέβια έγχυση καφεΐνης, η δόση ήταν υψηλή και σε συνδυασμό με την ενδοφλέβια έγχυση θα μπορούσε να προκαλέσει ψυχωσικά συμπτώματα, ακόμη και σε υγιή άτομα.

Αυτό που ακόμη μένει αδιευκρίνιστο είναι οι ακριβείς λόγοι που οδηγούν τα άτομα με σχιζοφρένεια στη μεγάλη κατανάλωση καφεΐνης. Οι περισσότερες έρευνες υποστηρίζουν ότι η ξηροστομία και η απάθεια που προκαλούν οι φαρμακευτικές αγωγές, είναι οι αιτίες αυτής. Μόνο μια έρευνα εξέτασε την πλευρά των ατόμων με τη νόσο, μέσω συνεντεύξεων, αλλά ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός (20 ασθενείς). Επιπλέον, υπογραμμίζεται το γεγονός ότι υπάρχουν ανεπιθύμητες παρενέργειες τόσο σε ασθενή όσο και σε υγιή άτομα, όταν υπερβούν τα συνιστώμενα όρια κατανάλωσης καφεΐνης. Αυτό φαίνεται μέσα από τις μελέτες περιπτώσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Οι περισσότερες περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων ή παρουσιάστηκε de-novo ψύχωση, είναι άνδρες. Βέβαια, τα διαθέσιμα στοιχεία που υπάρχουν, για το εάν το φύλο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, είναι ελάχιστα.

Τονίζεται βέβαια, ότι εκτός της ποσότητας της καφεΐνης υπάρχουν και άλλοι λόγοι που συνεπικουρούν στην επιδείνωση της ψύχωσης. Όπως, η διάρκεια της αυξημένης πρόσληψης καφεΐνης, η γενική κλινική κατάσταση του ατόμου, η ταυτόχρονη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών και η σωματική του ευαισθησία στο μεταβολισμό της καφεΐνης.

## Συμπεράσματα

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε για την καλύτερη κατανόηση της χρήσης της καφεΐνης από άτομα με σχιζοφρένεια και των επιπτώσεών της σε αυτά.

Ως αναφέρεται, φαίνεται ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες καφεΐνης συγκριτικά με τον μέσο πληθυσμό. Διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με τους λόγους υψηλής πρόσληψης καφεΐνης από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Τα κίνητρα που οδηγούν στην αυξημένη κατανάλωσή της ποικίλουν. Οι περισσότερες έρευνες υποδεικνύουν ότι τα άτομα με ψυχική ασθένεια κάνουν χρήση της καφεΐνης σε μεγάλο βαθμό για αυτοθεραπεία και για να μειώσουν τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής, όπως παραδείγματος χάριν για να μετριάσουν την απάθεια, την ξηροστομία και την πλήξη. Συνεπικουρικά σε αυτό λειτουργεί και το κάπνισμα. Επίσης, πολλές φορές οι ασθενείς λαμβάνουν υπόψη τους μόνο τα θετικά αποτελέσματα από τη χρήση της καφεΐνης και υποτιμούν τα αρνητικά.

Αυτό που προκύπτει μέσα από τη βιβλιογραφία είναι η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, καθώς η καφεΐνη χρησιμοποιείται ευρέως και όπως έδειξε η ανασκόπηση, ενδέχεται να προκαλέσει δυσμενείς για την ανθρώπινη ζωή συνέπειες, όταν καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες. Επίσης, περισσότερες έρευνες στον τομέα αυτό κρίνονται απαραίτητες, ώστε να υπάρχουν διαθέσιμα περισσότερα ευρήματα για τη σχέση καφεΐνης – σχιζοφρένειας περισσότερο συγκεκριμένα. Η υφιστάμενη συσχέτιση των δυο δε, είναι φανερή. Τα αντιφατικά βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της καφεΐνης σε ψυχωσικούς ασθενείς, υποδηλώνουν ότι υφίσταται διακύμανση ως προς τις επιδράσεις της. Περαιτέρω διευκρίνισης χρήζουν οι καταναλωθείσες ποσότητες που επιφέρουν τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα, οι διαφορές ανά φύλο, η συχνότητα χρήσης και η συσχέτιση με άλλες εθιστικές ουσίες (όπως νικοτίνη/κάπνισμα). Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να συνεχίσει να διερευνά τον αντίκτυπο της καφεΐνης σε άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια, συμπεριλαμβανομένων και των πιθανών θεραπευτικών αποτελεσμάτων της.

