

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**



Επιδημιολογική μελέτη της νοσηρότητας και της θνησιμότητας νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων, αυτοκτονιών, βίαιων θανάτων και ατυχημάτων και η γεωγραφική και πληθυσμιακή αποτύπωση αυτών, στη Θεσσαλία.

Δαδούλη Ι. Αικατερίνη
Μαθηματικός, MSc

Διδακτορική Διατριβή

Λάρισα 2022

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**



Επιδημιολογική μελέτη της νοσηρότητας και της θνησιμότητας νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων, αυτοκτονιών, βίαιων θανάτων και ατυχημάτων και η γεωγραφική και πληθυσμιακή αποτύπωση αυτών στη Θεσσαλία.

Δαδούλη Ι. Αικατερίνη
Μαθηματικός, MSc

Διδακτορική Διατριβή

«Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432) που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)»



**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
LABORATORY OF HYGIENE AND EPIDEMIOLOGY**



"Epidemiological study of morbidity and mortality of neurological and mental disorders, suicides, violent deaths and accidents and their spatial visualization in Thessaly"

DADOULI I. AIKATERINI

MATHEMATICIAN, MSc

«This research is co-financed by Greece and the European Union (European Social Fund- ESF) through the Operational Program «Human Resources Development, Education and Lifelong Learning» in the context of the project “Strengthening Human Resources Research Potential via Doctorate Research” (MIS-5000432), implemented by the State Scholarships Foundation (IKY)»



**Operational Programme
Human Resources Development,
Education and Lifelong Learning**
Co-financed by Greece and the European Union



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν. 5343/1932)

*Στους γονείς μου Ιωάννη και Ασημίνα,
που στερήθηκαν για την μόρφωση μου.*

*Στον αδελφό μου
Γεώργιο*

*Στον φίλο μου
Παναγιώτη*

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Χατζηχριστοδούλου Χρήστος, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας

Α΄ ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Ραχιώτης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας και Επαγγελματικής Υγιεινής, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας

Β΄ ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας

| ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ | | |
|-------------------------------|--------------|--|
| 1 | ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ | Χατζηχριστοδούλου Χρήστος, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |
| 2 | ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ | Ραχιώτης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας και Επαγγελματικής Υγιεινής, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |
| 3 | ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ | Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |
| 4 | ΜΕΛΟΣ | Μουχτούρη Βαρβάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |
| 5 | ΜΕΛΟΣ | Σπελέτας Ματθαίος,, Καθηγητής Ιατρικής Ανοσολογίας, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |
| 6 | ΜΕΛΟΣ | Χριστοδούλου Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |
| 7 | ΜΕΛΟΣ | Χατζηγεωργίου Αποστολία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας |

Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε κατά τα έτη 2018-2022 στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η ολοκλήρωση της αποτέλεσε για εμένα την εκπλήρωση ενός ονείρου και μιας προσωπικής πρόκλησης, και θα ήταν αδύνατη χωρίς την συμβολή ενός μεγάλου αριθμού ανθρώπων, που νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου κ. Χρήστο Χατζηχριστοδούλου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε προσφέροντας μου την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί του και να εκπονήσω την παρούσα διδακτορική διατριβή. Ο κ. Χατζηχριστοδούλου αποτέλεσε βασικό καθοδηγητή μου και πυλώνα της εκπαίδευσής μου από την πρώτη μου ημέρα στο εργαστήριο. Τον ευχαριστώ για τον ακούραστο ζήλο και την προθυμία του να μου προσφέρει την βοήθεια του, την εμπειρία του και τις πολύτιμες συμβουλές του, όλο αυτό το διάστημα. Του εκφράζω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη καθώς πέραν των καθηκόντων του ως επιβλέπωντας, φρόντισε να μου προσφέρει ερευνητική σκέψη και ψυχική καλλιέργεια αποτελώντας για εμένα το πρότυπο του Δασκάλου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Ραχιώτη και τον Επίκουρο Καθηγητή Κωνσταντίνο Μπονώτη, για την αποδοχή της συνεπίβλεψης της διατριβής μου και για την πρόθυμη καθοδήγηση τους καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω:

Πρωτίστως στην αναπληρώτρια καθηγήτρια Χατζηευθυμίου Αποστολία, για την ακούραστη καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις.

Στον Καθηγητή κ. Ματθαίο Σπελέτα, που καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής ήταν πολύτιμος καθοδηγητής.

Στον Αναπληρωτή καθηγητή κ. Χριστοδούλου Νικόλαο, για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις του στο επιστημονικό πεδίο της ψυχιατρικής.

Την Μαρία Παπαλιάγκα, τον Σωκράτη Καραουλάνη, τον Πέτρο Καντερέ, τον Κωνσταντίνο Ανάργυρο και τη Χρυσούλα Κανάκη για την βοήθεια και τις πολύτιμες γνώσεις, υποδείξεις και διευκρινήσεις που ακούραστα μου έδωσαν και το νοσηλευτικό προσωπικό για τη βοήθεια στις αιμοληψίες.

Την Μακρυγιάννη Αμαλία, την Κωνσταντίνα Πιάχα και όλο το προσωπικό του μικροβιολογικού εργαστηρίου του Κέντρου Υγείας Λάρισας για τη βοήθεια στη συλλογή και ανάλυση των γενικών αίματος από τους υγιείς

συμμετέχοντες, διότι χωρίς την ευγενική και ανιδιοτελή προσφορά τους, η εκπόνηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Το προσωπικό του εργαστήριου ανοσολογίας για την βοήθεια στις φυγοκεντρίσεις και στην αποθήκευση των ορών των ασθενών.

Την Μαρία Κυρίτση, τον Δημήτριο Νικούλη, τον Αλέξανδρο Βόντα, τη Παρασκευή Μηνά και το προσωπικό του εργαστηρίου Μοριακής Επιδημιολογίας (Αλεξία Ματζίρη, Κωνσταντίνα Κόλα, Gerta Dedgjonaj, Ευαγγελία Βαχτσιόλη, Ευρυδίκη Ντότσικα) για τη διεξαγωγή των δοκιμών ELISA.

Την Λεμονιά Αναγνωστοπούλου, για την σημαντικότερη συμβολή της στη συγγραφή των άρθρων στα αγγλικά καθώς και την ακούραστη διάθεση της για βοήθεια και ψυχολογική υποστήριξη.

Την αγαπητή φίλη Ιωάννα Βουλγαρίδη για τη βοήθεια της στη συλλογή και ανάλυση των γενικών αίματος και την ψυχολογική στήριξη ως πραγματική φίλη κατά την διάρκεια αυτού του εγχειρήματος.

Τον αγαπητό φίλο και συνεργάτη Michel Jahno για τη βοήθεια του στη συλλογή των γενικών αίματος, την βοήθεια στη συγγραφή και την στήριξη του κατά την διάρκεια αυτού του εγχειρήματος.

Την αγαπητή φίλη Αθανασία-Μαρίνα Περιστέρη για τη βοήθεια της στη συλλογή του δείγματος και την στήριξη ως πραγματική φίλη κατά την διάρκεια αυτού του εγχειρήματος

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους δικούς μου ανθρώπους που με στήριξαν όλο αυτό το διάστημα:

Τους γονείς μου, Ιωάννη και Ασημίνα, που στερήθηκαν και μόχθησαν για την μόρφωση μου όλα αυτά τα χρόνια, αγωνιώντας διαρκώς για την επαγγελματική μου επάρκεια και κυρίως για την ηθική μου υπόσταση. Θα τους είμαι πάντοτε ευγνώμων για την ψυχολογική και οικονομική στήριξη που μου παρείχαν και για την διαρκή τους μέριμνα για την ευτυχία μου.

Τον αδερφό μου Γιώργο που πάντα είναι δίπλα μου, μου συμπαραστέκεται και με στηρίζει ψυχολογικά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον φίλο μου Παναγιώτη, για τη συμπαράσταση, την κατανόηση και την υποστήριξη του. Τον ευχαριστώ για την αγάπη που μου προσφέρει, είναι δίπλα μου και στηρίζει τα βήματα μου.

Περιεχόμενα

| | |
|--|----|
| Περιεχόμενα..... | 15 |
| Περίληψη | 17 |
| Summary | 21 |
| Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την διατριβή | 24 |
| Επιδημιολογική μελέτη της νοσηρότητας («κλειστής νοσοκομειακής περίθαλψης») νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων και η γεωγραφική και πληθυσμιακή αποτύπωση αυτών στην Ελλάδα και επιδημιολογική μελέτη της θνησιμότητας νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων, αυτοκτονιών, βίαιων θανάτων και ατυχημάτων στη Θεσσαλία. | 25 |
| 1. Ψυχικές διαταραχές..... | 25 |
| 1.1 Γενικά περί ψυχιατρικών διαταραχών | 25 |
| 1.2 Δεδομένα ψυχικής υγείας (παγκοσμίως)..... | 26 |
| 1.2.1 Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις..... | 27 |
| 1.2.2 Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις..... | 29 |
| 1.1.3 Συναισθηματικές ψυχώσεις..... | 33 |
| 1.1.4 Σύνδρομο εξαρτήσεως από το αλκοόλ..... | 35 |
| 1.1.5 Εξάρτηση από φάρμακα..... | 36 |
| 2. Νευρολογικές διαταραχές | 38 |
| 2.1 Γενικά περί νευρολογικών διαταραχών | 38 |
| 2.2 Δεδομένα νευρολογικών διαταραχών (παγκοσμίως) | 39 |
| 2.2.1 Μηνιγγίτιδα..... | 40 |
| 2.2.2 Νόσος του Parkinson και άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος ... | 41 |
| 2.2.3 Κατά πλάκας σκλήρυνση | 43 |
| 2.2.4 Επιληψία | 44 |
| 3. Χρήση γεωπληροφορικών συστημάτων στη δημόσια υγεία | 46 |
| 4. Σκοπός..... | 47 |
| Μεθοδολογία..... | 48 |
| 1. Δεδομένα..... | 48 |
| 2. Δείκτες | 49 |
| 3. Χρονοσειρές και ανάλυση παρέμβασης..... | 52 |
| 4. Χωρική απεικόνιση και ανάλυση..... | 52 |
| 5. Συσχέτιση δεικτών με κοινωνικοοικονομικούς δείκτες..... | 53 |
| 6. Λογισμικά και στατιστικά πακέτα | 53 |
| Αποτελέσματα-Συζήτηση | 54 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 3 | Ψυχικές διαταραχές..... | 55 |
| 3.2 | Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις..... | 58 |
| 3.3 | Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις..... | 63 |
| 3.4 | Συναισθηματικές ψυχώσεις..... | 70 |
| 3.5 | Σύνδρομο εξαρτήσεως από το αλκοόλ..... | 75 |
| 3.6 | Εξάρτηση από φάρμακα..... | 80 |
| | Συσχετίσεις σταθμισμένου δείκτη με το φύλο και την ηλικία PHR με κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες..... | 86 |
| 4 | Νοσήματα του νευρικού συστήματος..... | 91 |
| 4.2 | Μηνιγγίτιδα..... | 94 |
| 4.3 | Νόσος του Parkinson και άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος..... | 100 |
| 4.4 | Κατά πλάκας σκλήρυνση..... | 111 |
| 4.5 | Επιληψία..... | 116 |
| | Σύγκριση δεικτών ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα, μονοκυττάρα προς λεμφοκύτταρα και systemic immune-inflammatory σε διαφορετικές φάσεις διπολικής διαταραχής..... | 121 |
| | Εισαγωγή..... | 121 |
| | Υλικό και μέθοδοι..... | 123 |
| 1. | Δείγμα..... | 123 |
| 1. | Περιγραφική επιδημιολογία..... | 125 |
| | Αποτελέσματα..... | 126 |
| | Συζήτηση..... | 136 |
| | Συμπέρασμα..... | 139 |
| | Σύγκριση επιπέδου ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγιών μαρτύρων..... | 140 |
| | Εισαγωγή..... | 140 |
| | Μεθοδολογία..... | 142 |
| 1. | Δείγμα..... | 142 |
| 2. | Μέτρηση ιντερλευκίνης 6 και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)..... | 143 |
| 3. | Στατιστική ανάλυση..... | 144 |
| | Αποτελέσματα..... | 145 |
| | Συζήτηση..... | 149 |
| | Παράρτημα..... | 151 |
| | Βιβλιογραφία..... | 158 |

Περίληψη

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Ο υποψήφιος διδάκτορας χρηματοδοτήθηκε από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ), στα πλαίσια του επιχειρησιακού προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).

Στο πρώτο μέρος της διατριβής μελετήθηκε η θνησιμότητα και η νοσηρότητα («κλειστή νοσοκομειακή περίθαλψη») των ψυχικών και νευρολογικών διαταραχών, των αυτοκτονιών, των βίαιων θανάτων και των ατυχημάτων στη Θεσσαλία, χρησιμοποιώντας δεδομένα από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ). Επιπλέον, έγινε υπολογισμός της νοσηρότητας («κλειστή νοσοκομειακή περίθαλψη») ψυχικών διαταραχών και των νευρολογικών παθήσεων σε όλες τις Περιφερειακές Ενότητες της Ελλάδας. Πρώτος στόχος ήταν να εκτιμηθεί το επιδημιολογικό προφίλ των θανάτων στις περιοχές της Θεσσαλίας λόγω ψυχικών διαταραχών και νευρολογικών ασθενειών για κάθε φύλο, ηλικιακή ομάδα, Καποδιστριακό δήμο, Καλλικρατικό δήμο, Περιφερειακή Ενότητα και έτος (1999 – 2016) και περαιτέρω, να αποτυπωθεί η χωρική κατανομή των θανάτων χρησιμοποιώντας Γεωγραφικά Συστήματα Πληροφοριών. Δεύτερος στόχος ήταν να εκτιμηθεί το επιδημιολογικό προφίλ των εισαγωγών σε νοσοκομεία σε όλη την Ελλάδα λόγω ψυχικών διαταραχών και νευρολογικών ασθενειών μεταξύ 1999 και 2013 για κάθε φύλο, ηλικιακή ομάδα, Περιφερειακή Ενότητα και έτος και τέλος, να αποτυπωθεί η χωρική κατανομή των νοσηλειών στην Ελλάδα χρησιμοποιώντας Γεωγραφικά Συστήματα Πληροφοριών και γεωεπιδημιολογική ανάλυση συστάδων.

Τα κυριότερα ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν:

1. Παρουσιάστηκε μια χωρική διακύμανση ως προς τα δεδομένα των νοσηλειών, με υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στο βόρειο τμήμα της Ελλάδας, πιο συγκεκριμένα στη δυτική Μακεδονία και τη Θεσσαλία.
2. Οι περισσότεροι νοσηλευόμενοι σε ψυχιατρικές μονάδες ήταν άνδρες ασθενείς (55%).
3. Οι σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις ήταν οι κυρίαρχες αριθμητικά διαγνώσεις που καταγράφηκαν ως αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο.

4. Οι σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις ήταν οι διαταραχές που συνέβαλαν στον υψηλότερο μέσο αριθμό κατελιμμένων ημερών νοσηλείας ανά έτος για άνδρες και γυναίκες ασθενείς.
5. Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δεικτών της κατανάλωσης αλκοόλ και κάθε ψυχικής διαταραχής.
6. Οι υψηλότερες τιμές του δείκτη νοσηλειών που οφείλονται σε συναισθηματικές ψυχώσεις καταγράφηκαν στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας
7. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανήκαν στο εργατικό δυναμικό, ήταν κυρίως άτομα άνεργα, συνταξιούχοι, φοιτητές ή ασχολούνταν με τα οικιακά.
8. Οι περισσότεροι ασθενείς με σχιζοφρένεια και εξάρτηση από τα ναρκωτικά ήταν άγαμοι.
9. Οι υψηλότερες τιμές του δείκτη νοσηλειών μηνιγγίτιδας καταγράφηκαν στην Περιφέρεια Δυτικής Ελλάδας.
10. Οι υψηλότερες τιμές του δείκτη νοσηλειών στις γυναίκες εξαιτίας της νόσου του Parkinson καταγράφηκε στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας.
11. Παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των νοσηλειών στη χώρα εξαιτίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας στα 14 υπό μελέτη έτη και οι γυναίκες και οι ασθενείς ηλικίας 25-44 ετών ήταν οι πιο ευάλωτες ομάδες. Οι Περιφερειακές Ενότητες με τις υψηλότερες τιμές του δείκτη νοσηλειών ήταν οι Π.Ε. Έβρο, Λάρισας και Χίου.

Δεδομένου ότι, για τα υπό μελέτη έτη (1999-2013) οι υψηλότεροι δείκτες νοσηλειών που οφείλονται σε συναισθηματικές ψυχώσεις καταγράφηκαν στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας, σχεδιάστηκαν δύο αναλυτικές μελέτες πασχόντων μαρτύρων. Σκοπός αυτών ήταν η μελέτη πιθανών παραγόντων κινδύνου καθώς και η ανεύρεση βιοδεικτών σχετιζόμενων με την εκδήλωση διπολικής διαταραχής και με την εναλλαγή των επεισοδίων που χαρακτηρίζουν τη νόσο.

Η αναλογία ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (NLR), η αναλογία μονοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα (MLR), η αναλογία αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (PLR) και ο δείκτης systemic immune-inflammatory (SII) αποτελούν απλές, γρήγορες και οικονομικές μεθόδους μέτρησης του επιπέδου της φλεγμονής και έχουν μελετηθεί ως πιθανοί βιοδείκτες της διπολικής διαταραχής σε αρκετές μελέτες.

Σκοπός της μελέτης πασχόντων μαρτύρων ήταν η σύγκριση των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των δεικτών φλεγμονής μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή που εκδήλωσαν καταθλιπτικό ή μανιακό επεισόδιο και υγιών μαρτύρων και επιπλέον να εκτιμηθεί εάν και ποιες τιμές των δεικτών

φλεγμονής NLR, MLR, PLR και SII index συσχετίζονται με την φάση της διπολικής διαταραχής στην οποία βρίσκεται ο ασθενής.

Η αναδρομική μελέτη πασχόντων – μαρτύρων χρησιμοποίησε δεδομένα από 407 υγιείς συμμετέχοντες και τους φακέλους 180 ασθενών με διπολική διαταραχή που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και νοσηλεύτηκαν λόγω διπολικής διαταραχής στη Ψυχιατρική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2021.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι διπολικοί ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη NLR, MLR και SII σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες όταν βίωναν είτε ένα μανιακό επεισόδιο ($p < 0.001$) είτε ένα καταθλιπτικό επεισόδιο ($p < 0.001$). Ο δείκτης MLR αυξήθηκε με μεγάλο μέγεθος επίδρασης μόνο σε ασθενείς που βίωναν μανιακά επεισόδια. Τα ουδετερόφιλα και ο δείκτης NLR είχαν την υψηλότερη περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη με σημεία βέλτιστης ταξινόμησης (cut-off) 4.38 και 2.15 αντίστοιχα. Όσον αφορά τις διαφορές που σχετίζονται με το φύλο, παρατηρήθηκαν κυρίως στον δείκτη SII όπου οι άνδρες ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακό επεισόδιο και οι γυναίκες ασθενείς που εκδήλωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο παρουσίασαν αυξημένο δείκτη SII σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η διπολική διαταραχή σχετίζεται με φλεγμονή. Η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι ένας δείκτης φλεγμονής, τα επίπεδά της οποίας έχουν συσχετιστεί από πολλές μελέτες με την φάση της διπολικής διαταραχής. Τέλος, οι κυτοκίνες έχουν λάβει αυξανόμενη προσοχή ως πιθανοί μεσολαβητές της αλληλεπίδρασης με το ανοσοποιητικό, νευροενδοκρινικό σύστημα και συγκεκριμένα μονοπάτια που εμπλέκονται στον έλεγχο της διάθεσης, της ενέργειας και της δραστηριότητας.

Ο στόχος της δεύτερης αναλυτικής επιδημιολογικής μελέτης πασχόντων μαρτύρων ήταν να συγκριθούν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή σε φάση νορμοθυμίας και σταθμισμένων με την ηλικία και το φύλο υγείων μαρτύρων.

Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 35 ασθενείς με διπολική διαταραχή σε φάση νορμοθυμίας που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία της Ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και 70 υγιείς μάρτυρες.

Από την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας έναρξης της ασθένειας ($\rho=0.52$, $p=0.010$) και της διάρκειας της νόσου (έτη) ($\rho=-0.55$, $p=0.005$) με τα επίπεδα της CRP. Όμως, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ως προς τα

επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 ($p=0.825$) και της CRP ($p=0.156$) μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή σε φάση νορμοθυμίας και υγιών μαρτύρων.

Summary

This dissertation was prepared at the Laboratory of Hygiene and Epidemiology of the Department of Medicine, University of Thessaly. This research is co-financed by Greece and the European Union (European Social Fund- ESF) through the Operational Program «Human Resources Development, Education and Lifelong Learning» in the context of the project “Strengthening Human Resources Research Potential via Doctorate Research” (MIS-5000432), implemented by the State Scholarships Foundation (IKY).

In the first part, the mortality and morbidity ("in-patients hospital care") of mental and neurological disorders, suicides, violent deaths and accidents in Thessaly were estimated, using data from the Hellenic Statistical Authority (ELSTAT). In addition, the morbidity ("in-patients hospital care") of mental disorders and neurological diseases was estimated in all Regional Units of Greece. The first goal was to assess the pattern of deaths in the regions of Thessaly due to mental disorders and neurological diseases for each gender, age group, Kapodistrian municipality, Kallikratiko municipality, Regional Unit, and year (1999 - 2016) and further, to capture the spatial distribution of deaths using Geographic Information Systems. The second goal was to assess the pattern of hospital admissions throughout Greece due to mental disorders and neurological diseases between 1999 and 2012 for each gender, age group, Regional Unit and year and finally, to capture the spatial distribution of hospitalizations in Greece using Geographic Systems Information and geoepidemiological analysis of clusters.

The main findings of this study were:

1. There was a spatial variation in terms of hospitalization data, with higher values observed in northern Greece, mainly in western Macedonia and Thessaly.
2. Most of the patients in psychiatric units were male (55%).
3. Schizophrenia and other psychoses were the primary diagnoses recorded as the reason for hospital admission.
4. Shizophrenic and other psychoses were the disorders contributing to the highest mean number of occupied bed-days per year for male and female patients.
5. The statistically significant correlation between alcohol consumption and mental disorders.
6. Most patients were not in the workforce, they were mainly unemployed, retired, students or were engaged in household chores.

7. The highest values of the hospitalization index due to affective psychoses were recorded in the Regional Unit of Larissa.
8. Most patients with schizophrenia and drug addiction remained unmarried.
9. The highest values of the meningitis hospitalization index were recorded in the Region of Western Greece.
10. The highest values of the hospitalization index in women due to Parkinson's disease were recorded in the Regional Unit of Larissa.
11. The number of hospitalizations due to multiple sclerosis increased over a 14-year period and females and patients 25-44 years of age were more vulnerable groups. The RUs most affected were Evros, Larisa and Chios.

Considering that the highest index of hospitalizations due to affective psychoses were recorded in the Regional Unit (RU) of Larissa for the study years (1999-2013), two case-control studies were designed. The aim was to study potential risk factors as well as identify biomarkers related to the onset of bipolar disorder and the alternation of episodes characterizing the disorder.

We conducted a retrospective case-control study recruiting 180 BD patients and 407 healthy controls. One hundred eighty BD patients (male/female:79/84, median age: 45.5 ± 12.2) who met the inclusion criteria and were hospitalized due to BD at the psychiatry clinic of the University General Hospital of Larisa, Greece until September 2021 were included in the study. Among them, 111 patients experienced a manic episode and 69 patients experienced a depressive episode. Data including a complete blood count were retrieved from their first admission to the hospital and NLR, PLR, and MLR values were calculated.

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), monocyte to lymphocyte ratio (MLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune-inflammatory (SII) index obtain a simple, rapid, inexpensive method to measure the level of inflammation and they have been examined as potential inflammatory biomarkers of bipolar disorder (BD) in several studies A case control study was designed to examine the association of inflammatory biomarkers with bipolar disorders.

Bipolar patients had a higher NLR, MLR and SII index compared to healthy controls when they were experiencing a manic episode ($p < 0.001$) and a depressive episode ($p < 0.001$). MLR was increased with large effect size only in patients expressing manic episodes. Neutrophils and NLR had the highest area under the curve with a cutoff of 4.38 and 2.15 in the ROC curve respectively. Gender related differences were mainly observed in SII index with male expressing manic and female expressing depressive episodes

having increased index compared to healthy controls. NLR, MLR, and SII index were significantly higher in patients with BD than in healthy controls, which imply a higher grade of inflammation in BD patients. This finding should be further explored as an indication of disease activity.

We also conducted a case-control study where 35 BD patients and 70 age- and sex-adjusted healthy controls participated. In this study 35 patients with bipolar disorder who were in euthymic phase and had attended the outpatient clinics of the Psychiatric Clinic of the Larissa University General Hospital were recruited.

There is increasing evidence that bipolar disorder is associated with inflammation. CRP is a marker of inflammation and the levels of CRP have been associated with the phase of bipolar disorder. Cytokines have also received increasing attention as potential mediators of the interaction between the immune and neuroendocrine system.

The aim of this case-control study was to compare interleukin 6 (IL-6) and CRP levels between BD patients in euthymic phase and sex- and age-adjusted healthy controls.

According to our analysis, there is a statistically significant correlation between the age of onset of BD ($\rho=0.52$, $p=0.010$) and the duration of disorder (age in interview – age of onset) ($\rho=-0.55$, $p=0.005$) with CRP levels. Finally, we could not find any statistically significant association for interleukin 6 ($p=0.825$) and CRP ($p=0.156$) levels between patients with bipolar disorder in euthymic phase and healthy controls.

Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την διατριβή

1. Dadouli K, Ntellas P, Anagnostopoulos L, Bonotis K, Dardiotis E, Hadjichristodoulou C. Geography of hospital admissions for multiple sclerosis in Greece. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr; 49:102735. doi: 10.1016/j.msard.2021.102735. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33444957.
2. Dadouli, K.; Hatziefthimiou, A.; Mouchtouri, V.A.; Ntellas, P.; Anagnostopoulos, L.; Koureas, M.; Bonotis, K.; Christodoulou, N.; Hadjichristodoulou, C. Geographical Variation in Mental Hospital Discharges in Greece: A Nationwide Study (1999–2012). *Psych* 2022, 4, 200-214.
<https://doi.org/10.3390/psych4020017>
3. Dadouli, K.; Janho, M.B.; Hatziefthimiou, A.; Voulgaridi, I.; Piaha, K.; Anagnostopoulos, L.; Ntellas, P.; Mouchtouri, V.A.; Bonotis, K.; Christodoulou, N.; Speletas, M.; Hadjichristodoulou, C. Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammatory Index in Different States of Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2022, 12, 1034.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12081034>

Επιδημιολογική μελέτη της νοσηρότητας («κλειστής νοσοκομειακής περίθαλψης») νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων και η γεωγραφική και πληθυσμιακή αποτύπωση αυτών στην Ελλάδα και επιδημιολογική μελέτη της θνησιμότητας νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων, αυτοκτονιών, βίαιων θανάτων και ατυχημάτων στη Θεσσαλία.