Καταλήγοντας λοιπόν, κρίνεται απαραίτητη θα λέγαμε, η έρευνα σε βάθος, ώστε να αποσαφηνιστούν οι λόγοι για τους οποίους οι σχιζοφρενείς ασθενείς καταναλώνουν περισσότερη καφεΐνη, αλλά και τελικά, τι αποτελέσματα μπορεί αυτό να επιφέρει.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Mitchell DC, Knight CA, Hockenberry J, Teplansky R, Hartman TJ. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food and Chemical Toxicology* 2014;63:136–42. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.042>.
- [2] Mayo KM, Falkowski W, Jones CAH. Caffeine: Use and effects in long-stay psychiatric patients. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:543–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.4.543>.
- [3] Heckman MA, Weil J, de Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of Food Science* 2010;75. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x>.
- [4] history-of-coffee-pdf n.d. <https://wildthingsandcoffee.files.wordpress.com/2018/04/history-of-coffee-pdf.pdf>
- [5] Akperterey A, Anim-Kwapong E, Ofori A. Assessment of Genetic Diversity in Robusta Coffee Using Morphological Characters. *International Journal of Fruit Science* 2019;19:276–99. <https://doi.org/10.1080/15538362.2018.1502723>.
- [6] ARABICA COFFEE HANDBOOK A Sustainable Coffee Industry with High Stakeholder Value for Social Economic Transformation THE MINISTRY OF AGRICULTURE, ANIMAL INDUSTRY & FISHERIES. 2019.
- [7] Uganda Coffee Development Authority ROBUSTA COFFEE HANDBOOK A Sustainable Coffee Industry with High Stakeholder Value for Social Economic Transformation. 2019.
- [8] Tfouni SAV, Camara MM, Kamikata K, Gomes FML, Furlani RPZ. Caffeine in teas: Levels, transference to infusion and estimated intake. *Food Science and Technology* 2018;38:661–6. <https://doi.org/10.1590/1678-457x.12217>.
- [9] Kemps E, Tiggemann M, Cibich M, Cabala A. Cognitive bias modification for energy drink cues. *PLoS ONE* 2019;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226387>.
- [10] Vercammen KA, Koma JW, Bleich SN. Trends in Energy Drink Consumption Among U.S. Adolescents and Adults, 2003–2016. *American Journal of Preventive Medicine* 2019;56:827–33. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.12.007>.
- [11] Hernandez-Huerta D, Martin-Larregola M, Gomez-Arnau J, Correas-Lauffer J, Dolengevich-Segal H. Psychopathology Related to Energy Drinks: A Psychosis Case Report. *Case Reports in Psychiatry* 2017;2017:1–5. <https://doi.org/10.1155/2017/5094608>.
- [12] Verster JC, Koenig J. Caffeine intake and its sources: A review of national representative studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2018;58:1250–9. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1247252>.
- [13] Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacological Reviews* 2018;70:384–411. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014407>.
- [14] Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* 2015;13. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4102>.
- [15] Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicology Reports* 2018;5:1140–52. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.002>.

- [16] dePaula J, Farah A. Caffeine Consumption through Coffee: Content in the Beverage, Metabolism, Health Benefits and Risks. *Beverages* 2019;5:37. <https://doi.org/10.3390/beverages5020037>.
- [17] Alsabri SG, Mari WO, Younes S, Alsadawi MA, Oroszi TL. Kinetic and Dynamic Description of Caffeine. *Journal of Caffeine and Adenosine Research* 2018;8:3–9. <https://doi.org/10.1089/caff.2017.0011>.
- [18] Grela A, Kulza M, Piekoszewski W, Seńczuk-Przybyłowska M. The Effects Of Tobacco Smoke Exposure On Caffeine Metabolism Tobacco smoking during pregnancy and lactation View project. n.d.
- [19] Kerkhofs A, Xavier AC, da Silva BS, Canas PM, Idema S, Baayen JC, et al. Caffeine controls glutamatergic synaptic transmission and pyramidal neuron excitability in human neocortex. *Frontiers in Pharmacology* 2018;8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00899>.
- [20] Anthony P. Winston, Elizabeth Hardwick, Neema Jaber. *Neuropsychiatric effects of caffeine*. Cambridge University Press: 02 January 2018.
- [21] Banks NF, Tomko PM, Colquhoun RJ, Muddle TWD, Emerson SR, Jenkins NDM. Genetic Polymorphisms in ADORA2A and CYP1A2 Influence Caffeine's Effect on Postprandial Glycaemia. *Scientific Reports* 2019;9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46931-0>.
- [22] Institute of Medicine (U.S.). Committee on Military Nutrition Research. *Caffeine for the sustainment of mental task performance : formulations for military operations*. National Academy Press; 2001.
- [23] Wolde T. Effects of caffeine on health and nutrition: A Review 2014;30.
- [24] Van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, Caffeine, and Health. *New England Journal of Medicine* 2020;383:369–78. <https://doi.org/10.1056/nejmra1816604>.
- [25] Tuomilehto J. [Coffee and health]. *Duodecim; Lääketieteellinen Aikakauskirja* 2013;129:1398–405. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.08.002>.
- [26] de Mejia EG, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2014;25:489–92. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.07.003>.
- [27] Rasool S, ZeeshanZafar M, Ali Z, Erum A. Schizophrenia: An overview. *Clinical Practice* 2018;15. <https://doi.org/10.4172/clinical-practice.1000417>.
- [28] Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. vol. 12. 2010.
- [29] Costa E Silva JA. *Nations for Mental Health: An Action Programme on Mental Health for Underserved Populations*. n.d.
- [30] Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia Evidence From Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Jun;60(6):565-71. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.565.
- [31] Serý O. *Epidemiology and risk factors of Schizophrenia Centre for studies on toxicity of nanoparticles* View project. 2016.
- [32] Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care *La schizofrenia oggi: epidemiologia, diagnosi, decorso e modelli di cura*. vol. 20. 2014.
- [33] Palmer BA, Pankratz ; V Shane, John ;, Bostwick M. The Lifetime Risk of Suicide in Schizophrenia A Reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Mar;62(3):247-53. doi: 10.1001/archpsyc.62.3.247.



- [34] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet* 2016;388:86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).
- [35] Hosak L. New findings in the genetics of schizophrenia. *World Journal of Psychiatry* 2013;3:57. <https://doi.org/10.5498/wjp.v3.i3.57>.
- [36] Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: Overview of methods, findings and limitations. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017;11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>.
- [37] Haraldsson HM, Ettinger U, Sigurdsson E. Developments in schizophrenia genetics: From linkage to microchips, deletions and duplications. *Nordic Journal of Psychiatry* 2011;65:82–8. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.552734>.
- [38] Falola O, Osamor VC, Adebisi M, Adebisi E. Analyzing a single nucleotide polymorphism in schizophrenia: A meta-analysis approach. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13:2243–50. <https://doi.org/10.2147/NDT.S111900>.
- [39] Lopes Cardoso I, Silva J. *Genetic and Environmental Factors Involved in Schizophrenia Development*. vol. 10. 2018.
- [40] Uzuneser TC, Speidel J, Kogias G, Wang AL, de Souza Silva MA, Huston JP, et al. Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) overexpression and juvenile immune activation cause sex-specific schizophrenia-related psychopathology in rats. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00222>.
- [41] Wang H, Xu J, Lazarovici P, Zheng W. Dysbindin-1 involvement in the etiology of schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/ijms18102044>.
- [42] Ira E, Zanoni M, Ruggeri M, Dazzan P, Tosato S. COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: A systematic review and neurobiological interpretation. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2013;38:366–80. <https://doi.org/10.1503/jpn.120178>.
- [43] Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 2019;21. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>.
- [44] Takagai S, Kawai M, Touloupoulou T, Tsuchiya KJ, Mori N, Takei N. Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;83:303–5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.11.016>.
- [45] Stilo SA, di Forti M, Murray RM. Environmental risk factors for schizophrenia: Implications for prevention. *Neuropsychiatry* 2011;1:457–66. <https://doi.org/10.2217/np.11.42>.
- [46] Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Murray RM, et al. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2007;42:438–45. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0193-0>.
- [47] Patel SJ, Khan S, M S, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus* 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.9309>.
- [48] Voce A, McKetin R, Burns R, Castle D, Calabria B. The relationship between illicit amphetamine use and psychiatric symptom profiles in schizophrenia and affective psychoses. *Psychiatry Research* 2018;265:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.015>.
- [49] brown2002 n.d.