Εισαγωγή

1. Ψυχικές διαταραχές

Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί χρονικά πότε εμφανίστηκε ο πρώτος «ψυχιατρικός άρρωστος». Είναι πιθανόν από τον πρώτο κιόλας καιρό που οι άνθρωποι άρχισαν να σχηματίζουν μικρές κοινωνίες να υπήρξαν ορισμένοι που με τη «διαφορετική» συμπεριφορά τους τράβηξαν την προσοχή των άλλων, των περισσότερων, που ίσως αντέδρασαν με δέος μπροστά στο ακατανόητο. Αυτό το ακατανόητο (με την έννοια του μη ακόμη κατανοητού) κρατά μέχρι σήμερα πολύ από το μυστήριο του και ίσως τούτο να εξηγεί τη συνέχεια της ψυχιατρικής, μια συνέχεια που τη διατρέχει σε όλες τις περιόδους της, την προ-επιστημονική και την επιστημονική (1).

1.1 Γενικά περί ψυχιατρικών διαταραχών

Οι ψυχικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από γνωστικές συναισθηματικές και συμπεριφορικές διαταραχές που θα μπορούσαν να καταλήξουν σε μειωμένη νοητική λειτουργία, ενώ δυνητικά επηρεάζουν κάθε στάδιο της ζωής, από την παιδική ηλικία και την εφηβεία έως την ενηλικίωση (2). Γενικά οι ψυχικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από έναν συνδυασμό μη φυσιολογικών σκέψεων, αντιλήψεων, συναισθημάτων, συμπεριφοράς και σχέσεων με τους άλλους (3). Οι ψυχικές διαταραχές περιλαμβάνουν: κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια και άλλες ψυχώσεις, άνοια και αναπτυξιακές διαταραχές συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού (3).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) (4) τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση του σημαντικού ρόλου που διαδραματίζει η ψυχική υγεία στην επίτευξη των παγκόσμιων αναπτυξιακών στόχων, όπως φαίνεται από τη συμπερίληψη της ψυχικής υγείας στους Στόχους Βιώσιμης Ανάπτυξης. Η κατάθλιψη είναι μια από τις κύριες αιτίες αναπηρίας και επιπλέον η αυτοκτονία είναι η

δεύτερη κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ανθρώπων 15-29 ετών. Τέλος, άτομα με σοβαρές παθήσεις ψυχικής υγείας πεθαίνουν πρόωρα - έως και δύο δεκαετίες νωρίτερα - λόγω σωματικών καταστάσεων που μπορούν να προληφθούν.

1.2 Δεδομένα ψυχικής υγείας (παγκοσμίως)

Σύμφωνα με τον Άτλαντα ψυχικών παθήσεων που εκδόθηκε το 2020 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και που χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 171 χώρες-μέλη του ΠΟΥ (5), το 31% των κρατών μελών του ΠΟΥ συγκεντρώνουν τακτικά δεδομένα ειδικά για την ψυχική υγεία που καλύπτουν τουλάχιστον τον δημόσιο τομέα στη χώρα τους. Επιπλέον, το 40% των κρατών μελών ανέφερε τη συλλογή δεδομένων ψυχικής υγείας ως μέρος μόνο των γενικών στατιστικών για την υγεία. Το ποσοστό των χωρών που δεν ανέφεραν δεδομένα ψυχικής υγείας που συγκεντρώθηκαν τα τελευταία δύο χρόνια μειώθηκε από 19% των χωρών που απάντησαν το 2014 σε 15% των χωρών που απάντησαν το 2020. 64646 άρθρα σχετικά με την ψυχική υγεία δημοσιεύθηκαν το 2019. Το παγκόσμιο ποσοστό της ερευνητικής παραγωγής για την ψυχική υγεία σε σχέση με τη συνολική ερευνητική παραγωγή ήταν 4.6% το 2019.

Όσον αφορά, τους χρηματοοικονομικούς και ανθρώπινους πόρους, τα επίπεδα των δημόσιων δαπανών για την ψυχική υγεία είναι χαμηλά (παγκόσμια διάμεση τιμή 2.1% των κρατικών δαπανών για την υγεία) και ιδιαίτερα πενιχρά στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο διάμεσος αριθμός εργαζομένων στην ψυχική υγεία είναι 13 ανά 100.000 πληθυσμού. Εξακολουθεί να υπάρχει ακραία διακύμανση μεταξύ των εισοδηματικών ομάδων της Παγκόσμιας Τράπεζας (κάτω από δύο εργαζόμενους ανά 100.000 πληθυσμού σε χώρες χαμηλού εισοδήματος έως πάνω από 60 σε χώρες υψηλού εισοδήματος).

Επιπλέον ο Άτλας ψυχικών παθήσεων αναφέρει ότι ο διάμεσος αριθμός κλινών ψυχιατρικών νοσοκομείων ανά 100.000 πληθυσμού κυμαίνεται από κάτω από δύο σε χώρες χαμηλού εισοδήματος έως πάνω από 25 σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο διάμεσος αριθμός κλινών ψυχιατρικών νοσοκομείων που αναφέρθηκαν ανά 100.000 πληθυσμού αυξήθηκε από 6.5 κλίνες το 2014 σε 11 κλίνες το 2020, ενώ το μέσο ποσοστό εισαγωγής ανά 100.000 πληθυσμού αυξήθηκε από 36 εισαγωγές το 2014 σε 72 εισαγωγές το 2020. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο διάμεσος αριθμός εγκαταστάσεων νοσηλείας για παιδιά και εφήβους είναι μικρότερος από 0.5 ανά 100.000 πληθυσμού και λιγότερο από

δύο εγκαταστάσεις εξωτερικών ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού. Το ποσοστό χρήσης υπηρεσιών για άτομα με ψύχωση ανά 100.000 πληθυσμού ήταν 212.4, με σημαντική διακύμανση μεταξύ χωρών υψηλού και χαμηλού εισοδήματος. Η κάλυψη υπηρεσιών για ψύχωση υπολογίστηκε σε 29% και η κάλυψη υπηρεσιών για την κατάθλιψη υπολογίστηκε στο 40%.

Ο επιπολασμός των ψυχικών διαταραχών αυξάνεται παγκοσμίως (3), κυρίως λόγω των δημογραφικών αλλαγών. Σημειώθηκε αύξηση 13% στις καταστάσεις ψυχικής υγείας και στις διαταραχές χρήσης ουσιών την τελευταία δεκαετία (έως το 2017). Η κακή ψυχική υγεία προκαλεί πλέον 1 στα 5 χρόνια ζωής με αναπηρία, με περίπου το 20% των παιδιών και των εφήβων στον κόσμο να πάσχει από κάποια ψυχική διαταραχή. Τέλος, περίπου ένας στους πέντε ανθρώπους που ζουν σε συγκρουσιακό περιβάλλον αποκτούν κάποια ψυχική διαταραχή.

Οι συνθήκες ψυχικής υγείας μπορούν να έχουν ουσιαστική επίδραση σε όλους τους τομείς της ζωής, όπως η σχολική ή επαγγελματική απόδοση, οι σχέσεις με την οικογένεια και τους φίλους και την ικανότητα συμμετοχής στην κοινότητα. Δύο από τις πιο κοινές παθήσεις ψυχικής υγείας, η κατάθλιψη και το άγχος, κοστίζουν στην παγκόσμια οικονομία 1 τρισεκατομμύριο δολάρια κάθε χρόνο.

Στις «ψυχικές διαταραχές» περιλαμβάνονται οι (6): «Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις», οι «Σχιζοφρενικές ψυχώσεις», οι «Συναισθηματικές ψυχώσεις», οι «Άλλες ψυχώσεις», οι «Νευρώσεις και διαταραχές της προσωπικότητας», το «Σύνδρομο εξαρτήσεως στο αλκοόλ», η «Εξάρτηση από φάρμακα», οι «Διαταραχές φυσιολογικών λειτουργιών προερχόμενες από ψυχικούς παράγοντες», η «Πνευματική καθυστέρηση» και οι «Λοιπές ψυχικές διαταραχές».

1.2.1 Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις

Στις «Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις» περιλαμβάνονται (6):

- Γεροντική άνοια απλού τύπου: Άνοια που συμβαίνει συνήθως μετά την ηλικία των 65 ετών στην οποία κάθε εγκεφαλική παθολογοανατομική βλάβη άλλη από τη γεροντική ατροφία μπορεί λογικά να αποκλειστεί.
- Προγεροντική άνοια: Άνοια που συμβαίνει συνήθως πριν την ηλικία των 65 σε ασθενείς με σχετικά σπάνιους τύπους διάχυτης ή λοβώδους εγκεφαλικής ατροφίας.

- Γεροντική άνοια καταθλιπτικού ή παρανοειδούς τύπου: Τύπος γεροντικής άνοιας που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη κατά την προχωρημένη ηλικία, προοδευτικής εξελίξεως κατά την οποία υπάρχουν επίσης ποικιλία παραληρηματικών ιδεών και ψευδαισθήσεων διωκτικού, καταθλιπτικού και σωματικού περιεχομένου. Ανωμαλία του κύκλου ύπνου-εγρηγόρσεως και ενασχόληση με νεκρά πρόσωπα είναι συχνά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.
- Γεροντική άνοια με οξεία συγχυτική κατάσταση.
- Αρτηριοσκληρυντική άνοια: Άνοια που πρέπει να αποδοθεί, εξ αιτίας φυσικών σημείων (κατά την εξέταση του κεντρικού νευρικού συστήματος) σε εκφυλιστική αρτηριακή νόσο του εγκεφάλου. Συμπτώματα που υποδηλώνουν εστιακή βλάβη του εγκεφάλου είναι κοινά. Μπορεί να υπάρχει διακυμαινόμενη ή άνηση διανοητική μειονεξία με εναισθησία, και διαλείπουσα διάρκεια είναι συνήθης. Κλινική διαφορική διάγνωση από γεροντική ή Προγεροντική άνοια, με την οποία μπορεί να συνυπάρχει είναι δυνατόν να είναι πολύ δύσκολη ή αδύνατη.

Η άνοια είναι ένα σύνδρομο - συνήθως χρόνιας ή προοδευτικής φύσης - στο οποίο υπάρχει επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας πέραν του αναμενόμενου από τη φυσιολογική γήρανση. Επηρεάζει τη μνήμη, τη σκέψη, τον προσανατολισμό, την κατανόηση, τον υπολογισμό, τη μαθησιακή ικανότητα, τη γλώσσα και την κρίση. Η συνείδηση δεν επηρεάζεται. Η εξασθένηση της γνωστικής λειτουργίας συνοδεύεται συνήθως και περιστασιακά προηγείται, από επιδείνωση του συναισθηματικού ελέγχου, της κοινωνικής συμπεριφοράς ή των κινήτρων. Η άνοια προκύπτει από μια ποικιλία ασθενειών και τραυματισμών που επηρεάζουν κυρίως ή δευτερεύοντα τον εγκέφαλο, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η άνοια είναι μια από τις κύριες αιτίες αναπηρίας και εξάρτησης μεταξύ των ηλικιωμένων παγκοσμίως. Μπορεί να είναι συντριπτικό, όχι μόνο για τους ανθρώπους που το έχουν, αλλά και για τους φροντιστές και τις οικογένειές τους. Υπάρχει συχνά έλλειψη συνειδητοποίησης και κατανόησης της άνοιας, με αποτέλεσμα τον στιγματισμό και τα εμπόδια στη διάγνωση και τη φροντίδα. Ο αντίκτυπος της άνοιας στους φροντιστές, την οικογένεια και την κοινωνία γενικά μπορεί να είναι σωματικός, ψυχολογικός, κοινωνικός και οικονομικός (7).

Έχει εκτιμηθεί ότι υπήρχαν παγκοσμίως πάνω από 50 εκατομμύρια άνθρωποι που ζούσαν με άνοια το 2019 και ότι αυτός ο αριθμός θα φθάσει τα 152 εκατομμύρια το 2050 (8). Επιπλέον έχει εκτιμηθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας στην ηλικία των 65 ετών είναι μεγαλύτερος για τις γυναίκες και υπολογίζεται στο 17%. Αντίστοιχα ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας για τους άνδρες 65 ετών είναι 9% (9,10). Επιπλέον, υπολογίστηκε ότι το 58% των ατόμων με άνοια ζούσαν σε περιοχές χαμηλού / μεσαίου εισοδήματος του

κόσμου (σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Τράπεζας) και εκτιμάται ότι θα αυξηθεί σε 63% το 2030 και 68% το 2050 (11). Όσον αφορά τις χώρες της Μεσογείου, ο επιπολασμός για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών στην Ιταλία κυμαίνεται από 5,9% έως 11,8% (12) στη Γαλλία 11,3% (13), στην Ισπανία 4,3% (14), στην Πορτογαλία 2,7% (15) και στην Ελλάδα 5% (16).

Ως γνωστόν η ηλικία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης άνοιας. Παρόλα αυτά, η άνοια δεν επηρεάζει αποκλειστικά τους ηλικιωμένους - η άνοια των νέων (που ορίζεται ως η εμφάνιση συμπτωμάτων πριν την ηλικία των 65 ετών) αντιπροσωπεύει έως και το 9% των περιπτώσεων. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η παχυσαρκία, η έλλειψη άσκησης (καθιστική ζωή), ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο (17). Σημαντικό ρόλο παίζουν και η κληρονομικότητα αλλά και ο γονιδιακός παράγοντας. Οι ερευνητές έχουν βρει πολλά γονίδια που αυξάνουν τον κίνδυνο της νόσου του Alzheimer. Όπως το γονίδιο απολιποπρωτεΐνης-e4 (APOE-e4) που είναι το γονίδιο με το ισχυρότερο αντίκτυπο στον κίνδυνο της νόσου του Alzheimer. Το APOE-e4 παρέχει το προσχέδιο μιας πρωτεΐνης που μεταφέρει χοληστερόλη στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ερευνητές έχουν βρει διαφορές σε διαφορετικές φυλετικές και εθνότητες. Για παράδειγμα, τα δεδομένα δείχνουν ότι το ποσοστό κινδύνου είναι υψηλότερο για τη μαύρη φυλή / Αφροαμερικανοί έναντι των Ευρωπαίων και Αμερικανών (10). Τέλος, επιπλέον παράγοντες κινδύνου αποτελούν η κατάθλιψη, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η κοινωνική απομόνωση και η γνωστική αδράνεια (4).

1.2.2 Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις

Οι σχιζοφρενικές ψυχώσεις είναι ομάδα ψυχώσεων στις όποιες υπάρχει θεμελιώδης διαταραχή της προσωπικότητας, χαρακτηριστική παραμόρφωση της σκέψης, με συχνή την αίσθηση ότι ελέγχεται από ξένες δυνάμεις, παραληρητικές ιδέες που μπορεί να είναι παράξενες, διαταραγμένη αντίληψη, συναίσθημα που δεν εναρμονίζεται με την πραγματικότητα και αυτισμό. Παρ' όλα αυτά συνήθως διατηρούνται διαυγής η συνείδηση και η διανοητική ικανότητα. Η διαταραχή της προσωπικότητας περιλαμβάνει τις πιο βασικές λειτουργίες οι οποίες δίδουν στο φυσιολογικό άτομο συναίσθηση της ατομικότητας, μοναδικότητας και αυτοπροσδιοριστίας του. Οι πιο ενδόμυχες σκέψεις, συναισθήματα και πράξεις συχνά θεωρούνται σαν γνωστές ή ότι τις συμερίζονται άλλοι και επεξηγηματικές παραληρηματικές ιδέες μπορεί να αναπτυχθούν προς την κατεύθυνση ότι φυσικές ή υπερφυσικές

δυνάμεις εργάζονται για να επηρεάσουν τις σκέψεις και πράξεις του σχιζοφρενούς με τρόπους που συχνά είναι παράξενοι. Μπορεί να βλέπει τον εαυτό του σαν το κέντρο όλων όσων συμβαίνουν. Ψευδαισθήσεις, κυρίως ακουστικές είναι κοινές και μπορεί να τον σχολιάζουν ή να τού μιλούν. Η αντίληψη είναι συχνά διαταραγμένη κατά διαφόρους τρόπους· μπορεί να υπάρχει αμηχανία, άσχετα μεταξύ τους χαρακτηριστικά μπορεί να γίνονται ανεξαιρέτως σπουδαία και επειδή συνοδεύονται από αισθήματα παθητικότητας, είναι δυνατό να οδηγήσουν τον ασθενή να πιστεύει ότι καθημερινά γεγονότα και καταστάσεις κατέχουν μια ειδική, συνήθως απειλητική σημασία που προορίζεται γι' αυτόν. Στη χαρακτηριστική σχιζοφρενική διαταραχή της σκέψεως, περιφερικά και άσχετα μιας συνολικής έννοιας στοιχεία τα όποια αναστέλλονται στη φυσιολογική διευθυνόμενη πνευματική δραστηριότητα, φέρονται στη πρώτη γραμμή και χρησιμοποιούνται στη θέση καταλλήλων και σχετικών προς την κατάσταση στοιχείων. Έτσι ή σκέψη γίνεται ασαφής, ελλειπτική, σκοτεινή και η έκφρασή της στο λόγο καμιά φορά ακατανόητη. Διακοπές και παρεμβολές στη ροή της συνέχειας της σκέψεως είναι συχνές και ο ασθενής μπορεί να πεισθεί ότι οι σκέψεις του αποσπώνται με τη μεσολάβηση κάποιας εξωτερικής επιδράσης. Το συναίσθημα μπορεί να είναι ρηχό, ιδιότροπο ή άτοπο. Αμφιβουλισία και ανωμαλία της βουλήσης είναι δυνατό να εμφανίζεται σαν αδράνεια, αρνητισμός ή εμβροντησία (stupor). Τέλος μπορεί να υπάρχει και κατατονία (6).

Στις «άλλες ψυχώσεις» περιέχονται οι αλκοολικές και φαρμακευτικές ψυχώσεις, παροδικά οργανικά ψυχοσύνδρομα, παρανοειδείς καταστάσεις, άλλες μη οργανικές ψυχώσεις και ψυχώσεις με ειδική προέλευση την παιδική ηλικία (6).

Οι αλκοολικές ψυχώσεις είναι οργανικές ψυχωσικές καταστάσεις που οφείλονται κυρίως στην υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης· διαταραχές της θρέψεως που θεωρείται ότι παίζουν σπουδαίο ρόλο. Οι φαρμακευτικές ψυχώσεις είναι σύνδρομα που οφείλονται σε κατανάλωση φαρμάκων (κυρίως αμφεταμινών, βαρβιτουρικών και οπιούχων). Τα παροδικά οργανικά ψυχοσύνδρομα είναι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από συσκότιση συνειδήσεως, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, παραισθήσεις και συχνά ζωνρές ψευδαισθήσεις. Συνήθως οφείλονται σε κάποια ενδο-εξωεγκεφαλική τοξική, λοιμώδη, μεταβολική ή άλλη συστηματική ανωμαλία και είναι γενικά αντιστρεπτές (6).

Οι υποκατηγορίες παρανοειδών καταστάσεων είναι: η απλή παρανοειδή κατάσταση, η παράνοια, η παραφρένεια και η επακτή ψύχωση. Οι «άλλες μη οργανικές ψυχώσεις» είναι μία μικρή ομάδα ψυχωτικών καταστάσεων που κυρίως ή εντελώς αποδίδονται σε πρόσφατη εμπειρία ζωής. Δεν χρησιμοποιούνται για ευρύτερο φάσμα ψυχώσεων στις οποίες περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν κάποιο ρόλο στην

αιτιολογία. Οι υποκατηγορίες που περιέχονται στις «άλλες μη οργανικές ψυχώσεις» είναι: μη οργανικές ψυχώσεις καταθλιπτικού τύπου, μη οργανικές ψυχώσεις διεγερτικού τύπου, μη οργανικές ψυχώσεις αντιδραστικής σύγχυσης, οξεία παρανοειδής αντίδραση και ψυχογενής παρανοειδής ψύχωση. Τέλος, οι ψυχώσεις με ειδική προέλευση την παιδική ηλικία είναι ψυχώσεις που πάντοτε αρχίζουν πριν από την ήβη (6).

Οι τύποι που περιλαμβάνονται είναι: απλός τύπος, ηβηφρενικός τύπος, κατατονικός τύπος, παρανοειδής τύπος, οξύ σχιζοφρενικό επεισόδιο, λανθάνουσα σχιζοφρένεια, υπολειμματική σχιζοφρένεια και σχιζοσυναισθηματικός τύπος (6).

Η σχιζοφρένεια (σύνθετη λέξη από τις αρχαίες ελληνικές λέξεις «σχίζειν» (= διαχωρισμός) και «φρένα» (= λογική, μυαλό) αποτελεί νευροψυχιατρική νόσο που ανήκει στην ομάδα των ψυχώσεων που παρατηρείται κυρίως σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Τον όρο εισήγαγε ο Ελβετός ψυχίατρος Eugen Bleuler. Πρόκειται για μια ψυχική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της αντίληψης της πραγματικότητας (18).

Αν και η ακριβής κοινωνική επιβάρυνση της σχιζοφρένειας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, εξαιτίας της πληθώρας δεδομένων και των μεθόδων που χρησιμοποιούνται, οι ενδείξεις κόστους-ασθένειας δείχνουν ομοιόμορφα τόσο υψηλό ψυχικό όσο και οικονομικό κόστος (19). Η σχιζοφρένεια δεν επηρεάζει απλώς την ψυχική υγεία, ασθενείς με διάγνωση σχιζοφρένειας πεθαίνουν 12-15 χρόνια νωρίτερα από τον μέσο πληθυσμό, με αυτήν τη διαφορά θνησιμότητας να αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες (20). Έτσι, η σχιζοφρένεια προκαλεί μεγαλύτερη απώλεια ζωών από ό, τι οι περισσότεροι καρκίνοι και άλλες σωματικές ασθένειες. Αν και ορισμένοι θάνατοι είναι αυτοκτονίες, ο κύριος λόγος για αυξημένη θνησιμότητα σχετίζεται με σωματικές αιτίες, που προκύπτουν από μειωμένη πρόσβαση σε ιατρική περίθαλψη και αυξημένη συχνότητα παραγόντων κινδύνου, όπως κακή διατροφή, μειωμένη σωματική άσκηση, παχυσαρκία και κάπνισμα (21).

Υπολογίζεται ότι 20 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο είχαν σχιζοφρένεια το 2017, το οποίο αποτελεί το 0,28% (95% δ.ε.: 0,24%-0,31%) του παγκόσμιου πληθυσμού και ο λόγος μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν ίσος με τη μονάδα (22,23). Γενικά σημαντικές διαφορές δεν εντοπίζονται μεταξύ αστικών, αγροτικών και μικτών περιοχών (23,24). Η χώρα που εμφανίζει τον υψηλότερο επιπολασμό σχιζοφρένειας παγκοσμίως είναι η Κίνα (0,42% [95% UI: 0,38–0,48]) ενώ μεταξύ των χωρών της Δυτικής Ευρώπης υψηλότερο επιπολασμό εμφανίζουν οι Κάτω Χώρες (0,36% [95% UI: 0,32–0,40]). Αντίθετα τα

χαμηλότερα ποσοστά μέσου επιπολασμού εντοπίζονται στις περιοχές της υποσαχάριας και Βόρειας Αφρικής και Μέσης Ανατολής (23).

Όσον αφορά την επίπτωση, είναι γνωστό ότι είναι δύσκολο να διεξαχθούν μελέτες επίπτωσης σχετικά σπάνιων διαταραχών, όπως η σχιζοφρένεια. Ωστόσο οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες χώρες δείχνουν ποσοστά εμφάνισης σχιζοφρένειας ετησίως σε ενήλικες μεταξύ του 0.1 και 0.4 ανά 1000 πληθυσμό (25). Τέλος αναφορικά με τη θνησιμότητα της νόσου, τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν μικρότερο προσδόκιμο ζωής από τον γενικό πληθυσμό (26). Αυτό οφείλεται συχνά σε καρδιαγγειακές, μεταβολικές και μολυσματικές ασθένειες.

Η παθογένεση της σχιζοφρένειας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες κινδύνου, τόσο περιβαλλοντικούς όσο και γενετικούς. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ημερομηνία γέννησης, τον τόπο γέννησης και τις εποχιακές επιπτώσεις, μολυσματικές ασθένειες, επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού, όπως ο υποσιτισμός ή η έκθεση σε τοξίνες ή ιούς που μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες είναι το άγχος και η κατάχρηση ουσιών, δηλαδή η λήψη ναρκωτικών (ψυχοδραστικών ή ψυχοτρόπων) φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της ενηλικίωσης. Προς το παρόν, εκτός από περιβαλλοντικούς παράγοντες, θεωρείται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας. Εάν ένας γονέας πάσχει από την πάθηση, η πιθανότητα να μεταφερθεί στον απόγονο είναι 13%. Εάν υπάρχει και στους δύο γονείς, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από 20%. Οι απόψεις ποικίλλουν ως προς τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας (27).

Αλκοολικές ψυχώσεις

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2015 σχετικά με την ψυχωτική διαταραχή που σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό ισούται με 0,4% και ο επιπολασμός σε ασθενείς με εξάρτηση από αλκοόλ ισούται με 4%. Όσον αφορά την επίπτωση, η επίπτωση ψύχωσης που σχετίζεται με το αλκοόλ είναι υψηλότερη στους άνδρες παραγωγικής ηλικίας, όπως επίσης υψηλός επιπολασμός εντοπίζεται σε 1) ασθενείς που εξαρτώνται από το αλκοόλ σε νεαρή ηλικία, 2) σε ανθρώπους με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, 3) άνεργους ή/και συνταξιούχους και 4) εκείνους που ζουν μόνοι. Βρέθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ψύχωσης που σχετίζεται με το αλκοόλ σε ασθενείς των οποίων οι γονείς αντιμετώπιζαν προβλήματα σχετιζόμενα με αλκοόλ και προβλήματα ψυχικής υγείας. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί ανάμεσα σε αδέρφια δείχνουν επίσης μια γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη ψύχωσης που σχετίζεται με το αλκοόλ.

Φαρμακευτικές ψυχώσεις

Η κατάχρηση μεθαμφεταμίνης και η χρόνια ή εντατική (μεγάλες ποσότητες) χορήγηση ναρκωτικού φαρμάκου, συνδέονται με πολλαπλά κοινωνικά προβλήματα και προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών ψυχικής υγείας (28). Σύμφωνα με μια μετανάλυση που δημοσιεύτηκε πρόσφατα και περιείχε δεκαεφτά μελέτες, ο επιπολασμός της ψυχωτικής διαταραχής που προκαλείται από ουσίες σε χρήστες μεθαμφεταμίνης ήταν 36.5% για το 2006 (29). Για μελέτες που περιλαμβάνουν αποκλειστικά άτομα με διαταραχές χρήσης μεθαμφεταμίνης, οι εκτιμήσεις της ψυχωτικής διαταραχής που προκαλείται από μεθαμφεταμίνη κυμαίνονταν από 4% (30) έως 70,9% (31). Για μελέτες που περιλαμβάνουν μικτούς πληθυσμούς ατόμων, οι εκτιμήσεις του επιπολασμού κυμαίνονταν από 7% (32) έως 34,1% (33).