- [50] Ανωγειανάκης Γ, Καραγιαννίδου Μ. Σχιζοφρένεια Βασίλειος Παπαλιάγκας, Ιατρός, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ Κοινοτική Πρωτοβουλία INTERREG III/CARDS Ελλάδα-Αλβανία. n.d.
- [51] Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 32, 2006, p. 214–9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>.
- [52] Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: A Review. *Am Fam Physician* 2007 Jun 15;75(12):1821-9.
- [53] Bansal V, Chatterjee I. Role of neurotransmitters in schizophrenia: a comprehensive study. *Kuwait Journal of Science* 2021;48:1–27. <https://doi.org/10.48129/KJS.V48I2.9264>.
- [54] Δάλλα Χ, Πιτυχούτης ΠΜ, Σανούδου Δ, Παπαδοπούλου-Νταϊφώτη Ζ, Φαρμακολογίας Ε, Σχολή Ι, et al. ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΩΝ ΨΥΧΩΣΕΩΝ: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ. n.d.
- [55] Jobe TH, Harrow M. Schizophrenia course, long-term outcome, recovery, and prognosis. *Current Directions in Psychological Science* 2010;19:220–5. <https://doi.org/10.1177/0963721410378034>.
- [56] Grant Blashki, Nicholas Keks, Andrew Stocky, Barbara Hocking. Managing schizophrenia in general practice. Reprinted from *Australian Family Physician* Vol. 33, No. 4, April 2004.
- [57] Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2015;69:661–73. <https://doi.org/10.1111/pcn.12322>.
- [58] Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules* 2018;23. <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>.
- [59] Βιολογικές Θεραπείες ΦΙΛΙΠΠΙΟΣ ΓΟΥΡΖΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ. n.d.
- [60] Patil P, Schwartz TL. Fine Tuning the Use of Second Generation Antipsychotics. *J Ment Health Clin Psychol* 2018;2(5): 22-39.
- [61] Φερεντίνος ΠΠ, Κονταξάκης ΒΠ, Κλινική Ψ, Αθηνών Π, Νοσοκομείο Α. Ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια. n.d.
- [62] Ribeiro JA, Sebastio AM. Caffeine and adenosine. *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 20, IOS Press; 2010. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1379>.
- [63] Neuropsychiatric effects of caffeine. n.d.
- [64] Kelly C, Mccreadie R. Cigarette smoking and schizophrenia. Cambridge University Press: 02 January 2018.
- [65] hamera1995 n.d.
- [66] Lucas PB, Pickar D, Kelsoe J, Rapaport M, Pato C, Hommer D. Effects of the Acute Administration of Caffeine in Patients with Schizophrenia. vol. 35. 1990.
- [67] Topyurek M, Tibbo PG, Good K. Regular caffeine intake in patients with schizophrenia: Cognition and symptomatology. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 2020;14. <https://doi.org/10.3371/CSRP.TMTP.092520>.
- [68] Thompson L, Pennay A, Zimmermann A, Cox M, Lubman DI. “Clozapine makes me quite drowsy, so when I wake up in the morning those first cups of coffee are really handy”: An exploratory qualitative

- study of excessive caffeine consumption among individuals with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014;14. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-116>.
- [69] Miller DD. Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(Suppl 2):3-7.
- [70] Lucas PB, Pickar D, Kelsoe J, Rapaport M, Pato C, Hommer D. Effects of the Acute Administration of Caffeine in Patients with Schizophrenia. vol. 35. 1990.
- [71] J R Hughes 1, P McHugh, S Holtzman. Caffeine and Schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998 Nov;49(11):1415-7. doi: 10.1176/ps.49.11.1415..
- [72] Meredith SE, Juliano LM, Hughes JR, Griffiths RR. Caffeine Use Disorder: A Comprehensive Review and Research Agenda. *Journal of Caffeine Research* 2013;3:114–30. <https://doi.org/10.1089/jcr.2013.0016>.
- [73] Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. 2000.
- [74] Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of Caffeine-Containing versus Decaffeinated Coffee on Serum Clozapine Concentrations in Hospitalised Patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2004;94:13–8.
- [75] Cooper M, Safran M, Eberhardt M. CAFFEINE CONSUMPTION AMONG ADULTS ON BENZODIAZEPINE THERAPY: UNITED STATES 1988-1994<sup>†</sup>. vol. 95. 2004.
- [76] Dratcu L, Grandison A, McKay G, Bamidele A, Vasudevan V. Clozapine-Resistant Psychosis, Smoking, and Caffeine: Managing the Neglected Effects of Substances That Our Patients Consume Every Day. *American Journal of Therapeutics* 2007;14. <https://doi.org/10.1097/01.pap.0000249958.96498.ce>.
- [77] Jones SR, Fernyhough C. Caffeine, stress, and proneness to psychosis-like experiences: A preliminary investigation. *Personality and Individual Differences* 2009;46:562–4. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.10.032>.
- [78] Cerimele JM, Stern AP, Jutras-Aswad D. Psychosis Following Excessive Ingestion of Energy Drinks in a Patient With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2010;167. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09101456>.
- [79] Caykoylu A, Ekinci O, Kuloglu M. Improvement from treatment-resistant schizoaffective disorder, manic type after stopping heavy caffeine intake: A case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008;32:1349–50. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.016>.
- [80] Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Caffeine-induced psychiatric manifestations: A review. *International Clinical Psychopharmacology* 2015;30:179–82. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000076>.
- [81] Goiney CC, Gillaspie DB, Alvarez Villalba CL. Addressing caffeine-induced psychosis: A clinical perspective. *Addictive Disorders and Their Treatment* 2012;11:146–9. <https://doi.org/10.1097/ADT.0b013e31823eb8e2>.
- [82] Szpak A, Allen D. A case of acute suicidality following excessive caffeine intake. *Journal of Psychopharmacology* 2012;26:1502–4. <https://doi.org/10.1177/0269881112442788.mml>