1.1.3 Συναισθηματικές ψυχώσεις

Οι συναισθηματικές διαταραχές είναι ψυχικές διαταραχές, συνήθως υποτροπιάζουσες στις όποιες υπάρχει σοβαρή διαταραχή τού συναισθήματος (κυρίως σαν μίγμα καταθλίψεως και άγχους αλλά επίσης εκδηλώνεται σαν έξαρση και διέγερση) η όποια συνοδεύεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: παραληρητικές ιδέες, αμηχανία, διαταραγμένη στάση προς εαυτόν, διαταραχή της αντιλήψεως και της συμπεριφοράς, όλα αυτά είναι συμβατά με την επικρατούσα διάθεση τού ασθενούς (όπως είναι οι ψευδαισθήσεις όταν συμβαίνουν). Επίσης πολλές φορές συναντάται ισχυρή τάση για αυτοκτονία (6).

Στις συναισθηματικές ψυχώσεις συμπεριλαμβάνονται: μανιοκαταθλιπτική ψύχωση, μανιακού τύπου, καταθλιπτικού τύπου, κυκλικού τύπου αλλά κατά το παρόν μανιακή, κυκλικού τύπου αλλά κατά το παρόν καταθλιπτική, κυκλικού τύπου-παρούσα κατάσταση μη καθορισμένη (6).

Η διπολική συναισθηματική διαταραχή (διπολική) είναι μια πολυσύνθετη ασθένεια που περιλαμβάνει επεισόδια σοβαρής διαταραχής της διάθεσης, νευροψυχολογικά ελλείμματα, ανοσολογικές και φυσιολογικές αλλαγές και διαταραχές στη λειτουργία (34). Είναι μια από τις κύριες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως (35) και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά πρόωρης θνησιμότητας εξαιτίας του υψηλού ποσοστού αυτοκτονιών αλλά και του υψηλού ποσοστού συννοσηρότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και γρίπης ή πνευμονίας (36,37).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει επιπολασμό περίπου 1% για την διπολική διαταραχή τύπου I στον γενικό πληθυσμό (38). Μια μεγάλη συγχρονική μελέτη 11 χωρών διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός των διαταραχών του διπολικού φάσματος ήταν 2,4%, με επιπολασμό 0,6% για τον διπολικό τύπο I και 0,4% για τον διπολικό τύπο II (39). Αν και τα ευρήματα διέφεραν από χώρα σε χώρα, αυτό υποδηλώνει χαμηλότερο επιπολασμό του διπολικού τύπου I και II από τις προηγούμενες μελέτες (40)(41), ενώ ο επιπολασμός του διπολικού τύπου I στις ΗΠΑ βρέθηκε να είναι 1%, ελαφρώς υψηλότερο από τις άλλες χώρες. Δεν είναι σαφές εάν οι διαφορές οφείλονται σε πιο αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη ή σε πραγματικές διαφορές στα ποσοστά διπολικών μεταξύ χωρών και των φυλών. Σε μια αγγλική επιδημιολογική έρευνα του 2014, διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της διπολικής διαταραχής ήταν 2% (χωρίς όμως να διακρίνονται οι διπολικοί τύποι) (42). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 μελετών διαπίστωσε συγκεντρωτικό επιπολασμό 1,06% και 1,57% για τον διπολικό τύπο I και II, αντίστοιχα, αν και η πλειοψηφία των περιλαμβανόμενων μελετών ήταν από τη Βόρεια ή τη Νότια Αμερική (43). Ωστόσο, παρόμοιος επιπολασμός έχει βρεθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία και την Ιταλία (44), και επιπολασμός μεταξύ 0,1-1,83% βρέθηκε σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών από αφρικανικές χώρες (45).

Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δύο βασικές ομάδες:

Προγεννητικοί και περιγεννητικοί παράγοντες: σύμφωνα με μεταanalύσεις που έχουν γίνει φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μόλυνσης της εγκυμονούσας από κυτταρομεγαλοϊό, γρίπη και τοξόπλασμα με την εμφάνιση διπολικής διαταραχής. Ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ διπολικής διαταραχής και μόλυνσης εμφανίζεται στην περίπτωση μόλυνσης από τοξόπλασμα, με τη μεταανάλυση να δείχνει 52% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διπολικής διαταραχής σε ανθρώπους θετικούς στην ανοσοσφαιρίνη G (IgG) ως προς T. Gondii (42).

Μεταγεννητικοί παράγοντες: Η παιδική κακοποίηση είναι ένας ευρέως μελετημένος παράγοντας κινδύνου με υψηλής ποιότητας στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ενέχει κίνδυνο για μετέπειτα ανάπτυξη διπολικής διαταραχής (46). Πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παιδικής σωματικής, σεξουαλικής και ψυχολογικής κακοποίησης και της ανάπτυξης διπολικής διαταραχής (47). Επιπροσθέτως άλλη μεταανάλυση έδειξε ότι η έναρξη της ασθένειας ή η έναρξη ενός μανιακού ή καταθλιπτικού επεισοδίου είναι πιθανότερο να ξεκινήσει έως και 6 μήνες μετά από ένα έντονα στρεσογόνο γεγονός, κάτι που πιθανότατα μπορεί να επηρεάσει και την ηλικία έναρξης της ασθένειας (48). Έντονη συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ της διπολικής διαταραχής και της κατάχρησης

ουσιών. Η διπολική διαταραχή συχνά συνυπάρχει με χρήση ουσιών, όπως κάνναβη, οπιοειδή, κοκαΐνη, ηρεμιστικά και αλκοόλ (49,50).

1.1.4 Σύνδρομο εξαρτήσεως από το αλκοόλ

Κατάσταση, ψυχική και συνήθως επίσης φυσική, που προκύπτει από τη λήψη οινοπνεύματος και η οποία χαρακτηρίζεται από συμπεριφερσιολογικές και άλλες αντιδράσεις που πάντοτε περιλαμβάνουν παρόρμηση για τη λήψη οινοπνεύματος σε συνεχή ή περιοδική βάση με σκοπό την αίσθηση των ψυχικών επιδράσεων και μερικές φορές την αποφυγή της δυσανεξίας από την απουσία του· ανοχή είναι δυνατό να υπάρχει ή όχι (6).

Η διαταραχή χρήσης αλκοόλ (AUD) είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα διακοπής ή ελέγχου της κατανάλωσης αλκοόλ παρά τις δυσμενείς κοινωνικές, επαγγελματικές ή υγειονομικές συνέπειες. Ο όρος «διαταραχή χρήσης αλκοόλ» περιλαμβάνει τους όρους της «κατάχρησης αλκοόλ», της «εξάρτησης από το αλκοόλ» και του «εθισμού στο αλκοόλ». Η διαταραχή χρήσης αλκοόλ θεωρείται διαταραχή του εγκεφάλου και μπορεί να χαρακτηριστεί ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Διαρκείς αλλαγές στον εγκέφαλο που προκαλούνται από την κατάχρηση αλκοόλ διαιωνίζουν την διαταραχή και κάνουν τα άτομα ευάλωτα στην υποτροπή (51).

Η Παγκόσμια Έκθεση του ΠΟΥ για το Αλκοόλ και την Υγεία του 2018 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το 2016 η επιβλαβής χρήση αλκοόλ προκάλεσε περίπου 3 εκατομμύρια θανάτους, οι οποίοι αποτελούν το 5,3% των παγκόσμιων θανάτων. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι ο αριθμός αυτός είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό θανάτων εξαιτίας της υπέρτασης και του διαβήτη. Επιπλέον η έκθεση του ΠΟΥ εκτιμά ότι το 5,1% των παγκόσμιων ασθενειών και τραυματισμών, που ισοδυναμεί με 132.6 εκατομμύρια προσαρμοσμένα στην αναπηρία Χρόνια ζωής (DALYs), προκλήθηκαν από χρήση αλκοόλ (51). Το 2016, εκτιμάται ότι 2.3 δισεκατομμύρια άτομα ήταν τρέχοντες πότες και 283 εκατομμύρια άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 15 ετών έπασχαν από διαταραχή χρήσης αλκοόλ (5.1% των ενηλίκων). Η οικονομική επιβάρυνση της χρήσης αλκοόλ εκτιμάται ότι υπερβαίνει το 1% του ακαθάριστου εθνικού προϊόντος σε χώρες μεσαίου και υψηλού εισοδήματος (52). Η χρήση αλκοόλ αποτελεί τον 7ο κύριο κίνδυνο πρόωρου θανάτου και αναπηρίας (23). Σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη το 2010 στην Ελλάδα, ο

επιπολασμός της «βαριάς κατανάλωση αλκοόλ» (HAC) και της «διαταραχή χρήσης αλκοόλ» ήταν 12.7% (11.8%-13.6%) και 3.1% (. 2.7%-3.6%) αντίστοιχα (53).

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν το φύλο, η νεαρή ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση, η ανεργία, το περιβάλλον εργασίας, η εκπαίδευση, η ύπαρξη ιστορικού στην οικογένεια, η θρησκεία και τα ήθη και έθιμα της περιοχής (53–55).

Οι διαταραχές χρήσης αλκοόλ συνήθως συνυπάρχουν με ψυχιατρικές διαταραχές. Η συννοσηρότητα αυτή αυξάνει τους κινδύνους που σχετίζονται με την ύπαρξη διαταραχής χρήσης αλκοόλ και οδηγεί σε πιο σοβαρές συνέπειες για τους ασθενείς. Οι διαταραχές χρήσης αλκοόλ σχετίζονται με καταθλιπτικά επεισόδια, σοβαρό άγχος, αϋπνία, αυτοκτονία και κατάχρηση άλλων φαρμάκων (56). Οι πιο συνήθεις συννοσηρότητες είναι η σχιζοφρένεια, η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) και η διαταραχή προσωπικότητας (PDs) με ποσοστό 33.7%, 28% και 50-70%, αντίστοιχα (57).

Επιπροσθέτως η εξάρτηση από το αλκοόλ και η κατάχρηση αλκοόλ ή η επιβλαβής χρήση του αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου άλλων ασθενειών. Η συνεχής χρήση αλκοόλ μειώνει την ηλικία έναρξης εμφάνισης καρδιακών παθήσεων, εγκεφαλικών επεισοδίων, καρκίνων και κίρρωσης του ήπατος, επηρεάζοντας τα καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό και ανοσοποιητικό συστήματα. Η έντονη κατανάλωση αλκοόλ μπορεί επίσης να προκαλέσει ήπιες αμνησίες, προσωρινά γνωστικά ελλείμματα, προβλήματα ύπνου και περιφερική νευροπάθεια, γαστρεντερικά προβλήματα, μείωση της οστικής πυκνότητας και παραγωγή κυττάρων αίματος (56).

1.1.5 Εξάρτηση από φάρμακα

Κατάσταση ψυχική και μερικές φορές φυσική, που προκύπτει από τη λήψη φαρμάκου και η οποία χαρακτηρίζεται από συμπεριφερειολογικές και άλλες αντιδράσεις που πάντοτε περιλαμβάνουν παρόρμηση για τη λήψη του φαρμάκου σε συνεχή ή περιοδική βάση με σκοπό την αίσθηση των ψυχικών του επιδράσεων και μερικές φορές την αποφυγή της δυσανεξίας από την απουσία του. Ανοχή είναι δυνατό να υπάρχει ή όχι. Ένα άτομο μπορεί να είναι εξαρτημένο σε περισσότερα από ένα φάρμακο (6).

Η εξάρτηση από φάρμακα και ναρκωτικές ουσίες είναι ένας ιστορικός και ενεργός συμμετέχων στο κοινωνιολογικό τοπίο των περισσότερων πολιτισμών. Ανάλογα με την κουλτούρα και το ναρκωτικό, η

χρήση εθιστικών ναρκωτικών κυμαίνεται από θρησκευτικά έως κοινωνικά αποδεκτά αλλά και έως εγκληματικά. Ανεξάρτητα από τις πολιτισμικές ή προσωπικές προοπτικές για τη χρήση ναρκωτικών, εξ ορισμού οι φαρμακολογικές δράσεις των εθιστικών ναρκωτικών προκαλούν διαρκείς παθολογικές αλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου. Οι παθολογικές προσαρμογές καθιστούν τον εθισμένο λιγότερο ανταποκρινόμενο στις διαπροσωπικές και κοινωνικές σχέσεις και υπόκειται σε μια συνεχή προσπάθεια αναζήτησης και χρήσης ναρκωτικών που ανταγωνίζεται με επιτυχία τη συμμετοχή σε κοινωνικά προσαρμοστικές συμπεριφορές. Από κοινωνικοβιολογική άποψη, ο εθισμός προκαλείται από αλλαγές που προκαλούνται από τα ναρκωτικά στη λειτουργία του εγκεφάλου (58).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ο επιπολασμός της χρήσης ουσιών σε 18 χώρες κυμαίνεται από 1.3% (Ιταλία) έως 15% (Ουκρανία), με διάμεσο επιπολασμό 7%. Ο ετήσιος επιπολασμός στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίστηκε από 2% έως 3% (55). Από τα άτομα που πάσχουν από διαταραχές χρήσης ναρκωτικών, εκτιμάται ότι 12 εκατομμύρια είναι άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, και το 14% αυτών ζει με HIV. Το 27.2% του πληθυσμού της Ευρώπης 15-64 ετών έχουν κάνει έστω και μια φορά στη ζωή του χρήση κάνναβης, το 5.4% χρήση κοκαΐνης, το 4.1% χρήση MDMA και το 3.7% χρήση μεταμφεταμινών (59). Στην Ευρώπη για το 2018 οι ενεργοί χρήστες ηρωίνης και άλλων αποιεστών ήταν 1.300.000 εκ των οποίων οι 660.000 έλαβαν θεραπεία σε κάποιο ίδρυμα. Εκτιμάται ότι τα οπιοειδή ευθύνονται για το 82% των θανάτων λόγω υπερβολικής δόσης (59).

Αντίστοιχα στην Ελλάδα περίπου το 3% των μαθητών (άνω των 16 ετών) έχει δηλώσει ότι έχει κάνει χρήση κάνναβης. Γενικότερα, η μέση ηλικία πρώτης χρήσης κάνναβης στην Ελλάδα είναι 17 ετών και το 84% των χρηστών είναι άντρες. Ομοίως στην κοκαΐνη, την ηρωίνη και τις μεταμφεταμίνες οι μέσες ηλικίες πρώτης χρήσης είναι 23, 22 και 31 ετών, με το ποσοστό των αντρών να κυμαίνεται από 86% έως 91% (60).

Σύμφωνα με το «Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για τα Ναρκωτικά και την Τοξικομανία (EMCDDA)», μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τις τελευταίες δύο δεκαετίες προσπάθησαν να προσδιορίσουν πώς ξεκινά η κατάχρηση ναρκωτικών και πώς εξελίσσεται (61). Διαπιστώνοντας ότι οι παράγοντες κινδύνου και οι προστατευτικοί παράγοντες έχουν τις βάσεις τους στην παιδική και προεφηβική ηλικία. Μάλιστα, σε όσους περισσότερους κινδύνους εκτίθεται ένα παιδί, τόσο πιθανότερο είναι να κάνει και το ίδιο χρήση ναρκωτικών. Σημαντικό ρόλο παίζουν η οικογένεια, ο περίγυρος (φίλοι, συμμαθητές), το σχολείο και η περιοχή που θα μεγαλώσει ένα παιδί. Παραδείγματος χάριν η έλλειψη γονικής επίβλεψης, αν οι φίλοι του παιδιού που κάνουν κατάχρηση ουσιών, το πόσο εύκολο είναι να βρει το παιδί ουσίες, π.χ. αν γίνεται

διακίνηση στο σχολείο του ή σε μέρη που συχνάζει και τέλος οι οικονομικές συνθήκες της οικογένειας του (φτώχεια) είναι ισχυροί παράγοντες κινδύνου κατάχρησης ουσιών.

2. Νευρολογικές διαταραχές

2.1 Γενικά περί νευρολογικών διαταραχών

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ(62) οι νευρολογικές διαταραχές είναι ασθένειες του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Δηλαδή, ο εγκέφαλος, ο νωτιαίος μυελός, τα κρανιακά νεύρα, τα περιφερικά νεύρα, οι ρίζες των νεύρων, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η νευρομυϊκή σύνδεση και οι μύες. Αυτές οι διαταραχές περιλαμβάνουν την επιληψία, τη νόσο του Αλτσχάιμερ και άλλες άνοιες, τις εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, την ημικρανία και άλλες διαταραχές κεφαλαλγίας, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, την νόσο του Πάρκινσον, τις νευρολοιμώξεις, τους όγκους εγκεφάλου, τις τραυματικές διαταραχές του νευρικού συστήματος λόγω τραύματος κεφαλής και νευρολογικές διαταραχές ως αποτέλεσμα του υποσιτισμού.

Σύμφωνα με το « Global Burden of Disease» (63) σε παγκόσμιο επίπεδο, το 2016, οι νευρολογικές διαταραχές ήταν η κύρια αιτία DALY (χαμένων ετών εξαιτίας της ασθένειας) (276 εκατομμύρια [95% CI 247–308]) και η δεύτερη κύρια αιτία θανάτων (9 εκατομμύρια [8.8–9.4]). Ο απόλυτος αριθμός θανάτων και DALY από όλες τις νευρολογικές διαταραχές μαζί αυξήθηκε (θάνατοι κατά 39% [34-44] και DALY κατά 15% [9-21]), ενώ τα σταθμισμένα ποσοστά ηλικίας τους μειώθηκαν (θάνατοι κατά 28% [26-30] και DALYs κατά 27% [24–31]) μεταξύ 1990 και 2016. Οι μόνες νευρολογικές διαταραχές που είχαν μείωση στα ποσοστά και απόλυτους αριθμούς θανάτων και DALY ήταν ο τέτανος, η μηνιγγίτιδα και η εγκεφαλίτιδα. Οι τέσσερις μεγαλύτεροι παράγοντες που συνέβαλαν στα νευρολογικά DALY ήταν το εγκεφαλικό επεισόδιο (42.2% [38.6–46.1]), η ημικρανία (16.3% [11.7–20.8]), η νόσος του Αλτσχάιμερ και άλλες άνοιες (10.4 % [9.0–12.1]), και η μηνιγγίτιδα (7.9% [6.6–10.4]). Για τις συνδυασμένες νευρολογικές διαταραχές, τα σταθμισμένα με την ηλικία ποσοστά DALY ήταν σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (αναλογία ανδρών προς γυναίκες 1.12), αλλά η ημικρανία, η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο πονοκέφαλος ήταν πιο συχνός και προκαλούσε μεγαλύτερη επιβάρυνση στις γυναίκες, με αναλογίες ανδρών/γυναικών 0.7.

Εκατοντάδες εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο επηρεάζονται από νευρολογικές διαταραχές. Περισσότεροι από 6 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν από εγκεφαλικό κάθε χρόνο-πάνω από το 80% αυτών των θανάτων σημειώνονται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Περισσότεροι από 50 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν επιληψία παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν παγκοσμίως 47.5 εκατομμύρια άνθρωποι με άνοια με 7.7 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο - η νόσος Alzheimer είναι η πιο κοινή αιτία άνοιας και μπορεί να συμβάλλει στο 60-70% των περιπτώσεων. Ο επιπολασμός της ημικρανίας είναι περισσότερο από 10% παγκοσμίως.

2.2 Δεδομένα νευρολογικών διαταραχών (παγκοσμίως)

Σύμφωνα με τον Άτλαντα νευρολογικών διαταραχών που εκδόθηκε το 2017 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και που χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 139 χώρες-μέλη του ΠΟΥ (64 συνολικά 42% των χωρών δεν αναφέρουν δεδομένα νευρολογικής διαταραχής. Σχετικά με το εργατικό δυναμικό, ο παγκόσμιος διάμεσος του συνολικού νευρολογικού εργατικού δυναμικού (που ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός νευρολόγων, νευροχειρουργών και παιδονευρολόγων) είναι 3.1 ανά 100000 πληθυσμού. Στις κατηγορίες της ομάδας εισοδήματος της Παγκόσμιας Τράπεζας (5), οι χώρες χαμηλού εισοδήματος αναφέρουν διάμεσο 0.1 ανά 100000 πληθυσμού, σε σύγκριση με το μέσο όρο 7.1 ανά 100000 πληθυσμού στις χώρες υψηλού εισοδήματος. Συνολικά το 55% των χωρών αναφέρει ότι έχει κατευθυντήριες γραμμές για τις νευρολογικές διαταραχές, με το χαμηλότερο αριθμό στην περιοχή της Αφρικής (26%) και στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου (47%).

Όσον αφορά τη χρηματοδότηση, συνολικά το 12% των χωρών αναφέρουν ξεχωριστή γραμμή προϋπολογισμού για νευρολογικές διαταραχές. Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν στο έργο Neurology Atlas του 2004, όπου το 10% των χωρών ανέφεραν ξεχωριστή γραμμή προϋπολογισμού για νευρολογικές διαταραχές. Ο αριθμός των χωρών με χωριστή γραμμή προϋπολογισμού ήταν χαμηλός (λιγότερο από 20%) σε όλες τις κατηγορίες εισοδήματος. Συνολικά το 58% των χωρών αναφέρει τη διαθεσιμότητα οικονομικής υποστήριξης για άτομα με νευρολογικές διαταραχές. το ποσοστό για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος είναι 24%.

2.2.1 Μηνιγγίτιδα

Στην ενότητα αυτή περιλαμβάνονται η μικροβιακή μηνιγγίτιδα (μηνιγγίτιδα από αιμόφυλο, πνευμονοκοκκική, στρεπτοκοκκική, σταφυλοκοκκική, φυματιώδης και μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα), η μηνιγγίτιδα που οφείλεται σε άλλους μικροοργανισμούς (Μυκητιασική μηνιγγίτιδα, μηνιγγίτιδα από *ιό Coxsackie*, ECHO, από τον *ιό του έρπη ζωστήρα*, του απλού έρπητα, της παρωτίτιδας, της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας) και μηνιγγίτιδα μη καθορισμένης αιτίας (Μη πυογόνος μηνιγγίτιδα, ηωσινόφιλη μηνιγγίτιδα και χρόνια μηνιγγίτιδα) (6).

Η μηνιγγίτιδα είναι μια φλεγμονή των προστατευτικών μεμβρανών που καλύπτουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Η φλεγμονή συνήθως προκαλείται από μια βακτηριακή ή ιογενή λοίμωξη του υγρού που περιβάλλει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Ωστόσο, μπορεί επίσης να προκληθεί από τραυματισμό, καρκίνο, ορισμένα φάρμακα και άλλους τύπους λοιμώξεων (65). Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε ιογενή λοίμωξη (66) με τα βακτήρια, τους μύκητες και τα παράσιτα να αποτελούν τα επόμενα πιο συχνά αίτια (67).

Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (68) την χρονική περίοδο 2004-2020 δηλώθηκαν μέσω του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων στον ΕΟΔΥ, συνολικά 1.100 κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, με τα κρούσματα να κυμαίνονται μεταξύ 20 και 108 ανά έτος και η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση να ανέρχεται στα 0,59 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού. Η επίπτωση του νοσήματος παρουσίασε σημαντική πτωτική πορεία από το 2013 έως το 2020. Το νόσημα παρουσίασε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ηλικιακή ομάδα 0-4 ετών, με μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση 4.6 κρούσματα ανά 100000 πληθυσμού. Η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση προοδευτικά μειώνεται στις ηλικίες 5-14 ετών (1.17 ανά 100000 πληθυσμού) και 15-24 ετών (1.02 ανά 100000 πληθυσμού). Στις ηλικίες άνω των 25 ετών η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι ιδιαίτερα μικρή και δεν ξεπερνά τις 0.23 περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού. Το 88.85% ταυτοποιήθηκαν ότι ανήκουν σε μια από τις πέντε οροομάδες (A, B, C, W135, Y) που ευθύνονται για τη πλειοψηφία των διεισδυτικών λοιμώξεων παγκοσμίως. Επιπλέον σε ένα δείγμα ταυτοποιήθηκε μηνιγγιτιδοκοκκός οροομάδας X (έτος 2014). Στην Ελλάδα το 77.4% των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας όπου έγινε προσδιορισμός της οροομάδας οφείλεται στην οροομάδα B, ενώ 2η σε συχνότητα ταυτοποιήσιμη οροομάδα είναι η C.

Σύμφωνα με το «Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016» (69) παγκοσμίως οι θάνατοι από μηνιγγίτιδα μειώθηκαν κατά 21% από το 1990 έως το 2016, δηλαδή από 403012 (95% δ.ε. 319.426–458.514) σε 318400 (95% δ.ε. 265.218–408.705). Τα νέα περιστατικά (επίπτωση) αυξήθηκαν παγκοσμίως από 2.50 εκατομμύρια (95% δ.ε. 2.19–2.91) το 1990 σε 2.82 εκατομμύρια (2.46–3.31) το 2016. Η θνησιμότητα και η επίπτωση της μηνιγγίτιδας σχετίζονται με τις κοινωνικοδημογραφικές συνθήκες. Τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και επίπτωσης εντοπίστηκαν στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής που αποτελούν την αφρικανική ζώνη μηνιγγίτιδας, με έξι από τις δέκα χώρες με την μεγαλύτερη επίπτωση και θανάτους να εντοπίζονται σε αυτήν την περιοχή. Ο *Haemophilus influenzae* τύπου b ήταν η πιο κοινή αιτία περιστατικών μηνιγγίτιδας το 1990, με 780070 περιπτώσεις (95% δ.ε. 613.585–978.219) παγκοσμίως, αλλά μειώθηκε κατά 49.1% και μετατράπηκε η λιγότερο κοινή αιτία το 2016, με 397297 περιπτώσεις (291.076–533.662). Ο μηνιγγιτιδόκοκκος ήταν η κύρια αιτία θνησιμότητας από μηνιγγίτιδα το 1990 (192.833 θάνατοι [95% δ.ε. 153.358–221.503] παγκοσμίως), ενώ άλλες μηνιγγίτιδες ήταν η κύρια αιτία και για τους θανάτους (136.423 [112.682–178.022]) και για τις νέες περιπτώσεις (1.25 εκατομμύρια [1.06–1.49]) το 2016. Ο πνευμονιόκοκκος προκάλεσε τον μεγαλύτερο αριθμό ετών με δυσκολίες στους επιζήσαντες (YLDs) (634.458 [444.787–839.749]) το 2016.

2.2.2 Νόσος του Parkinson και άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στην ενότητα αυτή περιλαμβάνονται η τρομώδης παράλυση (Παρκινσονισμός ιδιοπαθής, ΜΚΑ ή πρωτοπαθής) και ο δευτεροπαθής παρκινσονισμός (οφειλόμενος σε φάρμακα) (6).

Η νόσος πήρε το όνομα της από τον Άγγλο γιατρό James Parkinson που δημοσίευσε την πρώτη περιγραφή της νόσου (*An Essay on the Shaking Palsy*) το 1817 (70). Η νόσος του Parkinson, γνωστή και ως ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής παρκινσονισμός ή τρομώδης παράλυση, είναι μια εκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (71). Τα κινητικά συμπτώματα της νόσου Parkinson είναι απόρροια του θανάτου των ντοπαμινεργικών κυττάρων της μέλαινας ουσίας, το στρώμα φαιάς ουσίας που διαχωρίζει το κάλυμμα του μεσεγκεφάλου από το εγκεφαλικό στέλεχος, με την αιτία αυτού του κυτταρικού θανάτου να μην έχει

κατανοηθεί από την επιστήμη (72). Τα κινητικά συμπτώματα ονομάζονται συνολικά παρκινσονισμός ή παρκινσονικό σύνδρομο.

Σύμφωνα με το “Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016” (73), το 2016, 6.1 εκατομμύρια (95% CI 5.0–7.3) άτομα είχαν νόσο του Πάρκινσον παγκοσμίως, σε σύγκριση με 2.5 εκατομμύρια (2.0–3.0) το 1990. Η νόσος του Πάρκινσον προκάλεσε 3.2 εκατομμύρια (95% CI 2.6–4.0) DALY και 211296 θανάτους (95% CI 167771-265160) το 2016.

Η μεταανάλυση με τίτλο “The Prevalence of Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-analysis” (74) εκτίμησε τον επιπολασμό της νόσου του Parkinson ανά ηλικία. Πιο συγκεκριμένα στους ανθρώπους ηλικίας 40 έως 49 ετών ο επιπολασμός εκτιμήθηκε 41/100000, στους 50 έως 59 ετών 107/100000, στους 55 έως 64 ετών 173/100000, στους 60 έως 69 ετών 428/100000, στους 65 έως 74 ετών 425/100000, στους 70 έως 79 ετών 1087/100000 και στους άνω των 80 1903/100000. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στον επιπολασμό ανά γεωγραφική θέση μόνο στα άτομα ηλικίας 70 έως 79 ετών, με επιπολασμό 1601/100000 σε άτομα από τη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Αυστραλία, σε σύγκριση με 646/100000 σε άτομα από την Ασία ($P < 0.05$). Ως προς το φύλο στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε μόνο στα άτομα 50 έως 59 ετών, με επιπολασμό 41/100000 στις γυναίκες και 134/100000 στους άνδρες ($P < 0.05$).

Σύμφωνα με παρόμοια μελέτη που διεξήχθη στην Αγγλία από το 2009 έως το 2013 (75), στην Αγγλία πραγματοποιήθηκαν 324055 εισαγωγές εξαιτίας της νόσου του Parkinson σε 182859 ασθενείς άνω των 4 ετών. Αυτό οδήγησε σε δαπάνες 907 εκατομμυρίων λιρών. Οι κύριοι λόγοι εισαγωγής ήταν η πνευμονία (13.5%), η κινητική κάμψη (9.4%), η ουρολοίμωξη (9.2%) και τα κατάγματα του ισχίου (4.3%). Οι ασθενείς με νόσο του Parkinson είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να παραμείνουν στο νοσοκομείο για περισσότερο από 3 μήνες (OR=1.90, 95% CI 1.83, 1.97) και ακόμη πιο πιθανό να πεθάνουν στο νοσοκομείο (OR=2.46, 95% CI 2.42, 2.49).

Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση “Onset and progression factors in Parkinson’s disease: A systematic review” (74), η έκθεση σε φυτοφάρμακα, η προϋπάρχουσα δυσκοιλιότητα, η γεωργία, το επάγγελμα, το οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενος τραυματισμός στο κεφάλι, διαταραχές της διάθεσης, η αγροτική ζωή και η ποιότητα του νερού ήταν στατιστικά σημαντικά θετικά συσχετιζόμενα με την εμφάνιση της νόσου του Parkinson. Ομοίως, διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα, η γενική πρόσληψη

καφεΐνης, το τσάι, το ποτό, η κατανάλωση καφέ και η πρόσληψη βιταμίνης E συνδέονταν αρνητικά με την εμφάνιση της νόσου του Parkinson (74).

Στην Ελλάδα, η συνολική ετήσια σταθμισμένη με την ηλικία και το φύλο επίπτωση υπολογίστηκε σε 41.0 περιπτώσεις ανά 100000 ανθρωποέτη, με τις αντίστοιχες νέες περιπτώσεις ανά έτος στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό να υπολογίζονται στις 16.9 ανά 100000 ανθρωποέτη (126). Η επίπτωση στους 50-54 ισούται με 3.6/100000, στους 55-59 με 3.9/100000, στους 60-64 με 70.6/100000, στους 65-69 με 81.5/100000, 70-74 με 104.3/100000, στους 75-79 με 121.6/100000 και στους άνω των 80 με 203.3/100000.

2.2.3 Κατά πλάκας σκλήρυνση

Στην ενότητα αυτή περιλαμβάνονται η διάσπαρτη ή πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας (γενικευμένη, εγκεφαλικού στελέχους, ΜΚΑ, νωτιαίου μυελού) (6).

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) είναι μια χρόνια, απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που προσβάλλει κυρίως τους νέους και αποτελεί τη δεύτερη κυριότερη αιτία νευρολογικής αναπηρίας σε νέους ενήλικες, μετά το τραύμα (76). Η βλάβη στη μυελίνη και στους άξονες είναι το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου, η οποία οδηγεί σε νευρολογική αναπηρία, κυρίως σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 30 και 50 ετών (77,78). Ο εκτιμώμενος αριθμός ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας παγκοσμίως είναι περίπου 2.3 εκατομμύρια (79). Στην Ευρώπη, ο μέσος επιπολασμός της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι 100/100000 πληθυσμό και η μέση ετήσια επίπτωση 5.5/100000 (80).

Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν στην Ελλάδα ο αδρός επιπολασμός της σκλήρυνσης κατά πλάκας αυξήθηκε σημαντικά σε μια περίοδο 23 ετών, από 10.1/100000 που καταγράφηκε στη βορειοανατολική Ελλάδα το 1984, φθάνοντας τα 119.61/100000 στη Δυτική Ελλάδα το 2006 (81–83). Ομοίως, ο μέσος ετήσιος ρυθμός επίπτωσης αυξήθηκε από 2.71/100000 το οποίο σημειώθηκε μεταξύ 1984–1989, σε 10.73/100.000 κατά την πενταετία 2002–2006 (81–83).

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες-μόλυνση του αέρα, τα παρασιτοκτόνα και ζιζανιοκτόνα, η υιοθέτηση ανθυγιεινών συνηθειών, όπως το κάπνισμα και η

κατανάλωση λιγότερο θρεπτικών τροφίμων, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, η ορμονοθεραπεία, η χρήση αντισυλληπτικών, η κληρονομικότητα και η μεταγενέστερη ηλικία τοκετού (84–91).

2.2.4 Επιληψία

Στην ενότητα αυτή περιλαμβάνονται γενικευμένη επιληψία με ή χωρίς σπασμούς, petit mal status, grand mal status, εστιακή επιληψία με ή χωρίς απώλεια της συνειδήσεως, βρεφικοί σπασμοί και συνεχής εστιακή επιληψία (6).

Η επιληψία είναι μια διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (νευρολογική) στην οποία η εγκεφαλική δραστηριότητα γίνεται ανώμαλη, προκαλώντας επιληπτικές κρίσεις ή περιόδους ασυνήθιστης συμπεριφοράς, αισθήσεων και μερικές φορές απώλειας επίγνωσης (92). Διαχωρίζεται σε πρωτοπαθής και δευτεροπαθής. Καλείται πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής επιληψία όταν δεν εμφανίζεται συγκεκριμένο αίτιο που προκαλεί παροξυσμούς και δευτεροπαθής όταν προκαλείται εξαιτίας άλλων παραγόντων όπως είναι οι όγκοι, ο τραυματισμός της κεφαλής, η υπογλυκαιμία, οι λοιμώξεις των μηνίγγων, η απότομη στέρηση του αλκοόλ σε έναν αλκοολικό (93).

Η διάμεση επίπτωση οξέων συμπτωματικών κρίσεων είναι 29-39 ανά 100.000 ετησίως (13). Οι οξείες συμπτωματικές κρίσεις κυριαρχούν στη νεότερη ηλικιακή κατηγορία (ηλικίας κάτω του 1 έτους) και στους ηλικιωμένους. Το συγκεντρωτικό ποσοστό επίπτωσης επιληψίας είναι 61.4 ανά 100000 ανθρωποέτη (95% CI 50.7-74.4) (94) με την επίπτωση να είναι υψηλότερη σε χώρες χαμηλού/μεσαίου εισοδήματος 139 (95% CI 69.4–278.2) από ό, τι σε χώρες υψηλού εισοδήματος 48.9 (95% CI 39.0–61.1).

Ο επιπολασμός της επιληψίας διαφέρει σημαντικά μεταξύ των χωρών ανάλογα με την κατανομή του κινδύνου ανά τόπους, τους παράγοντες κινδύνου και τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάγνωση (αναλόγως αν ληφθεί υπόψη μόνο η ενεργός επιληψία (ενεργός επιπολασμός) ή αν συμπεριληφθούν και οι περιπτώσεις ύφεσης (επιπολασμός ζωής)) (95). Στο Fiest et al.(94), ο συνολικός επιπολασμός της επιληψίας κατά τη διάρκεια της ζωής υπολογίζεται 7.60 ανά 1000 άτομα (95% CI 6.17-9.38) και είναι υψηλότερος σε χώρες χαμηλού/μεσαίου εισοδήματος (8.75 ανά 1000; 95% CI 7.23-10.59) από ό, τι σε χώρες υψηλού εισοδήματος (5.18 ανά 1000; 95% CI 3.75–7.15). Ο επιπολασμός της ενεργού επιληψίας είναι 6.38 ανά 1000 (95% CI 5.57-7.30). Ο διάμεσος επιπολασμός της ενεργού επιληψίας σε

χώρες χαμηλού/μεσαίου εισοδήματος εκτιμάται 6.68 (95% CI 5.45-8.10) και σε χώρες υψηλού εισοδήματος 5.49 (4.16-7.26).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της επιληψίας είναι ελαφρώς υψηλότεροι στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (94). Η επίπτωση της επιληψίας είναι υψηλότερη στις νεότερες και μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες (94), με 86 ανά 100000 ετησίως κατά το πρώτο έτος της ηλικίας, μια τάση να μειώνεται σε περίπου 23-31 ανά 100000 σε άτομα ηλικίας 30-59 ετών και αύξηση έως 180 ανά 100000 στην ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών (96). Στα παιδιά, η επίπτωση της επιληψίας είναι η υψηλότερη κατά το πρώτο έτος της ζωής και μειώνεται στα επίπεδα των ενηλίκων μέχρι το τέλος της ηλικίας των 10 ετών (97).

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας (98): Μωρά που γεννιούνται πρόωρα ή λιποβαρή, που έχουν επιληπτικές κρίσεις τον πρώτο μήνα της ζωής τους ή που γεννιούνται με ανώμαλες περιοχές στον εγκέφαλο. Άλλοι παράγοντες είναι αιμορραγία στον εγκέφαλο, μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο, σοβαρός εγκεφαλικός τραυματισμός ή έλλειψη οξυγόνου στον εγκέφαλο, όγκοι εγκεφάλου, λοιμώξεις του εγκεφάλου: απόστημα, μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικό επεισόδιο που οφείλεται σε απόφραξη των αρτηριών, εγκεφαλική παράλυση, συνθήκες με διανοητικές και αναπτυξιακές αναπηρίες, σπασμοί που συμβαίνουν εντός ημερών μετά τον τραυματισμό στο κεφάλι («πρώιμες μετατραυματικές κρίσεις»), οικογενειακό ιστορικό επιληψίας ή επιληπτικών κρίσεων που σχετίζονται με πυρετό, νόσος Αλτσχάιμερ (αργά στην ασθένεια), διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, σπασμοί που σχετίζονται με τον πυρετό (πυρετός) που είναι ασυνήθιστα μακροχρόνιοι, μακρά επεισόδια σπασμών ή επαναλαμβανόμενων κρίσεων που ονομάζονται επιληπτική κατάσταση, χρήση παράνομων ναρκωτικών όπως η κοκαΐνη, ήπιοι τραυματισμοί στο κεφάλι, όπως μια διάσειση με μια πολύ σύντομη απώλεια συνείδησης.

3. Χρήση γεωπληροφορικών συστημάτων στη δημόσια υγεία

Η γεωγραφία υγείας είναι ένας κλάδος της «ανθρωπογεωγραφίας» που επικεντρώνεται στην γεωγραφική απεικόνιση επιδημιολογικών δεικτών (π.χ. θνησιμότητα) ασθενειών. Ιστορικά η χαρτογράφηση έχει χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο της δημόσιας υγείας. Για παράδειγμα, οι γνωστοί χάρτες κρουσμάτων χολέρας γύρω από την αντλία Broad Street στο Λονδίνο στα μέσα του 1800 (99). Η «γεωοπτικοποίηση»—η χρήση γραφικών μεθόδων με τη βοήθεια υπολογιστή (Γεωγραφικά Συστήματα Πληροφοριών) για την οπτικοποίηση χωρικών πληροφοριών (100)—είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στον σχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας, στις παρεμβάσεις δημόσιας υγείας και στην ενημέρωση του κοινού σχετικά με τα «hot spots» της νόσου (101).

Τα συστήματα γεωγραφικών πληροφοριών (GIS) και οι σχετικές τεχνολογίες όπως η τηλεπισκόπηση χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο για την ανάλυση της γεωγραφίας των ασθενειών, ειδικότερα των σχέσεων μεταξύ παθολογικών παραγόντων (παράγοντες κινδύνου, φορείς και ξενιστές, άνθρωποι) και του γεωγραφικού τους περιβάλλοντος (102). Οι εφαρμογές GIS έχουν περιγράψει τις πηγές και τη γεωγραφική κατανομή των παραγόντων της νόσου, έχουν εντοπίσει περιοχές σε χρόνο και χώρο όπου οι άνθρωποι μπορεί να εκτεθούν σε περιβαλλοντικούς και βιολογικούς παράγοντες και έχουν χαρτογραφήσει και αναλύσει χωρικά και χρονικά πρότυπα στα αποτελέσματα της υγείας (102).

4. Σκοπός

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει το μοτίβο των θανάτων και των εισαγωγών σε νοσοκομεία σε όλη την Ελλάδα λόγω ψυχικών διαταραχών, νοσημάτων του νευρικού συστήματος, ανωμαλιών του οφθαλμού και των εξαρτημάτων, νοσημάτων του ωτός και της μαστοειδούς αποφύσεως, καταγμάτων, εξάρθρημάτων, υπεξάρθρημάτων και διαστρεμμάτων, ενδοκρανιακών και εσωτερικών κακώσεων, περιλαμβάνοντας και τα νεύρα, ανοιχτών τραυμάτων και κακώσεων των αγγείων, δράσεων ξένου σώματος που έχει εισέλθει από φυσικό στόμιο, εγκαυμάτων, δηλητηριάσεων και τοξικών επιδράσεων, επιπλοκών ιατρικής και χειρουργικής περιθάλψεως, άλλων κακώσεων, πρώιμων επιπλοκών τραύματος, όψιμων επιπλοκών κακώσεων, δηλητηριάσεων, τοξικών δράσεων και άλλων εξωτερικών αιτιών μεταξύ 1999 και 2012 και περαιτέρω, να αναλύσει τη χωρική κατανομή των νοσηλειών στην Ελλάδα χρησιμοποιώντας μια γεωεπιδημιολογική ανάλυση συστάδων. Αναλύσαμε και τις εισαγωγές στα νοσοκομεία, καθώς αποτελούν σημαντικά υποκατάστατα μέτρα για την επιδημιολογία της νόσου και την αυξημένη ζήτηση σε πόρους υγειονομικής περίθαλψης. Επιπλέον, ο εντοπισμός χωρικών συστάδων θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για μελλοντικές αναλυτικές μελέτες σχετικά με την αιτιολογία της νόσου.

Μεθοδολογία

1. Δεδομένα

Τα δεδομένα για τη διεξαγωγή της αναδρομικής μελέτης δόθηκαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛ.ΣΤΑΤ.) (103). Τα δεδομένα περιείχαν τον ακριβή αριθμό θανάτων ανά νόσο, φύλο, ηλικία και τόπο διαμονής. Οι πηγές που χρησιμοποιούνται είναι διοικητικά αρχεία (Πιστοποιητικά θανάτων) από τα ληξιαρχεία της χώρας (103). Τα δεδομένα «κλειστής νοσοκομειακής περίθαλψης» προέρχονται από όλα τα θεραπευτήρια του Δημοσίου, ΝΠΔΔ, ΝΠΙΔ και ιδιωτικές κλινικές, που λειτουργούσαν μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου του έτους αναφοράς των στοιχείων. Η Ελληνική Στατιστική Αρχή συλλέγει στοιχεία για τον αριθμό των εξελθόντων ασθενών, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και τη νόσο για την οποία νοσηλεύθηκαν με την προϋπόθεση ότι έχουν νοσηλευθεί τουλάχιστον για μία ημέρα στα παραπάνω θεραπευτήρια. Τα στοιχεία συλλέγονται από τα θεραπευτήρια κάθε μήνα και είναι απογραφικά. Η επεξεργασία των στοιχείων μετά τη συλλογή γίνεται δειγματοληπτικά, με εξαίρεση τα στοιχεία που λαμβάνονται από τα νευροψυχιατρικά θεραπευτήρια και το Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών) που γίνονται απογραφικά (103).

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκαν οι παρακάτω ασθένειες μαζί με τις υποομάδες τους. Η ταξινόμηση των ασθενειών έγινε με βάση το «Εγχειρίδιο Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης των νόσων, κακώσεων και αιτιών θανάτου- 9^η έκδοση»-«International Classification of Diseases- 9th revision» και την «Εθνική ταξινόμηση».

- «Ψυχικές διαταραχές» και οι υποομάδες: «Γεροντικά και προγεροντικά οργανικά ψυχοσύνδρομα», «Σχιζοφρενικές ψυχώσεις», «Συναισθηματικές ψυχώσεις», «Άλλες ψυχώσεις», «Νευρώσεις και διαταραχές της προσωπικότητας», «Σύνδρομο εξαρτήσεως στο αλκοόλ», «Εξάρτηση από φάρμακα», «Διαταραχές φυσιολογικών λειτουργιών προερχόμενες από ψυχικούς παράγοντες» και «Διανοητική καθυστέρηση»
- «Νοσήματα του νευρικού συστήματος» και οι υποομάδες: «Μηνιγγίτιδα», «Νόσος του Parkinson», «Άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος», «Κατά πλάκας σκλήρυνση», «Βρεφική εγκεφαλική παράλυση και άλλα παραλυτικά σύνδρομα» και «Επιληψία»
- «Ανωμαλίες του οφθαλμού και των εξαρτημάτων» και οι υποομάδες: «Γλαύκωμα», «Καταρράκτης», «Τύφλωση και ελάττωση της όρασεως», «Επιπεφυκίτιδα» και «Διαταραχές του δακρυϊκού συστήματος».

- «Νοσήματα του ωτός και της μαστοειδούς αποφύσεως» και οι υποομάδες: «Μέση ωτίτιδα και μαστοειδίτιδα» και «Βαρηκοΐα»
- «Κατάγματα» και οι υποομάδες: «Κάταγμα κρανίου και προσώπου», «Κάταγμα αυχένα και κορμού», «Κάταγμα βραχίονα, κερκίδας και ωλένης», «Κάταγμα αυχένα του μηριαίου», «Κάταγμα σε άλλα τμήματα του μηριαίου», «Κάταγμα κνήμης, περόνης και ποδοκνημικής αρθρώσεως» και «Άλλα κατάγματα μελών».
- «Εξαρθήματα, υπεξαρθήματα και διαστρέμματα»
- «Ενδοκρανιακές και εσωτερικές κακώσεις, περιλαμβάνοντας και τα νεύρα» και οι υποομάδες: «Διάσειση», «Άλλες ενδοκρανιακές κακώσεις» και «Άλλες εσωτερικές κακώσεις (θώρακος κοιλίας, πυέλου) περιλαμβάνοντας και τα νεύρα»
- «Ανοιχτά τραύματα και κακώσεις των αγγείων» και οι υποομάδες: «Ανοιχτό τραύμα οφθαλμού, ωτός και κεφαλής», «Ανοιχτό τραύμα άνω άκρου», «Ανοιχτό τραύμα κάτω άκρου» και «Άλλα ανοικτά τραύματα και κακώσεις των αγγείων».
- «Δράση ξένου σώματος που έχει εισέλθει από φυσικό στόμιο»
- «Εγκαύματα» και οι υποομάδες: «Έγκαυμα που περιορίζεται στον οφθαλμό και στα εξαρτήματά του», «Έγκαυμα καρπού και άκρου χεριού» και «Άλλα εγκαύματα του σώματος και των εσωτερικών οργάνων».
- «Δηλητηριάσεις και τοξικές επιδράσεις» και οι υποομάδες: «Δηλητηρίαση από φάρμακα, ιδιοσκευάσματα και βιολογικές ουσίες» και «Τοξικές επιδράσεις άλλων ουσιών, μη φαρμακευτικής προελεύσεως».
- «Επιπλοκές ιατρικής και χειρουργικής περιθάλψεως»
- «Άλλες κακώσεις, πρώιμες επιπλοκές τραύματος (άμεσες)»
- «Όψιμες επιπλοκές κακώσεων, δηλητηριάσεων, τοξικών δράσεων και άλλων εξωτερικών αιτιών»

2. Δείκτες

Για να μπορέσει να μελετηθεί το μέγεθος της θνησιμότητας και της νοσηρότητας των ψυχικών και νευρολογικών διαταραχών, αυτοκτονιών, βίαιων θανάτων και ατυχημάτων στη Θεσσαλία, πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη με χρήση δεδομένων από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛ.ΣΤΑΤ.), όπου υπολογίστηκε ο αναλογικός δείκτης θνησιμότητας και νοσηρότητας/νοσηλειών (APMR= Adjusted Proportional Mortality Ratio, APHR= Adjusted Proportional Hospitalizations Ratio),

ο προτυποποιημένος δείκτης θνησιμότητας (ASMR= Adjusted Standardized Mortality Ratio), ο ρυθμός εισαγωγής (admission rate) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο και ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας.

Ο αναλογικός και ο προτυποποιημένος δείκτης θνησιμότητας υπολογίστηκαν για το σύνολο και για κάθε ηλικιακή ομάδα (0-29, 30-49, 50-69, >70), για το σύνολο των δύο φύλων και για κάθε φύλο ξεχωριστά σε κάθε Περιφερειακή Ενότητα, Καποδιστριακό και Καλλικρατικό Δήμο της Περιφέρειας Θεσσαλίας. Ο APHR υπολογίστηκε για το σύνολο και για κάθε ηλικιακή ομάδα (0-24, 25-44, 45-64, >65), για το σύνολο των δύο φύλων και για κάθε φύλο ξεχωριστά σε κάθε Περιφερειακή Ενότητα της Περιφέρειας Θεσσαλίας. Επιπλέον, το APHR των ψυχικών και νευρολογικών διαταραχών υπολογίστηκε για το σύνολο και για κάθε ηλικιακή ομάδα (0-24, 25-44, 45-64, >65), για το σύνολο των δύο φύλων και για κάθε φύλο ξεχωριστά σε κάθε Περιφερειακή Ενότητα της Ελλάδας. Ο ρυθμός εισαγωγής (admission rate) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο υπολογίστηκε για το σύνολο και για κάθε ηλικιακή ομάδα (0-24, 25-44, 45-64, >65), για το σύνολο των δύο φύλων και για κάθε φύλο ξεχωριστά σε κάθε Περιφερειακή Ενότητα της Ελλάδας. Ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας υπολογίστηκε για το σύνολο και για κάθε ηλικιακή ομάδα (0-24, 25-44, 45-64, >65), για το σύνολο των δύο φύλων και για κάθε φύλο ξεχωριστά σε κάθε Περιφερειακή Ενότητα της Ελλάδας. Δεν μελετήθηκε το APHR σε επίπεδο Καποδιστριακού και Καλλικρατικού Δήμου διότι τα δεδομένα των «κλειστών νοσοκομειακών περιθάλψεων» είναι διαθέσιμα για το επίπεδο Περιφερειακής Ενότητας και Περιφέρειας. Τέλος, η διαφορά στις ηλικιακές ομάδες έγκειται στην Ελληνική Στατιστική Αρχή.

Ο αναλογικός δείκτης είναι το πηλίκο των αναλογιών με αριθμητή τον «Αριθμό θανάτων-νοσηλειών από μια αιτία X προς το συνολικό αριθμό θανάτων- νοσηλειών σε συγκεκριμένο πληθυσμό» και παρονομαστή τον «Αριθμό θανάτων-νοσηλειών από τη αιτία X προς το συνολικό αριθμό θανάτων- νοσηλειών στο γενικό πληθυσμό» (2,3).

Ο προτυποποιημένος δείκτης είναι το πηλίκο του «πλήθους των παρατηρηθέντων θανάτων» προς «το πλήθος των αναμενόμενων θανάτων με βάση τον γενικό πληθυσμό» (104).

$$\text{APHR} = \frac{\frac{\text{Αριθμός νοσηλειών από την αιτία X στην περιοχή Y}}{\text{Σύνολο νοσηλειών στην περιοχή Y}}}{\frac{\text{Συνολικός αριθμός νοσηλειών από την αιτία X στην Ελλάδα}}{\text{Συνολικός αριθμός νοσηλειών στην Ελλάδα}}}$$

Υπολογισμός «αναμενόμενου αριθμού νοσηλειών»

$$\text{Αναμενόμενος αριθμός νοσηλειών} = \frac{\text{Συνολικός αριθμός νοσηλειών στην Ελλάδα}}{\text{Συνολικός αριθμός νοσηλειών από την αιτία X στην Ελλάδα}} \cdot \text{Σύνολο νοσηλειών στην περιοχή Y}$$

| age group | No of deaths Greece | No of pop. Greece | Age specific rate | No of pop. Prefecture | expected | No of deaths Prefecture | APHR | ll | ul | |
|------------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| 0-24 | 40 | 334567 | 0,00012 | 18011 | 2,25 | 8 | 3,55 | 1,53 | 7,00 | |
| 25-44 | 200 | 333614 | 0,000599 | 16222 | 9,96 | 8 | 0,80 | 0,35 | 1,58 | |
| 45-64 | 824 | 368979 | 0,002233 | 23342 | 53,14 | 88 | 1,66 | 1,33 | 2,04 | |
| 65+ | 723 | 606284 | 0,001193 | 38676 | 46,11 | 56 | 1,21 | 0,92 | 1,58 | |
| Sum | 1787 | 1643444 | 0,001087 | 96251 | 111,46 | 160 | 1,44 | 1,22 | 1,68 | Adj |
| | | | | | 105,47 | | 1,52 | 1,29 | 1,77 | crude |

Expected male + expected female

$$2,25 + 9,96 + 53,14 + 46,11 = 111,46$$

$$8 + 8 + 88 + 56 = 160$$

$$1,44 = 160 / 111,46$$

Για να γίνει στάθμιση στην ηλικία χρησιμοποιήθηκαν οι προαναφερθείσες ηλικιακές ομάδες. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες υπολογίστηκαν οι αδροί δείκτες θνησιμότητας/νοσηρότητας. Για τον υπολογισμό του σταθμισμένου δείκτη χρησιμοποιήθηκε το άθροισμα των παρατηρούμενων θανάτων/νοσηλειών και το άθροισμα των αναμενόμενων κρουσμάτων. Όσον αφορά τη στάθμιση με το φύλο, οι αναμενόμενοι θάνατοι/νοσηλείες υπολογίστηκαν αθροίζοντας τους αναμενόμενους θανάτους/νοσηλείες κάθε φύλου.

Αν ο αναλογικός δείκτης είναι ίσος με το ένα, σημαίνει ότι οι παρατηρούμενες νοσηλείες είναι ίσες με τις αναμενόμενες. Αν ο αναλογικός δείκτης είναι μικρότερος της μονάδας, σημαίνει ότι οι παρατηρούμενες νοσηλείες είναι λιγότερες από τις αναμενόμενες. Αν ο αναλογικός δείκτης είναι μεγαλύτερος της μονάδας, τότε σημαίνει ότι παρατηρήθηκαν περισσότερες νοσηλείες από ότι αναμενόταν (104). Οι αναμενόμενες νοσηλείες από κάποια ασθένεια υπολογίζονται με βάση τις νοσηλείες του πληθυσμού της Ελλάδας.

Η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης. Οι δείκτες, που είναι στατιστικά σημαντικοί και μεγαλύτεροι της μονάδας παρουσιάζονται με κόκκινο χρώμα ενώ οι στατιστικά σημαντικοί και μικρότεροι της μονάδας παρουσιάζονται με πράσινο χρώμα.

3. Χρονοσειρές και ανάλυση παρέμβασης

Για να μπορέσει να διερευνηθεί η τάση της νοσηρότητας/νοσηλειών, της μέσης διάρκειας νοσηλείας και της θνησιμότητας στην εξεταζόμενη περίοδο σε κάθε μία από τις υπό μελέτη περιοχές και για κάθε αιτία στη Θεσσαλία, διεξήχθη ανάλυση χρονοσειρών χρησιμοποιώντας τους ετήσιους σταθμισμένους δείκτες του APHR, των μέσων ημερών νοσηλείας και του ASMR. Επιπροσθέτως, για να μελετηθεί αν η οικονομική κρίση επηρέασε το μέγεθος και την τάση των δεικτών από την έναρξή της και μετά, χρησιμοποιήθηκε ανάλυση παρέμβασης (Interrupted Time Series analysis). Για την ανάλυση χρονοσειρών και για την ανάλυση παρέμβασης χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ARIMA (Αυτοπαλλίνδρομο Ολοκληρωμένο Υπόδειγμα Κινητών Μέσων (105)).

4. Χωρική απεικόνιση και ανάλυση

Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές χωρικής στατιστικής με τη χρήση γεωγραφικών πληροφοριακών συστημάτων (ARC-GIS), με σκοπό την απεικόνιση και την εύρεση γεωγραφικών συσχετίσεων μεταξύ των περιοχών τόσο για τους δείκτες θνησιμότητας όσο και για τους δείκτες νοσηρότητας.

Η χωρική ανάλυση ανά συστάδες έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος ArcGIS 10.1 και πιο συγκεκριμένα με το εργαλείο “cluster and outlier analysis”. Αυτή η μέθοδος στατιστικής ανάλυσης μας δείχνει αν μια περιοχή ανήκει στατιστικά σε μία από τις παρακάτω τέσσερις ομάδες :

1. συστάδα υψηλής τιμής με γύρω υψηλές τιμές ASMR ή APHR (HH),
2. συστάδα χαμηλής τιμής με γύρω χαμηλές τιμές ASMR ή APHR και δύο ομάδες που δείχνουν τις ακραίες τιμές (LL),
3. ακραία υψηλή τιμή με γύρω χαμηλές τιμές ASMR ή APHR (HL),
4. ακραία χαμηλή τιμή με γύρω υψηλές τιμές ASMR ή APHR (LH)

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%. Η ανάλυση του προτυποποιημένου δείκτη θνησιμότητας (ASMR) στη Θεσσαλία έγινε σε καποδιστριακούς δήμους και η ανάλυση του αναλογικού δείκτη νοσηρότητα/νοσηλειών (APHR) έγινε σε περιφερειακές ενότητες χρησιμοποιώντας όλες της περιφερειακές ενότητες της Ελλάδος, διότι η ανάλυση έχει ισχύ αν το σύνολο των περιοχών-δεδομένων που ερευνώνται ξεπερνά το 30.

5. Συσχέτιση δεικτών με κοινωνικοοικονομικούς δείκτες

Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η συσχέτιση μεταξύ του σταθμισμένου με το φύλο και την ηλικία PHR των ψυχικών διαταραχών-ασθενειών του νευρικού συστήματος και του αριθμού των ψυχιάτρων ανά 10.000 κατοίκους και κάποιων σημαντικών κοινωνιοδημογραφικών χαρακτηριστικών (επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακή κατάσταση, επάγγελμα και το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εγχώριο προϊόν ΑΕΠ). Τα δεδομένα για κάθε νομό ελήφθησαν από την ΕΛΣΤΑΤ (27).

6. Λογισμικά και στατιστικά πακέτα

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Microsoft Excel, το στατιστικό πακέτο IBM SPSS 23 και το λογισμικό ανάλυσης γεωγραφικών δεδομένων ArcGIS 10.1.

Αποτελέσματα-Συζήτηση

Παρακάτω παρατίθενται ο μέσος ρυθμός εισαγωγής στο νοσοκομείο ανά φύλο, η μέση διάρκεια (ημέρες) παραμονής στο νοσοκομείο, τα σημαντικότερα αποτελέσματα του αναλογικού δείκτη νοσηρότητα/νοσηλειών (APHR) και του προτυποποιημένου δείκτη θνησιμότητας (ASMR) σταθμισμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα. Για την κάθε νόσο θα παρουσιάζονται ανά Π.Ε. ο PHR για το σύνολο των δύο φύλων και για κάθε φύλο ξεχωριστά, ο οποίος αναφέρεται στο σύνολο των υπό μελέτη ετών (1999-2013). Οι Π.Ε. θα παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σύμφωνα με τον PHR για το σύνολο των δύο φύλων. Η Π.Ε. με το μεγαλύτερο δείκτη θα παρουσιάζεται λεπτομερέστερα, δηλαδή θα παρουσιάζεται ο δείκτης για κάθε έτος και φύλο ξεχωριστά και το γράφημα που παρουσιάζει την πορεία των δεικτών στο χρόνο. Τέλος, θα παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες και οι χάρτες συστάδων.

3 Ψυχικές διαταραχές

Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής (admission rate) πανελληνίως ισούται με 353.1 ανά 100000 άντρες και 237.6 ανά 100000 γυναίκες. Η μέση τιμή ημερών διαμονής στο νοσοκομείο είναι 98 ημέρες για τους άντρες και 93.8 για τις γυναίκες.

Οι δώδεκα Π.Ε. με τους APHR φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στις «Ψυχικές διαταραχές».

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Λάρισας | Αμφότερα | 2.18 | 2.23 | 2.15 | Κοζάνης | Αμφότερα | 1.28 | 1.18 | 1.36 |
| | Άρρεν | 1.90 | 1.85 | 1.94 | | Άρρεν | 1.22 | 1.11 | 1.33 |
| | Θήλυ | 2.57 | 2.80 | 2.42 | | Θήλυ | 1.35 | 1.30 | 1.40 |
| Καρδίτσας | Αμφότερα | 1.77 | 1.79 | 1.78 | Τρικάλων | Αμφότερα | 1.27 | 1.25 | 1.29 |
| | Άρρεν | 1.73 | 1.80 | 1.70 | | Άρρεν | 1.34 | 1.28 | 1.39 |
| | Θήλυ | 1.83 | 1.77 | 1.88 | | Θήλυ | 1.17 | 1.20 | 1.16 |
| Καβάλας | Αμφότερα | 1.53 | 1.25 | 1.77 | Χανίων | Αμφότερα | 1.26 | 1.38 | 1.15 |
| | Άρρεν | 1.42 | 1.18 | 1.63 | | Άρρεν | 1.25 | 1.37 | 1.14 |
| | Θήλυ | 1.68 | 1.35 | 1.96 | | Θήλυ | 1.27 | 1.39 | 1.17 |
| Μαγνησίας | Αμφότερα | 1.52 | 1.52 | 1.52 | Θεσσαλονίκης | Αμφότερα | 1.23 | 1.22 | 1.24 |
| | Άρρεν | 1.43 | 1.47 | 1.40 | | Άρρεν | 1.18 | 1.16 | 1.19 |
| | Θήλυ | 1.62 | 1.58 | 1.66 | | Θήλυ | 1.31 | 1.31 | 1.31 |
| Έβρου | Αμφότερα | 1.37 | 1.50 | 1.25 | Πιερίας | Αμφότερα | 1.20 | 1.13 | 1.26 |
| | Άρρεν | 1.39 | 1.51 | 1.27 | | Άρρεν | 1.34 | 1.24 | 1.44 |
| | Θήλυ | 1.34 | 1.49 | 1.22 | | Θήλυ | 1.01 | 0.97 | 1.04 |
| Γρεβενών | Αμφότερα | 1.35 | 1.45 | 1.26 | Αχαΐας | Αμφότερα | 1.18 | 1.00 | 1.33 |
| | Άρρεν | 1.40 | 1.48 | 1.32 | | Άρρεν | 1.21 | 1.03 | 1.39 |
| | Θήλυ | 1.29 | 1.40 | 1.19 | | Θήλυ | 1.13 | 0.97 | 1.26 |

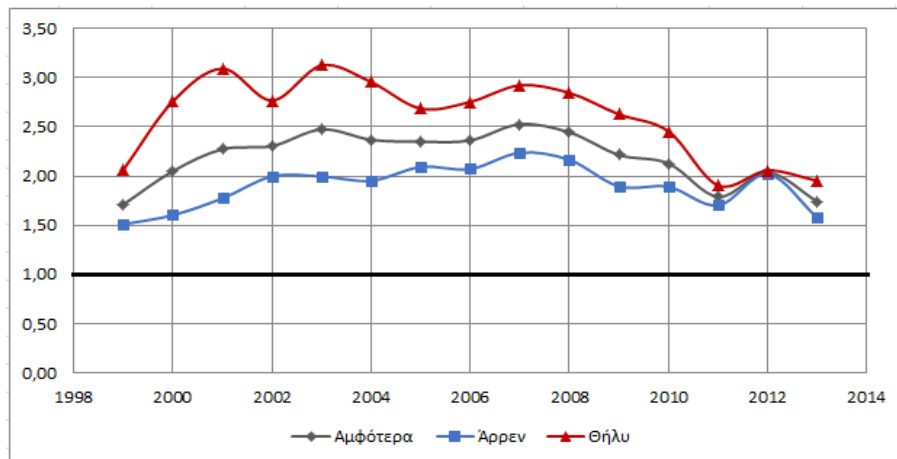
Από τον Πίνακα 1 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Λάρισας.

Πίνακας 2α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Ψυχικές διαταραχές».

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1,71 | 2,05 | 2,27 | 2,31 | 2,48 | 2,37 | 2,35 | 2,36 | 2,53 | 2,45 | 2,22 | 2,13 | 1,79 | 2,04 | 1,74 |
| Άρρεν | 1,51 | 1,60 | 1,77 | 2,00 | 2,00 | 1,95 | 2,09 | 2,07 | 2,24 | 2,17 | 1,90 | 1,89 | 1,70 | 2,02 | 1,58 |
| Θήλυ | 2,07 | 2,76 | 3,09 | 2,77 | 3,13 | 2,96 | 2,69 | 2,76 | 2,92 | 2,85 | 2,63 | 2,45 | 1,91 | 2,06 | 1,95 |

Πίνακας 2β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Ψυχικές διαταραχές» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αμφότερα | 2.18 | 2.23 | 2.15 |
| Άρρεν | 1.90 | 1.85 | 1.94 |
| Θήλυ | 2.57 | 2.80 | 2.42 |

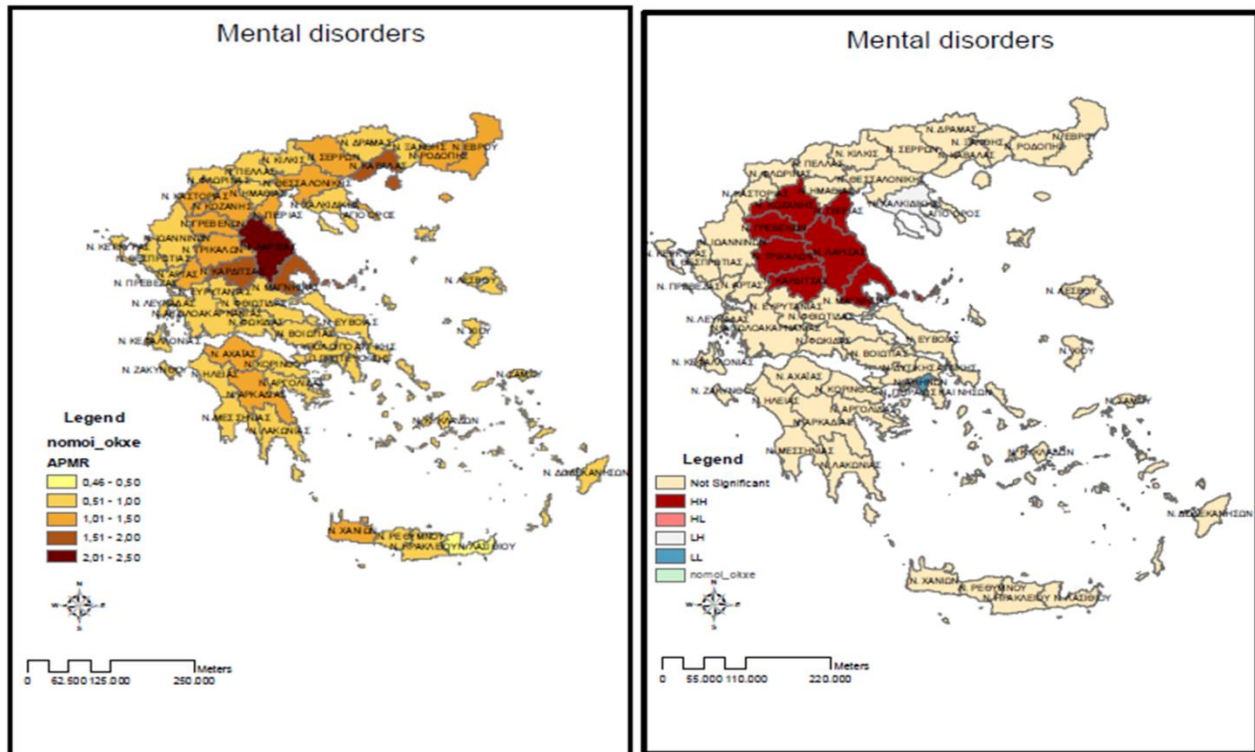


Γράφημα 1. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο PHR στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Ψυχικές διαταραχές».

Παρατηρούμε ότι οι νοσηλείες των ψυχικών διαταραχών στο σύνολο των δύο φύλο είναι σταθερά πάνω από τη μονάδα και στατιστικά σημαντική και για τα δεκαπέντε έτη. Το συνολικό PHR είναι 2.18 που σημαίνει ότι υπήρχαν πάνω από δύο φορές περισσότερες νοσηλείες εξαιτίας των ψυχικών διαταραχών στην Π.Ε. Λάρισας σε σύγκριση με την υπόλοιπη Ελλάδα. Όπως φαίνεται από το παραπάνω γράφημα οι νοσηλείες στις γυναίκες είναι περισσότερες απ'ότι στους άντρες. Ο συνολικός PHR στους άντρες είναι 1.90 που σημαίνει ότι υπήρχαν 90% περισσότερες νοσηλείες ψυχικών διαταραχών από άντρες της Π.Ε. Λάρισας αναλογικά με τις νοσηλείες των αντρών όλης της χώρας. Ο αντίστοιχος δείκτης για τις γυναίκες ισούται με 2.57 και σημαίνει ότι 2.5 φορές περισσότερες γυναίκες νοσηλεύτηκαν εξαιτίας κάποιας ψυχικής διαταραχής στην Π.Ε. Λάρισας σε σύγκριση με την υπόλοιπη χώρα. Τέλος, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αυξητική ή πτωτική στατιστικά σημαντική τάση του δείκτη στο σύνολο των ετών για το σύνολο των δύο φύλων ή για κάποιο από τα δύο φύλα ξεχωριστά.

Παρακάτω παρουσιάζονται ο περιγραφικός χάρτης νοσηρότητας και ο χάρτης συστάδων. Από τον περιγραφικό χάρτη μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η μόνη Π.Ε. με δείκτη μεγαλύτερο του δύο είναι η

Π.Ε. Λάρισας και ότι οι περιοχές με τα σκουρότερα χρώματα, τα οποία υποδεικνύουν υψηλότερες τιμές του δείκτη, βρίσκονται στην περιοχή της Θεσσαλίας. Στον δεξιό χάρτη μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι οι Π.Ε. της Θεσσαλίας, Π.Ε. Λάρισας, Μαγνησίας, Τρικάλων και Καρδίτσας δημιουργούν συστάδα υψηλών τιμών μαζί με τις Π.Ε. Πιερίας, Γρεβενών και Κοζάνης. Συστάδα χαμηλών τιμών δημιουργείται στην περιοχή της πρωτεύουσας και συστάδα ακραίας χαμηλής τιμής γύρω από υψηλές τιμές δημιουργείται στην Π.Ε. Χαλκιδικής.



Χάρτης 1. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων «ψυχικών διαταραχών» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).

3.2 Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις

Στην Ελλάδα αναφέρθηκαν συνολικά 37.279 νοσηλείες λόγω γεροντικών και προγεροντικών οργανικών ψυχωτικών καταστάσεων, εκ των οποίων 21.966 (58,9%) νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν κατά το δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου, με ετήσιο μέσο όρο 2.663 νοσηλείες. Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω αποτελούν την πλειοψηφία (~96,1%) αυτών των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς ηλικίας μεταξύ 45 και 64 ετών αντιπροσώπευαν 1.332 (3,6%) νοσηλείες, με 87,7% από αυτούς να αποδίδεται σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 55 και 64 ετών. Οι νοσηλείες που πραγματοποιήθηκαν από γυναίκες ασθενείς ήταν 23.656 (63,5%). Η αναλογία γυναικών - αντρών ήταν 1.7: 1. Ο μέσο ρυθμός εισαγωγής ήταν 17.8 εισαγωγές ανά 100.000 άνδρες και 23.2 εισαγωγές ανά 100.000 γυναίκες. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος ήταν μεγαλύτερος για τις γυναίκες (82.5ημέρες ανά έτος) σε σύγκριση με τους άντρες ασθενείς (64,8 ημέρες ανά έτος).

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες αναλογικούς δείκτες φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στις «Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις».

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Λάρισας | Αμφότερα | 3.55 | 2.56 | 4.08 | Καβάλας | Αμφότερα | 1.43 | 0.92 | 1.80 |
| | Άρρεν | 3.38 | 2.42 | 3.85 | | Άρρεν | 1.57 | 0.91 | 2.02 |
| | Θήλυ | 3.64 | 2.64 | 4.23 | | Θήλυ | 1.35 | 0.93 | 1.66 |
| Καρδίτσας | Αμφότερα | 2.82 | 2.46 | 2.99 | Αργολίδας | Αμφότερα | 1.39 | 1.21 | 1.52 |
| | Άρρεν | 2.81 | 2.22 | 3.06 | | Άρρεν | 1.57 | 1.37 | 1.72 |
| | Θήλυ | 2.83 | 2.59 | 2.95 | | Θήλυ | 1.28 | 1.13 | 1.40 |
| Μαγνησίας | Αμφότερα | 2.48 | 1.93 | 2.82 | Ζακύνθου | Αμφότερα | 1.39 | 1.50 | 1.32 |
| | Άρρεν | 2.18 | 2.00 | 2.29 | | Άρρεν | 1.46 | 1.55 | 1.40 |
| | Θήλυ | 2.62 | 1.89 | 3.09 | | Θήλυ | 1.35 | 1.48 | 1.26 |
| Ευρυτανίας | Αμφότερα | 1.80 | 0.50 | 2.81 | Φλώρινας | Αμφότερα | 1.33 | 1.37 | 1.31 |
| | Άρρεν | 0.93 | 0.00 | 1.59 | | Άρρεν | 1.68 | 1.50 | 1.82 |
| | Θήλυ | 2.27 | 0.75 | 3.52 | | Θήλυ | 1.14 | 1.30 | 1.03 |
| Θεσσαλονίκης | Αμφότερα | 1.55 | 1.50 | 1.59 | Κοζάνης | Αμφότερα | 1.32 | 1.10 | 1.47 |
| | Άρρεν | 1.69 | 1.66 | 1.71 | | Άρρεν | 1.17 | 1.00 | 1.28 |
| | Θήλυ | 1.48 | 1.42 | 1.52 | | Θήλυ | 1.40 | 1.15 | 1.59 |

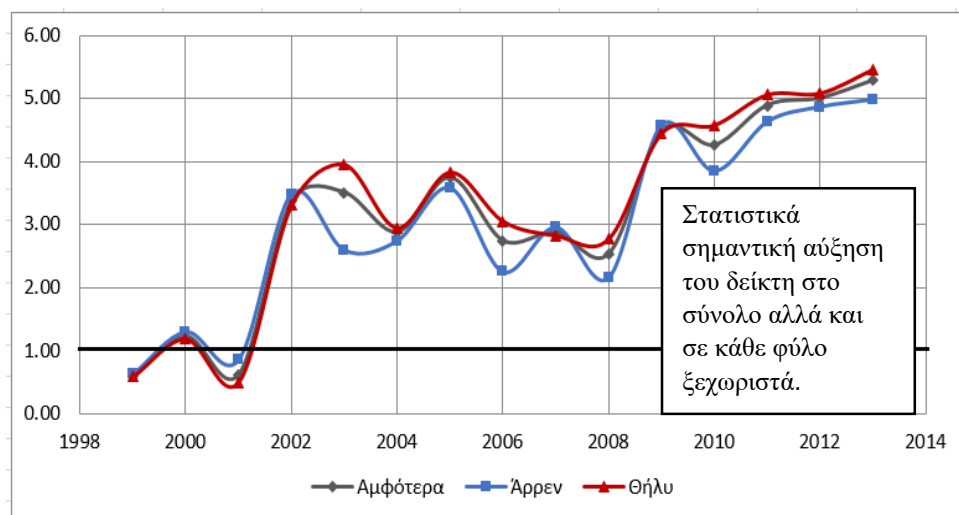
Από τον Πίνακα 3 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Λάρισας.

Πίνακας 4α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις».

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 0.60 | 1.22 | 0.62 | 3.37 | 3.50 | 2.88 | 3.74 | 2.74 | 2.87 | 2.53 | 4.49 | 4.26 | 4.89 | 5.00 | 5.28 |
| Άρρεν | 0.63 | 1.30 | 0.86 | 3.48 | 2.59 | 2.74 | 3.58 | 2.25 | 2.95 | 2.15 | 4.57 | 3.84 | 4.63 | 4.86 | 4.97 |
| Θήλυ | 0.58 | 1.18 | 0.50 | 3.30 | 3.95 | 2.95 | 3.83 | 3.05 | 2.82 | 2.77 | 4.44 | 4.57 | 5.05 | 5.08 | 5.45 |

Πίνακας 4β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Π.Ε. Λάρισας αναφερόμενος στις «Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999- 2013 | 1999- 2005 | 2006- 2013 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| Αμφότερα | 3.55 | 2.56 | 4.08 |
| Άρρεν | 3.38 | 2.42 | 3.85 |
| Θήλυ | 3.64 | 2.64 | 4.23 |



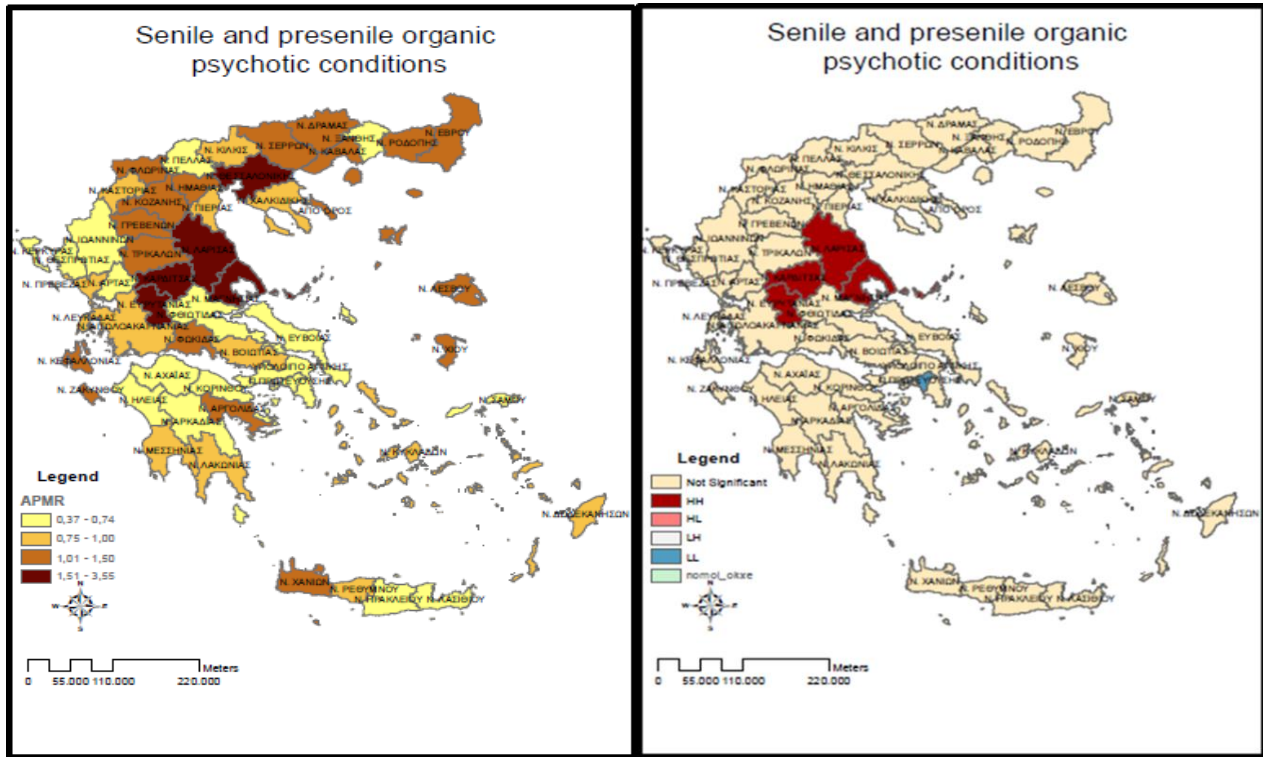
Γράφημα 2. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο PHR στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις».

Παρατηρούμε ότι οι γεροντικές και προ γεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις παίρνουν επί των πλειστών τιμές μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον παρατηρούμε ότι οι πορείες των καμπυλών είναι παρόμοιες και δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στους άντρες και τις γυναίκες. Ο δείκτης που αφορά τα έτη 1999 έως 2013 στους άντρες παίρνει την τιμή 3.38 και στις γυναίκες 3.64 και στις δύο περιπτώσεις τα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά. Επίσης παρατηρούμε ότι οι

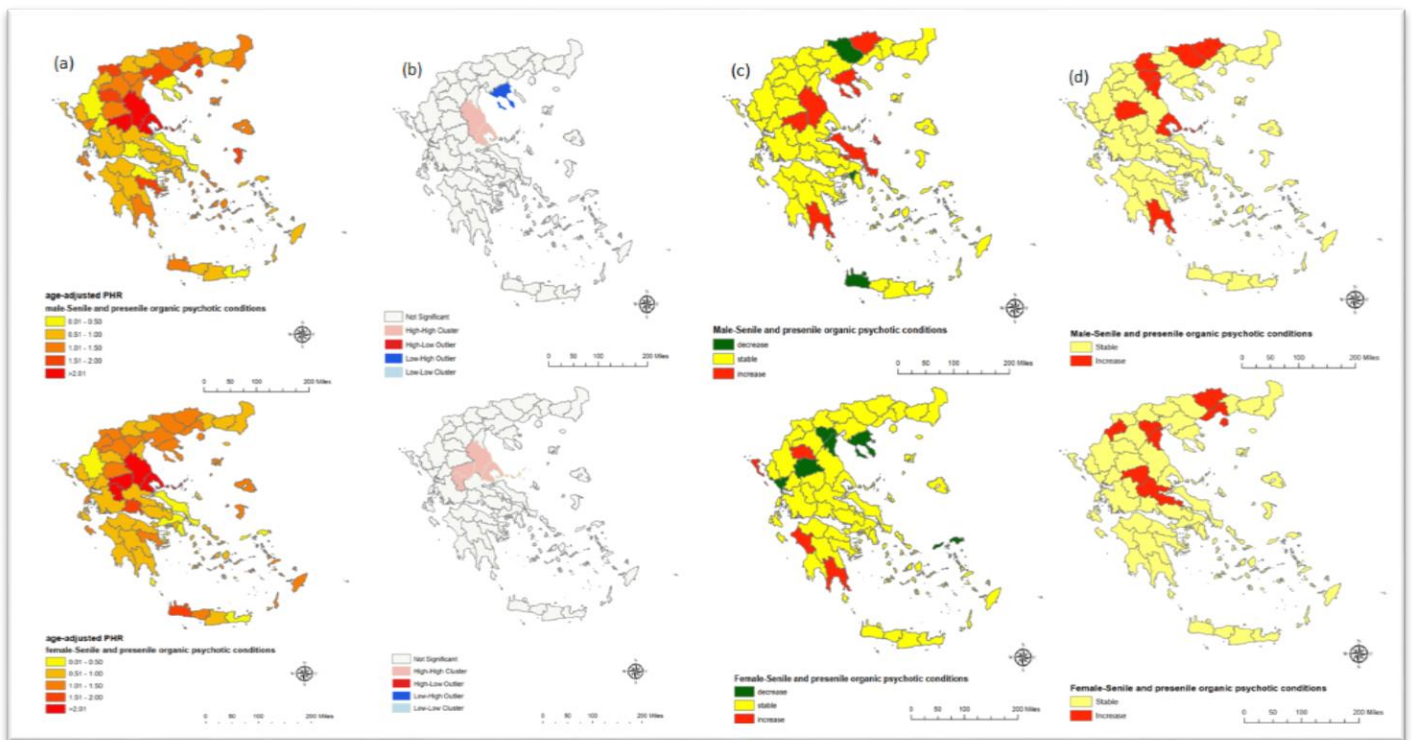
τιμές με την πάροδο των χρόνων αυξάνονται και έχοντας χρησιμοποιήσει την μεθοδολογία των χρονοσειρών, αποδείξαμε ότι η αύξηση αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) για το σύνολο αλλά και για κάθε φύλο ξεχωριστά.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο.

Με τη βοήθεια των περιγραφικών χαρτών (Χάρτης 2α-αριστερα, Χάρτης 2β-α) φαίνεται ότι ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR και στα δύο φύλα παρουσίασε παρόμοια μοτίβα κατά την υπό μελέτη περίοδο και πιο συγκεκριμένα ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR και στα δύο φύλα παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική Ελλάδα-Θεσσαλία (Χάρτης 2α-αριστερα, 2β- a πάνω και κάτω σειρά). Με βάση την global autocorrelation analysis για την υπό μελέτη χρονική περίοδο, υπήρξε στατιστικά σημαντική θετική συνολική συσχέτιση ως προς τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR στους άνδρες ($I=0.0763$, $p=0.045$) αλλά όχι στις γυναίκες ($I=0.0790$, $p=0.143$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 2β-b πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε συστάδες υψηλών τιμών και για τα δύο φύλα στην κεντρική Ελλάδα και μία ακραία τιμή χαμηλής τιμής για τους άνδρες στη βόρεια Ελλάδα. Οι συστάδες υψηλών τιμών με βάση τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR στους άνδρες ήταν οι νομοί Λάρισας και Μαγνησίας, η ακραία τιμή χαμηλής τιμής ήταν ο νομός Χαλκιδικής (Χάρτης 2β-b πάνω σειρά) και οι συστάδες υψηλών τιμών με βάση τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR για τις γυναίκες ήταν οι νομοί Λάρισας, Μαγνησίας, Καρδίτσας και Ευρυτανίας (Χάρτης 2β-b κάτω σειρά). Μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών στους άνδρες, ο νομός Λάρισας παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR και ο νομός Μαγνησίας παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση στις ετήσιες ημέρες νοσηλείας (Χάρτης 2β-d πάνω σειρά). Τέλος, μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών στις γυναίκες, η Καρδίτσα ήταν ο νομός με στατιστικά σημαντικά αυξημένες ετήσιες ημέρες νοσηλείας (Χάρτης 2β-d κάτω σειρά).



Χάρτης 2α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων «Γεροντικών και προγεροντικών οργανικών ψυχωτικών καταστάσεων» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλείων (PHR).



Χάρτης 2β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με γεροντικές και προγενέστερες οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις από το 1999 έως το 2012 στην Ελλάδα. Η πάνω σειρά χαρτών αναφέρεται στις νοσηλείες αντρών και η κάτω στις νοσηλείες γυναικών.

Εκτιμάται ότι περίπου το 25% των κρεβατιών στα νοσοκομεία καταλαμβάνεται από άτομα που ζουν με άνοια. Η διάρκεια παραμονής τους είναι συχνά μεγαλύτερη από ό,τι για άτομα χωρίς άνοια και μπορεί επίσης να υπάρχουν καθυστερήσεις στη στήριξή τους να φύγουν από το νοσοκομείο (106). Οι εισαγωγές που αποφεύγονται είναι συχνότερες για άτομα με άνοια (107) και η επανεισαγωγή τους είναι συχνότερη (108). Οι εισαγωγές είναι δαπανηρότερες για άτομα με άνοια από εκείνα που δεν έχουν άνοια (5), και οι πιέσεις στα νοσοκομεία για μείωση της διάρκειας παραμονής θα μπορούσαν επίσης να σημαίνουν ότι τα άτομα με άνοια παίρνουν εξιτήρια πρόωρα από το νοσοκομείο (6).

3.3 Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις

Από όλες τις ψυχικές διαταραχές, οι σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις ήταν υπεύθυνες για τον μεγαλύτερο αριθμό νοσηλειών στην Ελλάδα, με συνολικά 219046 νοσηλείες (ετήσιος μέσος όρος 15646). Από αυτές τις νοσηλείες, 106978 (48,8%) εμφανίστηκαν στο δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου. Οι άντρες είχαν περισσότερες εισαγωγές σε νοσοκομείο σε σύγκριση με τις γυναίκες, με τους άνδρες ασθενείς να καταλαμβάνουν τις 137237 (62,7%) νοσηλείες και η αναλογία ανδρών / γυναικών να ισούται με 1.7:1. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ετησίως ήταν μικρότερος για τους άνδρες ασθενείς σε σύγκριση με τις γυναίκες ασθενείς, αποτελούμενες από 296.9 και 341.0 ημέρες αντίστοιχα. Η ηλικιακή ομάδα των 25-44 ετών αντιπροσώπευε περίπου το 47.3% των νοσηλευόμενων ανδρών και το 34.6% των νοσηλευόμενων γυναικών. Η ηλικιακή ομάδα 45-64 φαίνεται να είναι η δεύτερη πιο ευάλωτη ομάδα και στα δύο φύλα, η οποία αποτελεί το 32.6% των εισαγωγών των ανδρών και το 31.7% των εισαγωγών των γυναικών στο νοσοκομείο. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγών ήταν 89.2 / 100.000 για τους άνδρες και 46.4 / 100.000 για τις γυναίκες.

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες αναλογικούς δείκτες φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στις «Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις».

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Καβάλας | Αμφότερα | 2.26 | 2.31 | 2.20 | Τρικάλων | Αμφότερα | 2.11 | 2.11 | 2.10 |
| | Άρρεν | 2.17 | 2.28 | 2.06 | | Άρρεν | 2.15 | 2.06 | 2.24 |
| | Θήλυ | 2.48 | 2.42 | 2.55 | | Θήλυ | 2.08 | 2.33 | 1.82 |
| Κοζάνης | Αμφότερα | 2.19 | 2.39 | 1.98 | Λάρισας | Αμφότερα | 1.83 | 1.92 | 1.73 |
| | Άρρεν | 2.30 | 2.46 | 2.13 | | Άρρεν | 1.65 | 1.65 | 1.64 |
| | Θήλυ | 1.91 | 2.17 | 1.64 | | Θήλυ | 2.15 | 2.42 | 1.88 |
| Άρτας | Αμφότερα | 2.18 | 1.28 | 3.09 | Ροδόπης | Αμφότερα | 1.66 | 1.36 | 1.96 |
| | Άρρεν | 2.50 | 1.35 | 3.66 | | Άρρεν | 1.66 | 1.37 | 1.95 |
| | Θήλυ | 1.45 | 1.10 | 1.80 | | Θήλυ | 1.61 | 1.30 | 1.92 |
| Γρεβενών | Αμφότερα | 2.18 | 2.71 | 1.65 | Έβρου | Αμφότερα | 1.57 | 1.48 | 1.67 |
| | Άρρεν | 2.42 | 2.91 | 1.93 | | Άρρεν | 1.55 | 1.57 | 1.54 |
| | Θήλυ | 1.65 | 2.21 | 1.09 | | Θήλυ | 1.60 | 1.28 | 1.92 |
| Καρδίτσας | Αμφότερα | 2.15 | 2.64 | 1.67 | Σερρών | Αμφότερα | 1.51 | 1.51 | 1.50 |
| | Άρρεν | 2.32 | 2.84 | 1.80 | | Άρρεν | 1.65 | 1.78 | 1.52 |
| | Θήλυ | 1.73 | 2.11 | 1.36 | | Θήλυ | 1.17 | 0.95 | 1.39 |

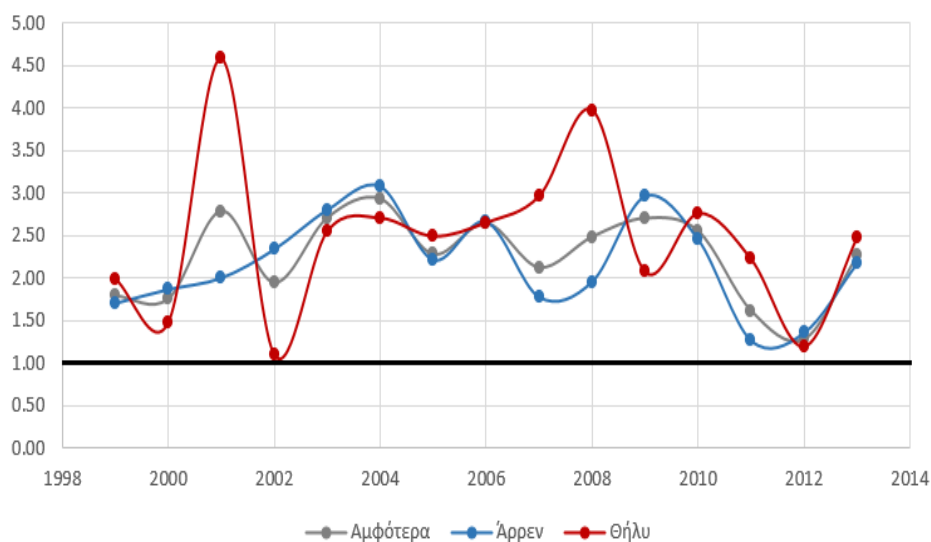
Από τον Πίνακα 5 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Καβάλας.

Πίνακας 6α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Καβάλας αναφερόμενος στις «Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις».

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 2.95 | 2.66 | 4.76 | 3.03 | 4.04 | 4.45 | 3.94 | 4.37 | 3.33 | 3.96 | 4.77 | 4.17 | 2.20 | 1.15 | 2.95 |
| Άρρεν | 2.71 | 2.88 | 3.20 | 3.89 | 4.05 | 4.43 | 3.75 | 4.28 | 2.79 | 2.75 | 5.26 | 3.89 | 1.50 | 0.98 | 3.73 |
| Θήλυ | 3.45 | 2.11 | 8.32 | 1.23 | 4.01 | 4.47 | 4.46 | 4.58 | 4.75 | 7.18 | 3.54 | 4.71 | 3.43 | 1.45 | 2.07 |

Πίνακας 2β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Καβάλας αναφερόμενος στις «Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999- 2013 | 1999- 2005 | 2006- 2013 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| Αμφότερα | 2.26 | 2.31 | 2.20 |
| Άρρεν | 2.17 | 2.28 | 2.06 |
| Θήλυ | 2.48 | 2.42 | 2.55 |

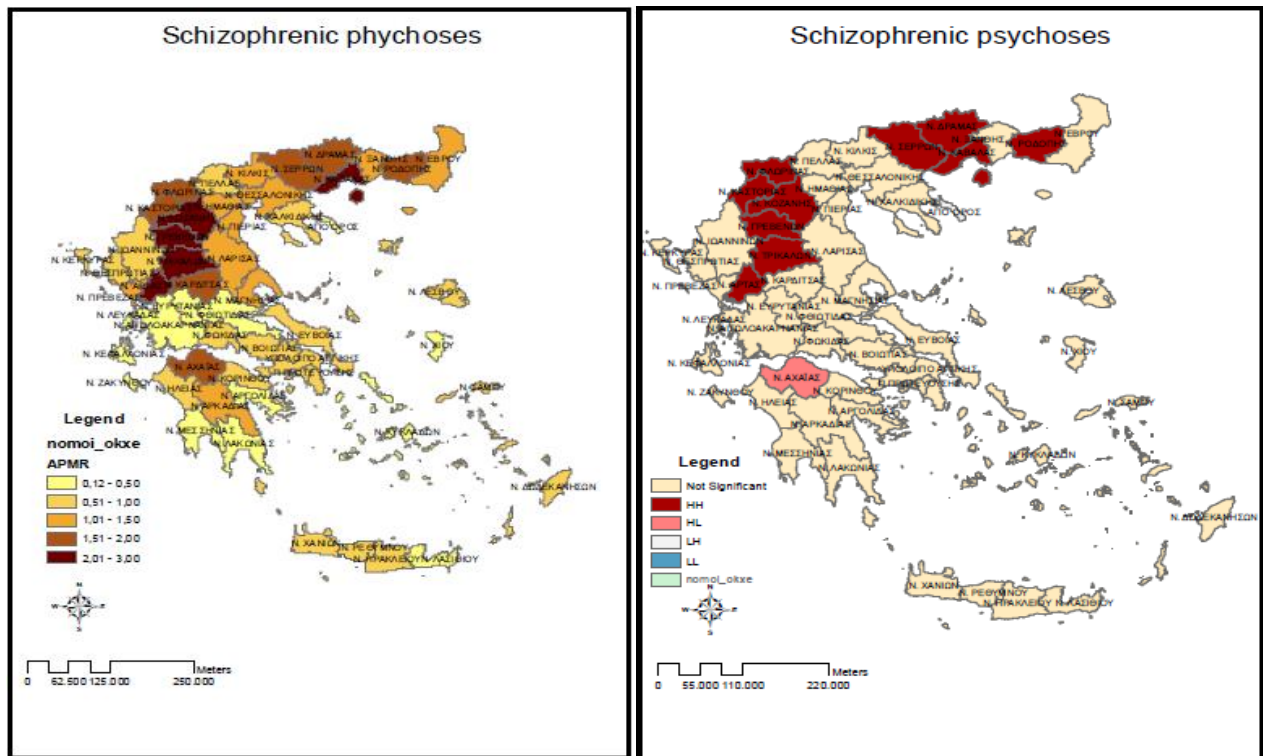


Γράφημα 3. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο PHR στην Περιφερειακή Ενότητα Καβάλας αναφερόμενος στις «Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις».

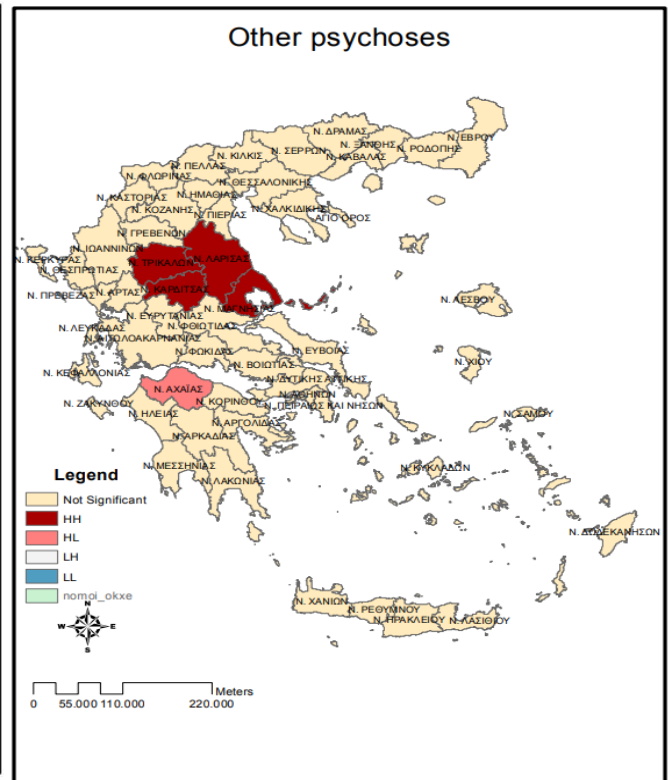
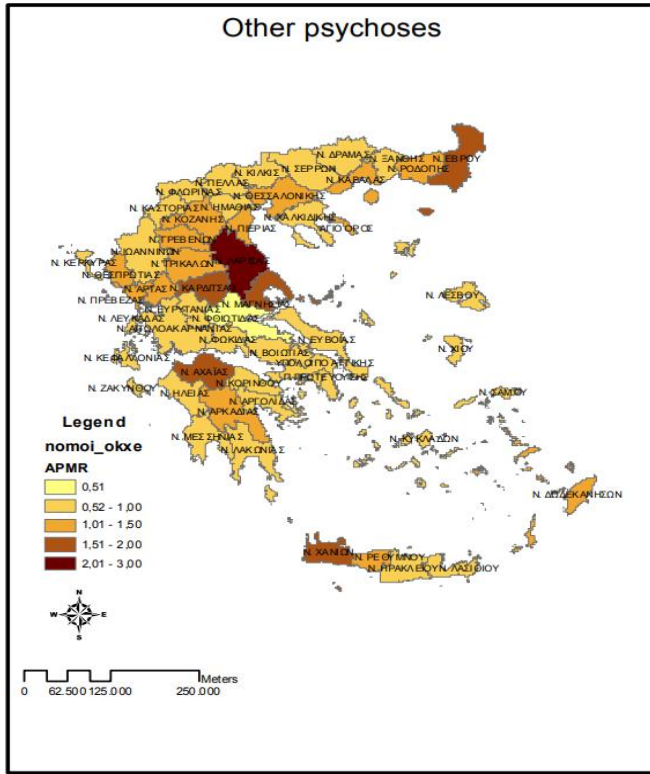
Παρατηρούμε ότι οι σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις παίρνουν τιμές πάνω από τη μονάδα και στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον παρατηρούμε ότι δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Ο δείκτης που αφορά τα έτη 1999 έως 2013 στους άντρες παίρνει την τιμή 2.17 και είναι στατιστικά σημαντικός και στις γυναίκες 2.48 και είναι επίσης στατιστικά σημαντικός. Ο δείκτης και για τα δύο φύλα

ισούται με 2.26, άρα περίπου δυο φορές περισσότεροι άνθρωποι στην Π.Ε. Καβάλας νοσηλευτήκαν εξαιτίας σχιζοφρενικών ψυχώσεων συγκριτικά με ολόκληρη τη χώρα. Τέλος, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αυξητική ή πτωτική στατιστικά σημαντική τάση του δείκτη στο σύνολο ή σε κάποιο από τα δύο φύλα.

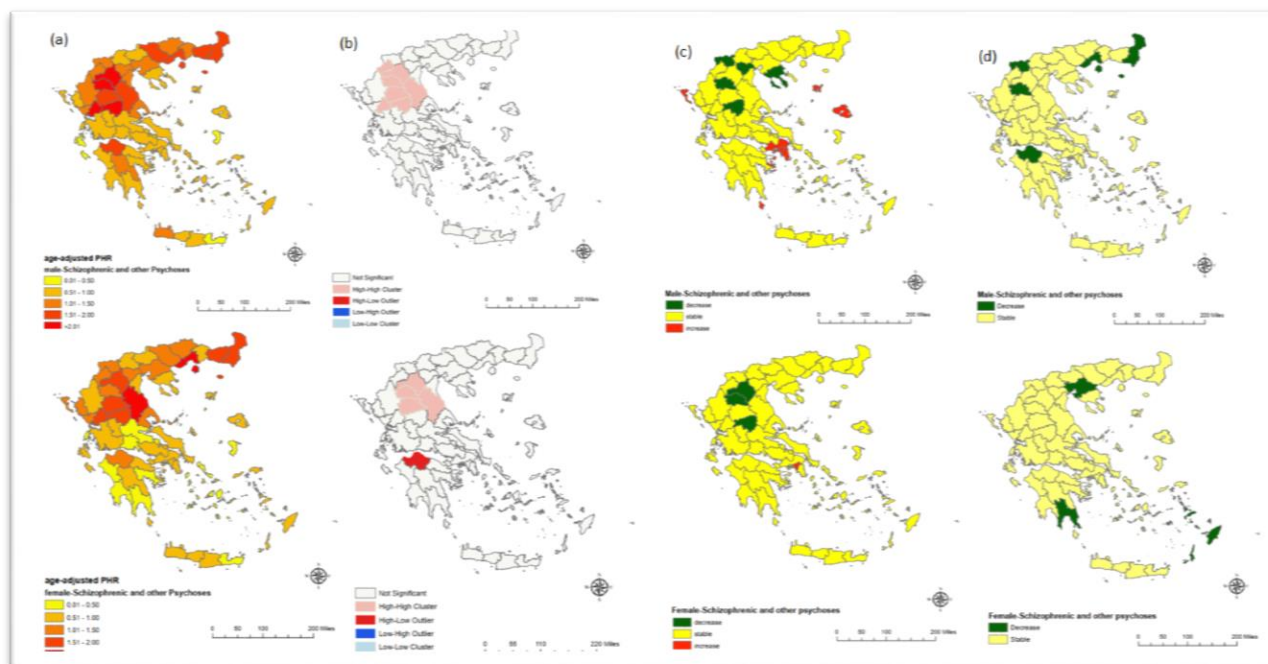
Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Οι σταθμισμένοι ανάλογα με την ηλικία δείκτες PHR και στα δύο φύλα παρουσίασαν παρόμοια μοτίβα κατά την υπό μελέτη περίοδο. Και στα δύο φύλα, ο σταθμισμένος με την ηλικία PHR παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική και βόρεια Ελλάδα και χαμηλότερες τιμές στη νότια Ελλάδα (Χάρτης 3α, 3β, 3γ-α). Με βάση την global autocorrelation analysis για την υπό μελέτη χρονική περίοδο, υπήρξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ως προς τον σταθμισμένο με την ηλικία PHR σε άνδρες ($I=0.3309$, $p<0.001$) και γυναίκες ($I=0.3057$, $p<0.001$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 3γ-β πάνω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε συστάδες υψηλών τιμών και για τα δύο φύλα στην κεντρική και βόρεια Ελλάδα. Οι συστάδες υψηλών τιμών του σταθμισμένου με την ηλικία PHR των ανδρών ήταν οι Π.Ε. Άρτας, Λάρισας, Καρδίτσας, Τρικάλων, Γρεβενών, Κοζάνης, Καστοριάς και Φλώρινας, ενώ οι συστάδες υψηλών τιμών του σταθμισμένου με την ηλικία PHR των γυναικών ήταν οι Π.Ε. Τρικάλων, Γρεβενών, Κοζάνης και Λάρισας (Χάρτης 3γ-β κάτω σειρά). Μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών στους άντρες, η Καρδίτσα, τα Γρεβενά και η Φλώρινα ήταν οι Π.Ε. με στατιστικά σημαντικά μειωμένες τιμές σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR (Χάρτης 3γ πάνω σειρά). Στο νομό Γρεβενών παρατηρήθηκε επίσης μείωση των ημερών νοσηλείας από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 3γ-d πάνω σειρά). Μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών στις γυναίκες, τα Γρεβενά και η Κοζάνη ήταν οι συστάδες με μειωμένο στατιστικά σημαντικά τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR (Χάρτης 3γ-c κάτω σειρά).



Χάρτης 3α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων «Σχιζοφρενικών ψυχώσεων» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλείων (PHR).



Χάρτης 3β. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων «Άλλων ψυχώσεων» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 3γ. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις στην Ελλάδα.

Σύμφωνα με τα δεδομένα εισαγωγών στα νοσοκομεία της Μεγάλης Βρετανίας (109), οι εισαγωγές ασθενών όπου η σχιζοφρένεια είναι η κύρια διάγνωση αντιπροσώπευαν το 3,4% του συνόλου των εισαγωγών για το 2016/17. Το κόστος μόνο για τις εισαγωγές στα νοσοκομεία το 2016/17 ήταν 832 εκατομμύρια δολάρια.

Η κύρια αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν η μη συμμόρφωση στα θεραπευτικά σχήματα. Ο καπνός, το αλκοόλ και η κατάχρηση ουσιών είναι επίσης βασικοί παράγοντες για την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ζητήματα σωματικής υγείας όπως το αναπνευστικό, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο διαβήτης αποτελούν επιπλέον αιτίες εισαγωγής. Τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν διπλάσιες πιθανότητες να έχουν προβλήματα με καρδιαγγειακά νοσήματα και τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν αναπνευστικά προβλήματα, επομένως η ισοτιμία της εκτίμησης μεταξύ σωματικής και ψυχικής υγείας είναι βασική.

Οι προγραμματισμένες εισαγωγές σε ασθενείς παρουσίασαν μείωση από 5.959 σε 4.035 σε σχέση με την τελευταία πενταετή τάση (2012-2017), αλλά οι ημέρες νοσηλείας ανά ασθενή αυξήθηκαν από 80 σε 90 και το συνολικό κόστος εισαγωγών ανέρχεται στα 426 εκατομμύρια δολάρια. Οι μη προγραμματισμένες

εισαγωγές εξαιτίας της σχιζοφρένειας αντιπροσωπεύαν το 68% των εισαγωγών στα νοσοκομεία και είχαν ενδεικτικό κόστος για το εθνικό σύστημα υγείας της Μεγάλης Βρετανίας (NHS) 406 εκατομμύρια δολάρια. Ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας ανά ασθενή είναι μεγαλύτερος από δύο μήνες (66 ημέρες).

Άλλη μελέτη που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έδειξε ότι αρκετά συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς βρέθηκαν ότι συμβάλλουν στον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο. Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά είναι η ιδιαίτερα πρόωπη έναρξη της νόσου, η εισαγωγή στο νοσοκομείο κατά το παρελθόν έτος, η κατάχρηση ουσιών, η λήψη μη κατάλληλων αντιψυχωτικών φαρμάκων, η σοβαρότητα της ασθένειας, η μειωμένη κοινωνική λειτουργία, η συννοσηρότητα με άλλη ψυχική ασθένεια, η απόπειρα αυτοκτονίας και το φύλο. Οι άντρες τείνουν να εισάγονται συχνότερα και για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα στο νοσοκομείο έναντι των γυναικών (110). Στις Ηνωμένες Πολιτείες οι εισαγωγές στο νοσοκομείο εξαιτίας της σχιζοφρένειας ξεπερνούν τις 800.000 κάθε χρόνο και το κόστος για τη θεραπεία της διαταραχής υπερβαίνει τα 3 δισεκατομμύρια δολάρια (111). Η μέση διάρκεια παραμονής των ασθενών με σχιζοφρένεια υπερβαίνει εκείνη για άλλες μεγάλες ψυχιατρικές διαταραχές (111).

Όσον αφορά τις αλκοολικές ψυχώσεις, ένας ασθενής με ψύχωση που σχετίζεται με το αλκοόλ, έχει 68% πιθανότητα να ξανανοσηλευτεί εξαιτίας της κατανάλωσης αλκοόλ και 37% να αντιμετωπίζει ταυτόχρονα και μία άλλη ψυχική διαταραχή. Τέλος, οι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με το αλκοόλ έχουν κίνδυνο 5% έως 30% να αναπτύξουν ένα χρόνια σύνδρομο που μοιάζει με σχιζοφρένεια (112,113).

3.4 Συναισθηματικές ψυχώσεις

Οι συναισθηματικές ψυχώσεις ήταν οι δεύτερες συχνότερες ψυχικές διαταραχές που ευθύνονται για την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ψυχικών διαταραχών στην Ελλάδα, συμβάλλοντας συνολικά σε 99234 νοσηλείες (ετήσιος μέσος όρος 7088). Από αυτές τις εισαγωγές στο νοσοκομείο, οι 54733 (55.2%) σημειώθηκαν μετά το 2006. Και για τα δύο φύλα, οι περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο πραγματοποιήθηκαν από ασθενείς ηλικίας 45-64 ετών, με το ποσοστό των εισαγωγών στους άντρες να ισούται με 44.1% και στις γυναίκες με 48.4%. Η ηλικιακή ομάδα 25-44 ετών φάνηκε να είναι η δεύτερη πιο ευάλωτη ομάδα σε κάθε φύλο, υπεύθυνη για το 35.2% και το 27.4% των εισαγωγών στο νοσοκομείο σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς, αντίστοιχα. Από γυναίκες ασθενείς πραγματοποιήθηκαν 57447 (57,9%) νοσηλείες, με αναλογία μεταξύ γυναικών και ανδρών 1.4: 1. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος ήταν υψηλότερος για τις γυναίκες από τους άνδρες ασθενείς. Το μέσο ποσοστό εισαγωγής ήταν 50.5 / 100.000 για τους άνδρες και 68.6 / 100.000 για τις γυναίκες.

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες αναλογικούς δείκτες φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 7. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στις «Συναισθηματικές ψυχώσεις».

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Λάρισας | Αμφότερα | 2.95 | 3.46 | 2.62 | Χανίων | Αμφότερα | 1.52 | 1.01 | 1.90 |
| | Άρρεν | 3.02 | 3.37 | 2.80 | | Άρρεν | 1.44 | 1.11 | 1.67 |
| | Θήλυ | 2.90 | 3.53 | 2.48 | | Θήλυ | 1.58 | 0.93 | 2.09 |
| Καρδίτσας | Αμφότερα | 2.22 | 2.37 | 2.13 | Κιλκίς | Αμφότερα | 1.39 | 1.15 | 1.63 |
| | Άρρεν | 2.52 | 2.89 | 2.30 | | Άρρεν | 0.70 | 0.62 | 0.78 |
| | Θήλυ | 1.98 | 1.97 | 1.99 | | Θήλυ | 1.89 | 1.51 | 2.27 |
| Καβάλας | Αμφότερα | 1.63 | 1.31 | 1.88 | Κοζάνης | Αμφότερα | 1.36 | 1.32 | 1.40 |
| | Άρρεν | 1.16 | 0.99 | 1.29 | | Άρρεν | 1.16 | 1.01 | 1.29 |
| | Θήλυ | 1.98 | 1.53 | 2.36 | | Θήλυ | 1.51 | 1.55 | 1.48 |
| Μαγνησίας | Αμφότερα | 1.60 | 1.43 | 1.73 | Τρικάλων | Αμφότερα | 1.32 | 1.44 | 1.25 |
| | Άρρεν | 1.73 | 1.54 | 1.86 | | Άρρεν | 1.45 | 1.64 | 1.33 |
| | Θήλυ | 1.51 | 1.35 | 1.64 | | Θήλυ | 1.21 | 1.27 | 1.18 |
| Γρεβενών | Αμφότερα | 1.54 | 1.54 | 1.54 | Θεσσαλονίκης | Αμφότερα | 1.20 | 1.17 | 1.22 |
| | Άρρεν | 1.39 | 1.29 | 1.46 | | Άρρεν | 0.99 | 0.98 | 1.00 |
| | Θήλυ | 1.64 | 1.69 | 1.60 | | Θήλυ | 1.35 | 1.30 | 1.39 |

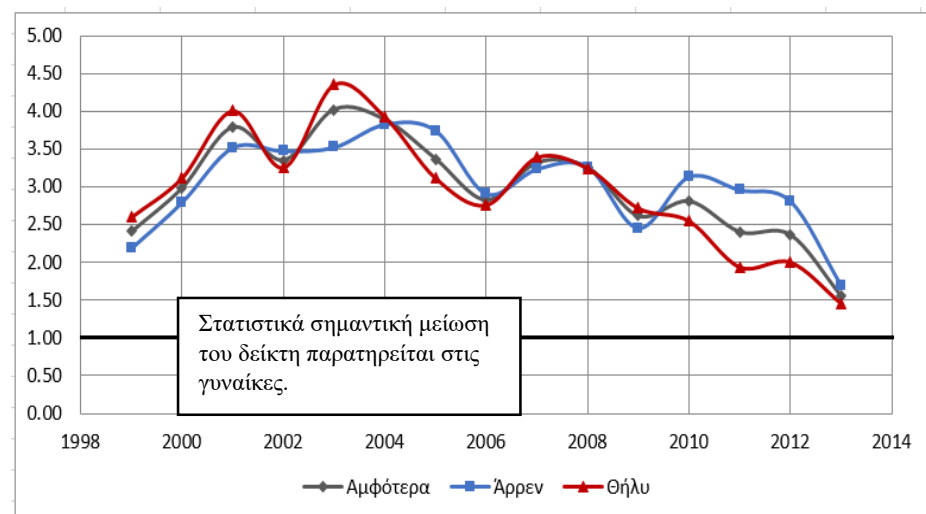
Από τον Πίνακα 7 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Λάρισας.

Πίνακας 8α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Συναισθηματικές ψυχώσεις».

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 2.41 | 2.99 | 3.78 | 3.35 | 4.02 | 3.88 | 3.37 | 2.83 | 3.32 | 3.25 | 2.61 | 2.81 | 2.41 | 2.37 | 1.56 |
| Άρρεν | 2.19 | 2.80 | 3.52 | 3.47 | 3.52 | 3.83 | 3.74 | 2.91 | 3.24 | 3.26 | 2.46 | 3.13 | 2.96 | 2.81 | 1.70 |
| Θήλυ | 2.60 | 3.12 | 4.00 | 3.26 | 4.35 | 3.92 | 3.11 | 2.76 | 3.39 | 3.25 | 2.72 | 2.55 | 1.94 | 2.00 | 1.46 |

Πίνακας 8β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Συναισθηματικές ψυχώσεις» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αμφότερα | 2.95 | 3.46 | 2.62 |
| Άρρεν | 3.02 | 3.37 | 2.80 |
| Θήλυ | 2.90 | 3.53 | 2.48 |

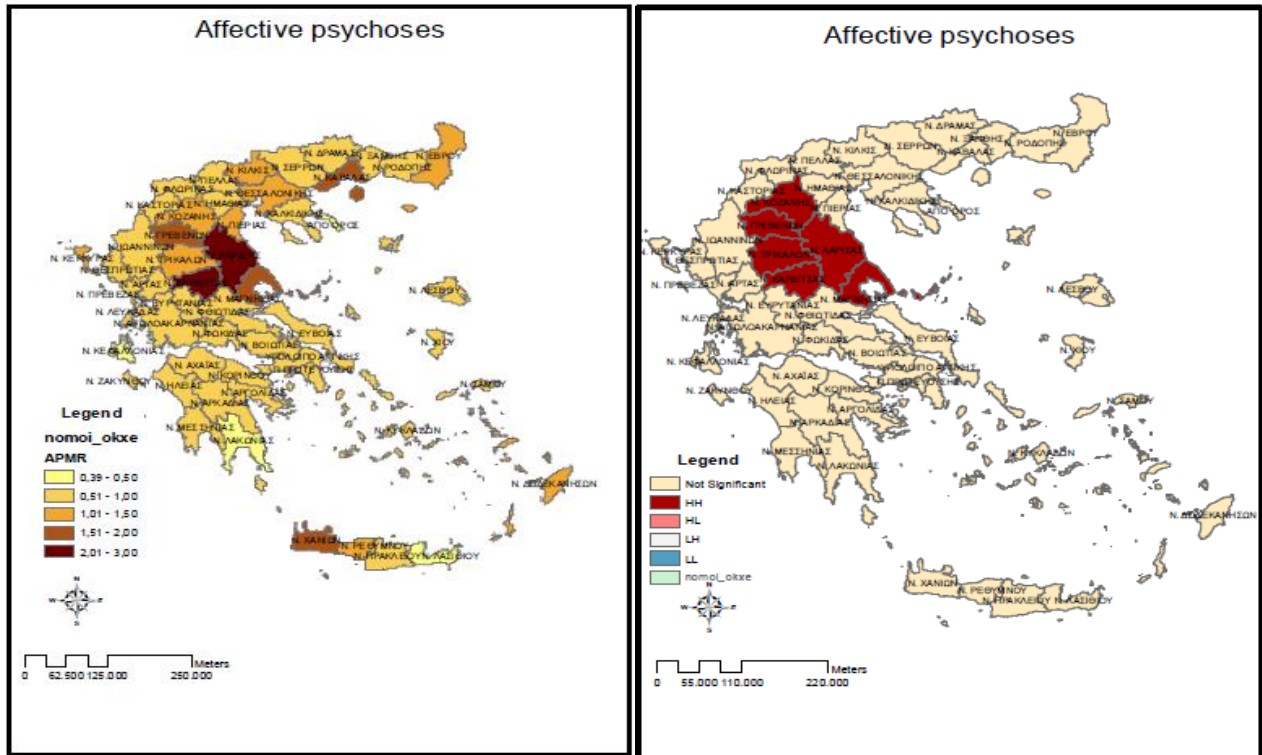


Γράφημα 4. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο PHR στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «Συναισθηματικές ψυχώσεις».

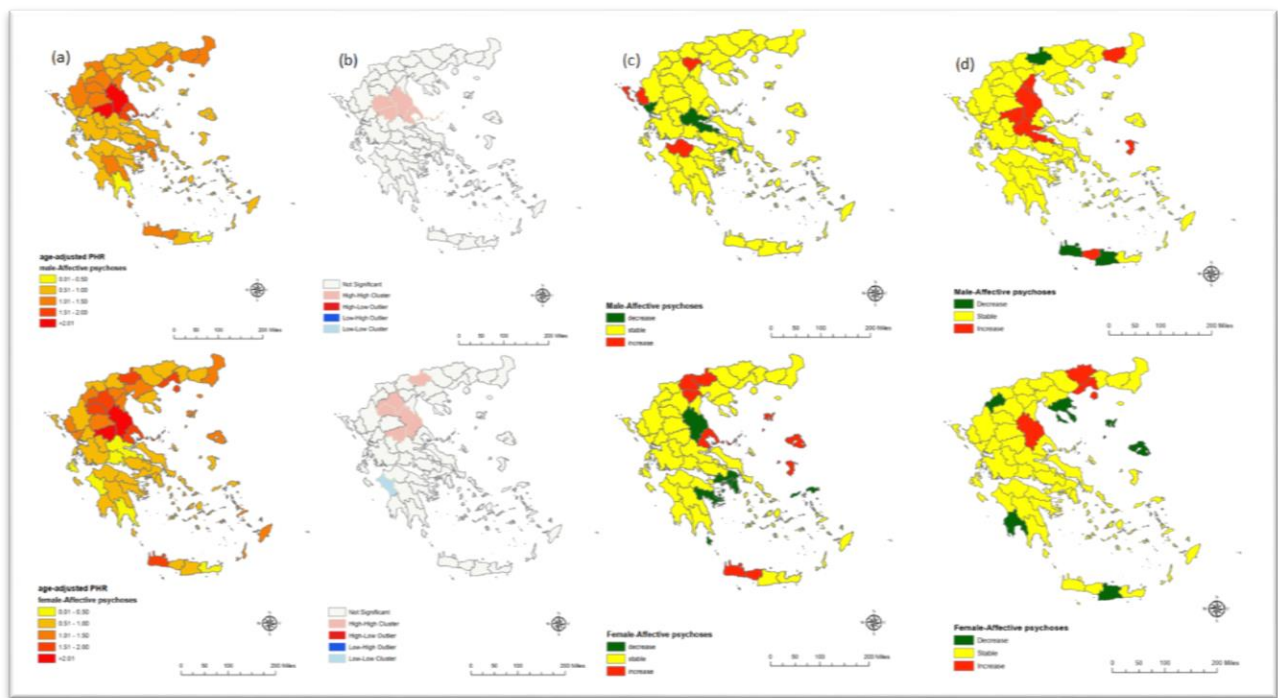
Παρατηρούμε ότι όλες οι τιμές του δείκτη στις συναισθηματικές ψυχώσεις είναι μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Με τις τιμές του δείκτη στους άντρες να κυμαίνονται από 1.70 έως 3.83 και την τιμή του δείκτη στο σύνολο των ετών να είναι 3.02. Δηλαδή, αναλογικά τρεις φορές περισσότερες νοσηλείες από άντρες πραγματοποιήθηκαν στην Π.Ε. Λάρισας εξαιτίας συναισθηματικών ψυχώσεων στο σύνολο των δεκαπέντε υπό μελέτη ετών, συγκριτικά με την υπόλοιπη χώρα. Αντίστοιχα στις γυναίκες οι τιμές κυμαίνονται από 1.46 έως 4.35 και η τιμή για το σύνολο των ετών είναι 2.90. Δηλαδή, αναλογικά τουλάχιστον 46% περισσότερες νοσηλείες από γυναίκες στην Π.Ε. Λάρισας πραγματοποιήθηκαν εξαιτίας

συναισθηματικών ψυχώσεων στα δεκαπέντε υπό μελέτη έτη, συγκριτικά με την υπόλοιπη χώρα. Επίσης παρατηρούμε ότι οι τιμές με την πάροδο των χρόνων μειώνονται και έχοντας χρησιμοποιήσει την μεθοδολογία των χρονοσειρών, αποδείξαμε ότι η μείωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική για τις γυναίκες ($p < 0.05$).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσω ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR και στα δύο φύλα παρουσίασε παρόμοια μοτίβα την υπό μελέτη περίοδο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική Ελλάδα και ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR παρουσίασε μικρές διακυμάνσεις σε όλη τη χώρα (Χάρτης 4β-α πάνω σειρά). Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες παρουσίασε υψηλότερες τιμές την κεντρική και βόρεια Ελλάδα, με χαμηλότερες τιμές στη νότια Ελλάδα (Χάρτης 4β-α κάτω σειρά). Στατιστικά σημαντική θετική συνολική συσχέτιση υπολογίστηκε από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR στις γυναίκες ($I=0.1532$, $p=0.010$), αλλά όχι από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR για τους άνδρες ($I=0.1010$, $p=0.062$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 4β-β πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες στην κεντρική Ελλάδα, για τις γυναίκες στην κεντρική και βόρεια Ελλάδα και συστάδες χαμηλών τιμών ανιχνεύθηκαν στη νοτιοανατολική Ελλάδα. Συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες ήταν οι νομοί Λάρισας, Μαγνησίας, Καρδίτσας και Τρικάλων (Χάρτης 4β-β πάνω σειρά), ενώ για τις γυναίκες ήταν οι νομοί Λάρισας, Καρδίτσας, Γρεβενών, Κοζάνης και Κιλκίς (Χάρτης 4β-β κάτω σειρά). Συστάδα χαμηλών τιμών για γυναίκες ήταν ο νομός Ηλείας. Μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών στους άνδρες, οι ημέρες νοσηλείας αυξήθηκαν στους νομούς Λάρισας και Καρδίτσας (Χάρτης 4β-δ πάνω σειρά). Τέλος, μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών στις γυναίκες, η Μαγνησία και το Κιλκίς ήταν αυτές με στατιστικά σημαντικά αύξηση τιμών του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR από το 1999 έως το 2013. Η Λάρισα ήταν ο νομός που παρουσίασε στατιστικά σημαντική πτώση του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR την υπό μελέτη περίοδο νοσηλείας (Χάρτης 4β-γ κάτω σειρά), αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στις ημέρες νοσηλείας (Χάρτης 4β-δ κάτω σειρά).



Χάρτης 4α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων «Συναισθηματικών ψυχώσεων» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 4β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με συναισθηματικές ψυχώσεις στην Ελλάδα.

Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή βρέθηκε ότι πραγματοποιούν περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο (χωρίς η αιτία να είναι η διπολική διαταραχή) και ότι χρησιμοποιούν σχεδόν 3 έως 4 φορές περισσότερους πόρους υγειονομικής περίθαλψης από τους ασθενείς χωρίς διπολική διαταραχή (7,8). Σε μια μελέτη που συγκρίνει περίπου 28.500 ασθενείς με διπολική διαταραχή με περίπου 85.500 μάρτυρες ασθενείς για περίοδο 1 έτους, έδειξε ότι το ετήσιο κόστος ήταν 12764 δολάρια για έναν ασθενή με διπολική διαταραχή σε σύγκριση 1340 δολάρια για έναν ασθενή-μάρτυρα, μια σημαντική διαφορά ($p < 0.001$) (8).

3.5 Σύνδρομο εξαρτήσεως από το αλκοόλ

Στην Ελλάδα αναφέρθηκαν συνολικά 24570 νοσηλείες λόγω συνδρόμου εξάρτησης από το αλκοόλ, με ετήσιο μέσο όρο 1755. Η πλειονότητα των νοσηλειών (88.2%) αφορούσε άνδρες και η αναλογία ανδρών / γυναικών ήταν 7.5: 1. Παρατηρήθηκε παρόμοιος μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος και για τα δύο φύλα. Οι άνδρες ασθενείς ηλικίας 46-64 ετών αποτελούν περίπου το 51.6% των εισαγωγών στο νοσοκομείο που πραγματοποιήθηκε από άνδρες ασθενείς και οι γυναίκες ηλικίας 25-44 ετών αποτελούσαν το 54.8% των εισαγωγών που πραγματοποιήθηκε από γυναίκες ασθενείς. Το μέσο ποσοστό εισαγωγής ήταν 35.1 / 100.000 για τους άνδρες και 3.6 / 100.000 για τις γυναίκες.

Οι έντεκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 9. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στο «Σύνδρομο αλκοολικής εξαρτήσεως».

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Γρεβενών | Αμφότερα | 2.37 | 2.68 | 2.08 | Τρικάλων | Αμφότερα | 2.03 | 1.74 | 2.27 |
| | Άρρεν | 2.56 | 2.96 | 2.18 | | Άρρεν | 2.17 | 1.88 | 2.41 |
| | Θήλυ | 0.86 | 0.22 | 1.36 | | Θήλυ | 0.82 | 0.18 | 1.16 |
| Λέσβου | Αμφότερα | 2.32 | 2.08 | 2.53 | Μαγνησίας | Αμφότερα | 1.99 | 2.52 | 1.54 |
| | Άρρεν | 2.63 | 2.35 | 2.88 | | Άρρεν | 2.03 | 2.54 | 1.58 |
| | Θήλυ | 0.32 | 0.00 | 0.53 | | Θήλυ | 1.72 | 2.34 | 1.32 |
| Περίας | Αμφότερα | 2.24 | 2.03 | 2.43 | Φλώρινας | Αμφότερα | 1.85 | 1.30 | 2.36 |
| | Άρρεν | 2.33 | 2.12 | 2.52 | | Άρρεν | 2.07 | 1.44 | 2.67 |
| | Θήλυ | 1.60 | 1.25 | 1.84 | | Θήλυ | 0.18 | 0.14 | 0.21 |
| Καρδίτσας | Αμφότερα | 2.14 | 2.08 | 2.19 | Καβάλας | Αμφότερα | 1.76 | 1.54 | 1.95 |
| | Άρρεν | 2.28 | 2.24 | 2.33 | | Άρρεν | 1.76 | 1.56 | 1.94 |
| | Θήλυ | 0.91 | 0.46 | 1.17 | | Θήλυ | 1.74 | 1.36 | 1.97 |
| Κοζάνης | Αμφότερα | 2.10 | 1.97 | 2.21 | Έβρου | Αμφότερα | 1.75 | 1.86 | 1.63 |
| | Άρρεν | 2.10 | 1.84 | 2.34 | | Άρρεν | 1.87 | 1.91 | 1.82 |
| | Θήλυ | 2.08 | 3.07 | 1.35 | | Θήλυ | 0.91 | 1.44 | 0.59 |
| | | | | | Θεσσαλονίκης | Αμφότερα | 1.28 | 1.10 | 1.44 |
| | | | | | | Άρρεν | 1.21 | 1.06 | 1.34 |
| | | | | | | Θήλυ | 1.75 | 1.36 | 2.03 |

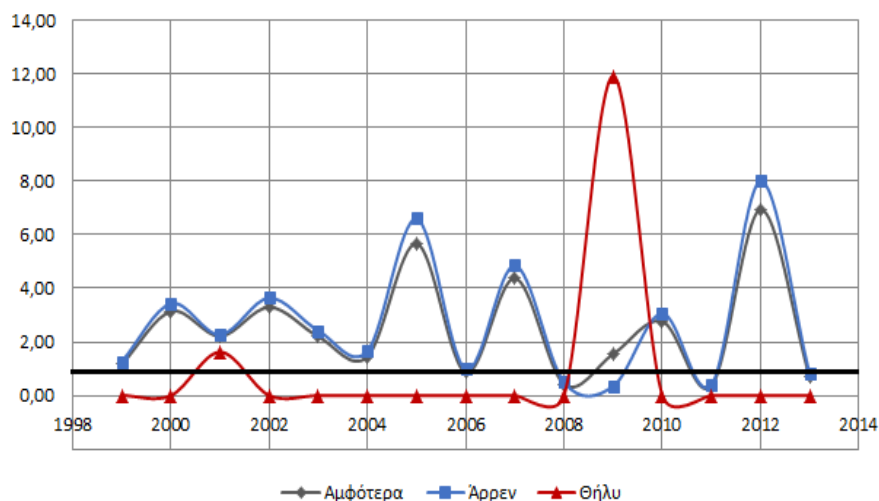
Από τον Πίνακα 9. παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Γρεβενών.

Πίνακας 10α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Γρεβενών αναφερόμενος στις «Σύνδρομο αλκοολικής εξαρτήσεως».

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1,16 | 3,14 | 2,21 | 3,30 | 2,20 | 1,45 | 5,68 | 0,85 | 4,38 | 0,42 | 1,55 | 2,77 | 0,36 | 6,94 | 0,67 |
| Άρρεν | 1,27 | 3,43 | 2,27 | 3,64 | 2,42 | 1,67 | 6,60 | 0,97 | 4,85 | 0,49 | 0,35 | 3,07 | 0,40 | 8,00 | 0,80 |
| Θήλυ | 0,00 | 0,00 | 1,62 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 11,92 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Πίνακας 2β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Γρεβενών αναφερόμενος στις «Σύνδρομο αλκοολικής εξαρτήσεως» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999- 2013 | 1999- 2005 | 2006- 2013 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| Αμφότερα | 2,37 | 2,68 | 2,08 |
| Άρρεν | 2,56 | 2,96 | 2,18 |
| Θήλυ | 0,86 | 0,22 | 1,36 |

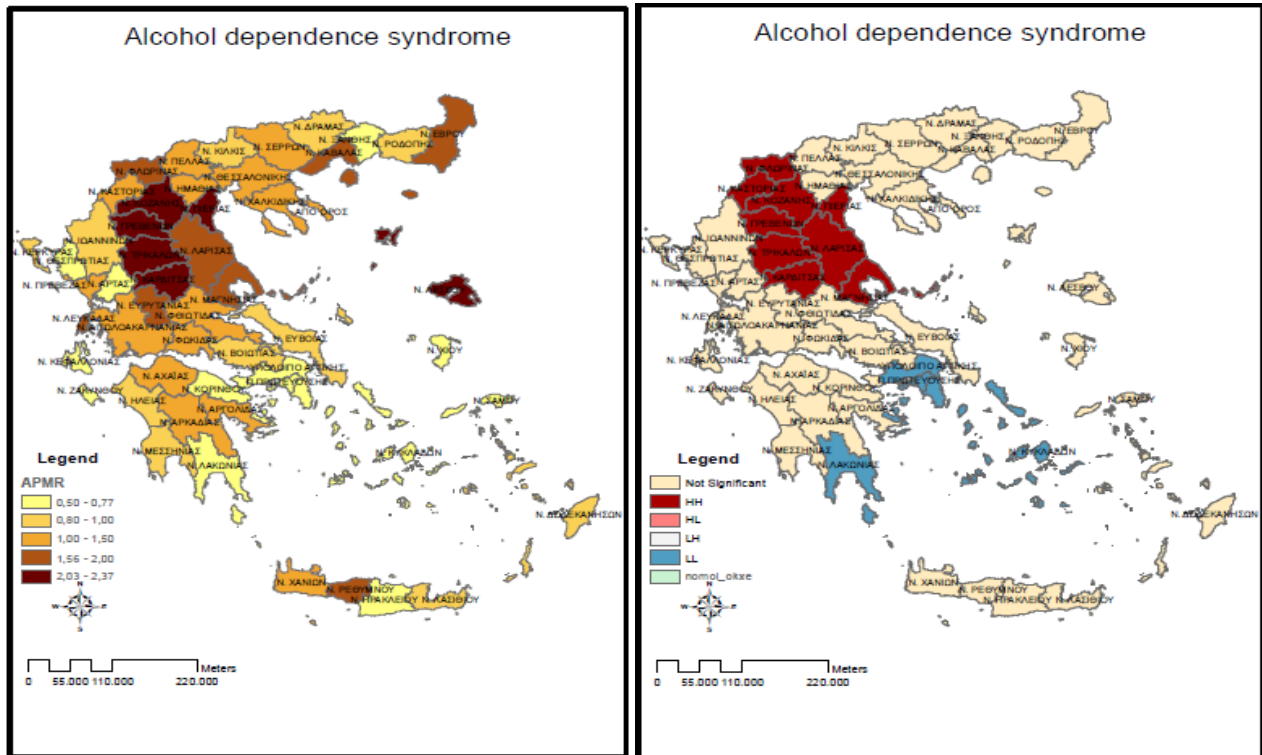


Γράφημα 5. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο PHR στην Περιφερειακή Ενότητα Γρεβενών αναφερόμενος στο «Σύνδρομο αλκοολικής εξαρτήσεως».

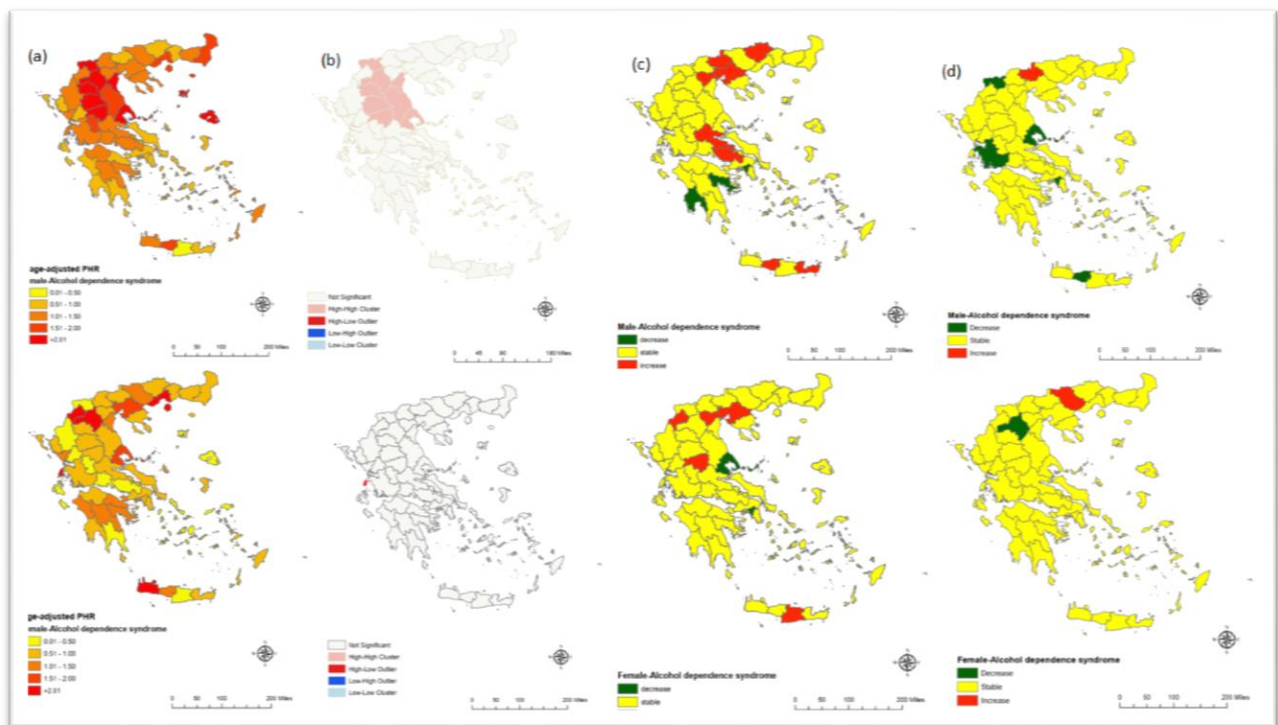
Παρατηρούμε ότι σχεδόν όλες οι τιμές του δείκτη, όσον αφορά τον ανδρικό πληθυσμό της Π.Ε. Γρεβενών στο σύνδρομο εξαρτήσεως στο αλκοόλ είναι μεγαλύτερες της μονάδας. Αντίθετα παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των τιμών του δείκτη στις γυναίκες είναι μηδενικές με μόνο δύο εξαιρέσεις. Η τιμή του δείκτη στο σύνολο των ετών για τους άντρες είναι 2.56. Δηλαδή, πραγματοποιήθηκαν πάνω από δύομισι φορές περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο εξαιτίας του συνδρόμου εξαρτήσεως στο αλκοόλ από άντρες της Π.Ε. Γρεβενών μέσα σε αυτά τα δεκαπέντε υπό μελέτη έτη, σε σύγκριση με το σύνολο των αντρών ολόκληρης της χώρας. Αντίθετα φαίνεται ότι οι γυναίκες της Π.Ε. Γρεβενών δεν διαφέρουν από τις γυναίκες ολόκληρης της χώρας ως προς την εξάρτηση του αλκοόλ, εφόσον το ο συνολικός δείκτης δεν

είναι στατιστικά σημαντικός. Τέλος, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αυξητική ή πτωτική στατιστικά σημαντική τάση του δείκτη στο σύνολο ή σε κάποιο από τα δύο φύλα.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική Ελλάδα, με τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR να παρουσιάζει μικρές διακυμάνσεις σε όλη τη χώρα (Χάρτης 5β-α πάνω σειρά). Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες παρουσίασε υψηλές τιμές στη βόρεια Ελλάδα και χαμηλότερες τιμές στην κεντρική και δυτική Ελλάδα (Χάρτης 5β-α κάτω σειρά). Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση υπολογίστηκε από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR στους άνδρες ($I=0.1806$, $p=0.005$), αλλά όχι από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR στις γυναίκες ($I=-0.0424$, $p=0.738$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA, η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες στην κεντρική και βόρεια Ελλάδα (Χάρτης 5β-b πάνω σειρά) και μία ακραία υψηλή τιμή για τις γυναίκες στη δυτική Ελλάδα (Χάρτης 5β-b κάτω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες είναι οι νομοί Λάρισας, Μαγνησίας, Καρδίτσας, Τρικάλων, Πιερίας, Γρεβενών, Κοζάνης και Φλώρινας (Χάρτης 5β-b πάνω σειρά). Η ακραία υψηλή τιμή γύρω από χαμηλές τιμές για τις γυναίκες είναι ο νομός Λευκάδας (Χάρτης 5β-b κάτω σειρά). Μεταξύ των υψηλών τιμών στους άνδρες, η Μαγνησία είχε στατιστικά σημαντική μείωση των ετήσιων ημερών νοσηλείας από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 5β-c πάνω σειρά). Τέλος, μεταξύ των άλλων συστάδων υψηλών τιμών και στα δύο φύλα, κανένας από τους νομούς δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση ή μείωση των τιμών PHR σταθμισμένων με την ηλικία από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 5β-c πάνω και κάτω σειρά). Ωστόσο, υπήρχαν νομοί βόρεια και νότια των συστάδων υψηλών τιμών στους άνδρες με αυξημένους στατιστικά σημαντικά τους σταθμισμένους με την ηλικία δείκτες PHR και μειωμένες ετήσιες ημέρες νοσηλείας (Χάρτης 5β-c,d πάνω σειρά).



Χάρτης 5α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων στο «Σύνδρομο αλκοολικής εξαρτήσεως» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 5β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών «Σύνδρομο αλκοολικής εξαρτήσεως» στην Ελλάδα.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ στον κόσμο γίνεται στην Ευρώπη (9,10). Ο μέσος ευρωπαίος ενήλικας καταναλώνει ετησίως 11.3 λίτρα καθαρού αλκοόλ έναντι 6.3 λίτρων αλκοόλ που είναι η παγκόσμια ετήσια μέση κατανάλωση (9,10). Σύμφωνα με το “NHS Digital” (11) στην Μεγάλη Βρετανία το 2018/19 πραγματοποιήθηκαν 358.000 εισαγωγές στα νοσοκομεία της χώρας εξαιτίας της κατανάλωσης αλκοόλ. Ο αριθμός των νοσηλείων ακολουθεί αύξουσα πορεία, με τις νοσηλείες του 2018/19 να είναι 6% περισσότερες από το προηγούμενο έτος (2017/18) και 19% περισσότερες από το πρώτο έτος καταγραφής των δεδομένων, 2008/09. Τέλος, φαίνεται ότι οι περισσότερες νοσηλείες πραγματοποιούνται από άντρες και ανθρώπους ηλικίας 45-64 ετών.

3.6 Εξάρτηση από φάρμακα

Παρομοίως όπως και στην εξάρτηση από το αλκοόλ, καταγράφηκαν 23454 νοσηλείες λόγω συνδρόμου εξάρτησης από τα ναρκωτικά, με ετήσιο μέσο όρο 1675. Ελαφριά αύξηση καταγράφηκε κατά το δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου, όπου και πραγματοποιήθηκαν 12945 (55.2%) νοσηλείες. Οι άνδρες ασθενείς πραγματοποίησαν 20192 (86.1%) νοσηλείες και η αναλογία ανδρών / γυναικών ήταν 6.2:1. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος ήταν 36.3 και 19.2 για άνδρες και γυναίκες ασθενείς, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των νοσηλειών λόγω εξάρτησης από τα ναρκωτικά πραγματοποιήθηκε από νέους και των δύο φύλων μεταξύ των ηλικιών 25-44. Πιο συγκεκριμένα το 72.3% του συνόλου των εισαγωγών των ανδρών και το 56.5% του συνόλου των εισαγωγών των γυναικών πραγματοποιήθηκε από ασθενείς 25-44 ετών. Η δεύτερη πιο ευάλωτη ομάδα σε κάθε φύλο ήταν εκείνη των 0-24 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας έως 24 ετών πραγματοποίησαν 4846 (20,7%) νοσηλείες, με το 99,5% αυτών να αποδίδεται σε ασθενείς ηλικίας 15 έως 24 ετών. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής ήταν 19.6 / 100.000 για τους άνδρες και 3.4 / 100.000 για τις γυναίκες.

Οι τρεις Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 11. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στην «Φαρμακευτική εξάρτηση»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Θεσσαλονίκης | Αμφότερα | 2.65 | 2.58 | 2.73 |
| Θεσσαλονίκης | Άρρεν | 2.69 | 2.55 | 2.81 |
| Θεσσαλονίκης | Θήλυ | 2.44 | 2.75 | 2.21 |
| Πιερίας | Αμφότερα | 1.89 | 2.26 | 1.62 |
| Πιερίας | Άρρεν | 2.02 | 2.33 | 1.80 |
| Πιερίας | Θήλυ | 1.12 | 1.81 | 0.59 |
| Καβάλας | Αμφότερα | 1.25 | 1.35 | 1.19 |
| Καβάλας | Άρρεν | 1.20 | 1.22 | 1.19 |
| Καβάλας | Θήλυ | 1.50 | 2.13 | 1.22 |

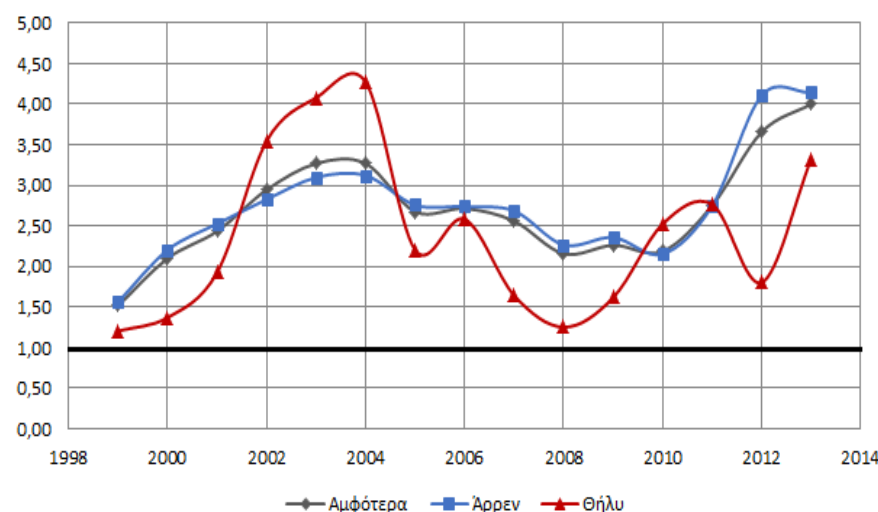
Από τον Πίνακα 11 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Θεσσαλονίκης.

Πίνακας 12α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Θεσσαλονίκης αναφερόμενος στην «Φαρμακευτική εξάρτηση».

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1,52 | 2,10 | 2,44 | 2,94 | 3,27 | 3,27 | 2,67 | 2,71 | 2,56 | 2,16 | 2,26 | 2,19 | 2,75 | 3,66 | 4,00 |
| Άρρεν | 1,56 | 2,20 | 2,53 | 2,83 | 3,10 | 3,12 | 2,76 | 2,74 | 2,68 | 2,27 | 2,36 | 2,15 | 2,75 | 4,11 | 4,14 |
| Θήλυ | 1,21 | 1,37 | 1,93 | 3,55 | 4,08 | 4,27 | 2,20 | 2,58 | 1,64 | 1,25 | 1,62 | 2,53 | 2,77 | 1,80 | 3,32 |

Πίνακας 2β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Θεσσαλονίκης αναφερόμενος στις «Φαρμακευτική εξάρτηση» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999- 2013 | 1999- 2005 | 2006- 2013 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| Αμφότερα | 2,65 | 2,58 | 2,73 |
| Άρρεν | 2,69 | 2,55 | 2,81 |
| Θήλυ | 2,44 | 2,75 | 2,21 |

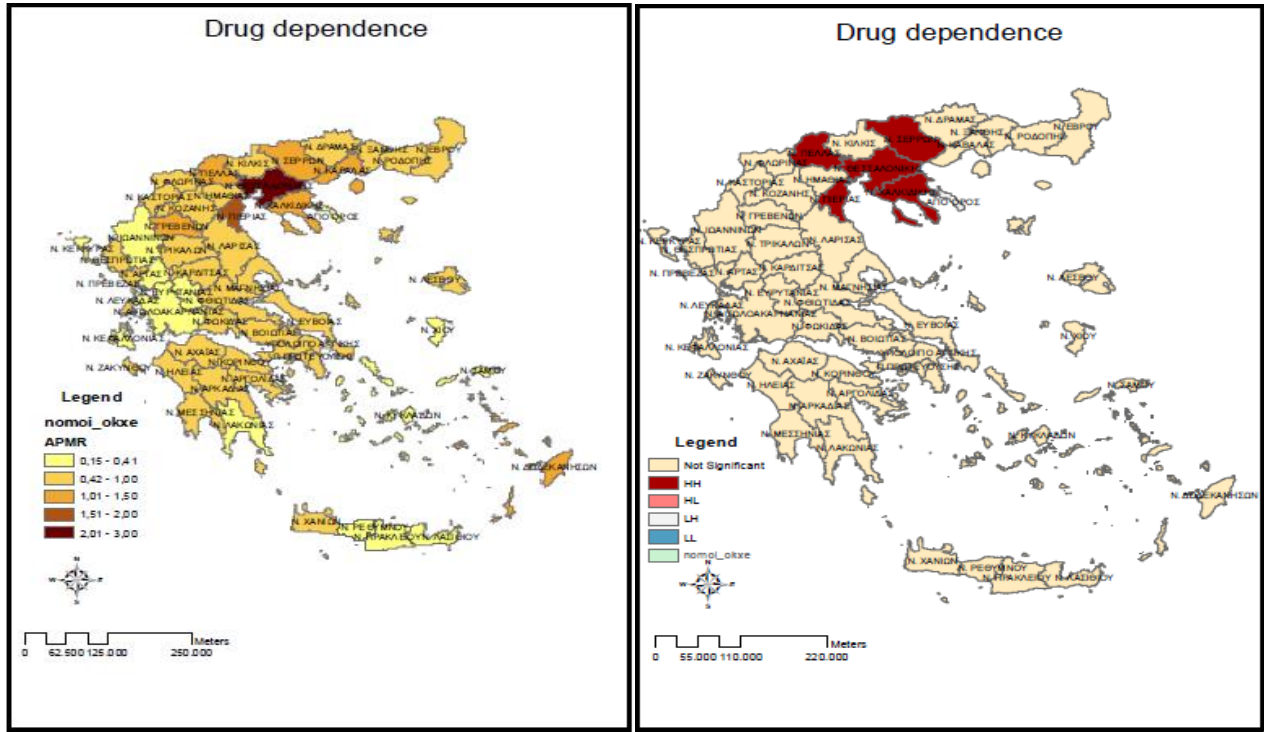


Γράφημα 6. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο PHR στην Περιφερειακή Ενότητα Θεσσαλονίκης αναφερόμενος στην «Φαρμακευτική εξάρτηση»

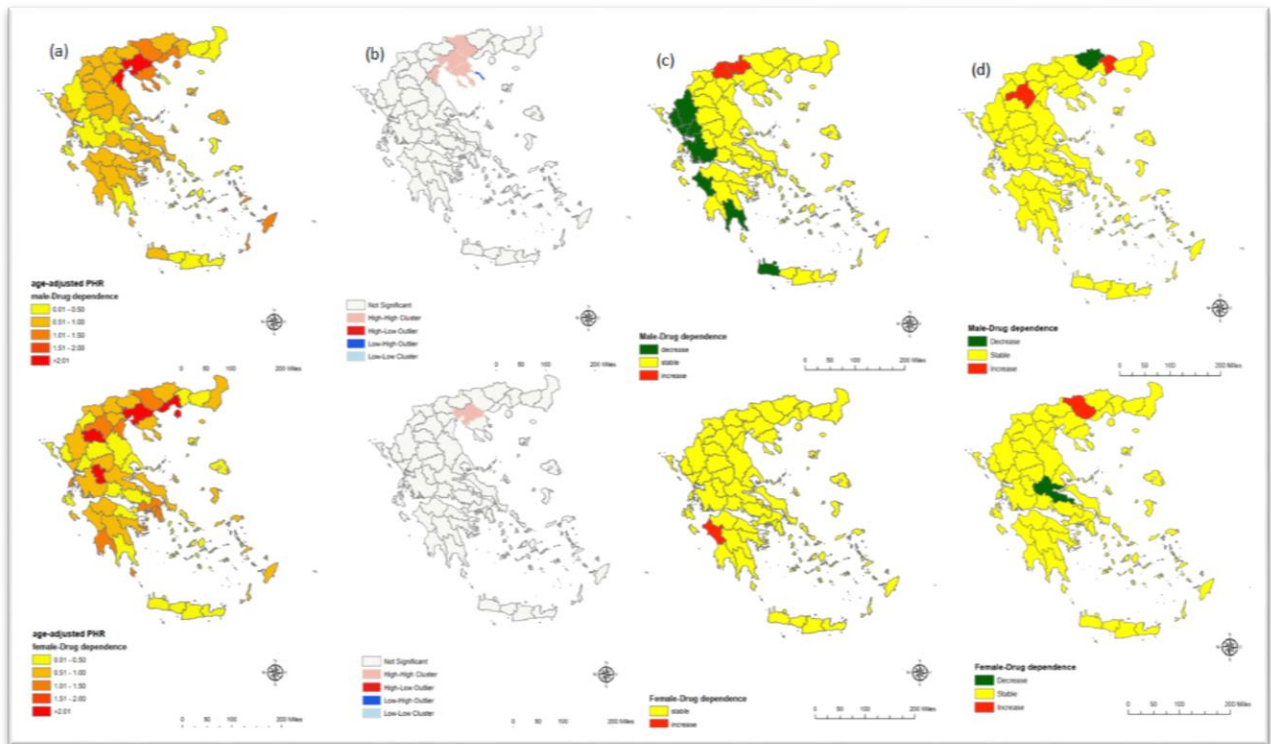
Παρατηρούμε ότι όλες οι τιμές του δείκτη, όσον αφορά το σύνολο του πληθυσμού της Π.Ε. Θεσσαλονίκης, στην φαρμακευτική εξάρτηση είναι μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Οι τιμές του δείκτη κυμαίνονται από 1.52 έως 4.00 και η τιμή του δείκτη στο σύνολο των ετών να είναι 2.65. Δηλαδή, πάνω από δύομισι φορές περισσότερες νοσηλείες εξαιτίας της φαρμακευτικής εξάρτησης μέσα σε αυτά τα δεκαπέντε υπό μελέτη έτη πραγματοποιήθηκαν στην Π.Ε. Θεσσαλονίκης, σε σύγκριση με το σύνολο των νοσηλειών εξαιτίας της φαρμακευτικής εξάρτησης σε ολόκληρη τη χώρα. Επιπλέον,

παρατηρούμε ότι οι τιμές του δείκτη που αναφέρονται στους άντρες της Π.Ε. Θεσσαλονίκης με την πάροδο των χρόνων αυξάνονται και έχοντας χρησιμοποιήσει την μεθοδολογία των χρονοσειρών, αποδείξαμε ότι η αύξηση αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.031$). Τέλος, η ανάλυση παρέμβασης έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση του δείκτη από το 2009 και μετά στους άντρες ($p=0.027$).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσω ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες παρουσίασε υψηλότερες τιμές στη βόρεια Ελλάδα, χαμηλότερες τιμές στη Δυτική Ελλάδα και μικρές διακυμάνσεις σε όλη τη χώρα (Χάρτης 6β-α πάνω σειρά). Όσον αφορά τις νοσηλείες των γυναικών ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR παρουσίασε ορισμένες υψηλές τιμές στη βόρεια και κεντρική Ελλάδα (Χάρτης 6β-α κάτω σειρά). Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες ($I=0.1728$, $p=0.003$), αλλά όχι ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες ($I=0.0403$, $p=0.381$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 6β-β πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε συστάδες υψηλών τιμών και μία ακραία χαμηλή τιμή γύρω από υψηλές για τους άνδρες στη βόρεια Ελλάδα (Χάρτης 6β-β πάνω σειρά) και μία συστάδα υψηλών τιμών για τις γυναίκες επίσης στη Βόρεια Ελλάδα (Χάρτης 6β-β κάτω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες ήταν οι νομοί Θεσσαλονίκης, Πιερίας, Χαλκιδικής και Σερρών, ενώ η ακραία χαμηλή τιμή γύρω από υψηλές ήταν ο νομός Αγίου Όρους (Χάρτης 6β-β πάνω σειρά). Η συστάδα υψηλών τιμών για γυναίκες ήταν ο νομός Θεσσαλονίκης (Χάρτης 6β-β κάτω σειρά). Τέλος, μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών και στα δύο φύλα, κανένας από τους νομούς δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες τιμές σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 6β-γ πάνω και κάτω σειρά). Ωστόσο, υπήρχαν νομοί βόρεια των συστάδων υψηλών τιμών των ανδρών με στατιστικά σημαντικά αυξημένες τιμές του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR (Χάρτης 6β-γ πάνω και κάτω σειρά).



Χάρτης 6α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων στην «Φαρμακευτική εξάρτηση» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 6β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με «Φαρμακευτική εξάρτηση».

Σύμφωνα με τις αναλύσεις εισαγωγής νοσοκομείου από το NHS Digital Hospital Episode Statistics (HES) (12) το 2018/19 υπήρχαν 7376 εισαγωγές για ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές που σχετίζονται με ναρκωτικά, αύξηση 2% επί των εισαγωγών του 2017/18 (7.258) και 30% περισσότερες εισαγωγές από το 2008/09 (5668). Ο αριθμός των εισαγωγών για το 2018/19 αντιστοιχεί σε 13 ανά 100000 κατοίκους. Επίσης σημειώθηκαν 18053 εισαγωγές για δηλητηρίαση που αποδίδεται σε κατάχρηση ναρκωτικών, αύξηση 6% επί των εισαγωγών του 2017/18 και 16% περισσότερες εισαγωγές από το 2012/13 (15580). Ο αριθμός των εισαγωγών για το 2018/19 αντιστοιχεί σε 33 ανά 100000 κατοίκους. Όσον αφορά τα δύο φύλα φαίνεται πως περισσότεροι άνδρες από γυναίκες εισήχθησαν στο νοσοκομείο για ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές που σχετίζονται με τα ναρκωτικά και τη δηλητηρίαση από κατάχρηση ναρκωτικών (74% άνδρες). Όσον αφορά την ηλικία τα επίπεδα ήταν υψηλότερα για τους νέους 25 και 34 ετών (εκτός από αυτά κάτω των 16 ετών). Οι εισαγωγές για ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές που σχετίζονται με τα ναρκωτικά είναι πολύ ασυνήθιστες σε άτομα ηλικίας κάτω των 16 ετών και άνω των 64 ετών.

Παρακάτω παρουσιάζεται ένας συνοπτικός πίνακας με το σύνολο των νοσηλειών, το μέσο όρο των νοσηλειών ανά έτος, το λόγο των νοσηλειών μεταξύ των δύο φύλων και το μέσο όρο των ημερών νοσηλείας ανά φύλο και ανά έτος για κάθε μία από τις υπό μελέτη ψυχικές διαταραχές.

Πίνακας 12. Εισαγωγές στο νοσοκομείο ανά ασθένεια

| | Σύνολο νοσηλειών | Μέσος όρος νοσηλειών ανά έτος | Λόγος Άρρεν: Θήλυ | Μέσος όρος ημερών νοσηλειών ανά φύλο | |
|---|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---|-------------|
| | | | | Άρρεν | Θήλυ |
| Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις | 219046 | 15646 | 1.7:1 | 296.9 | 341.0 |
| Συναισθηματικές ψυχώσεις | 99234 | 7088 | 1:1.4 | 45.1 | 41.0 |
| Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις | 37279 | 2663 | 1:1.7 | 64.8 | 82.5 |
| Σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης | 24570 | 1755 | 7.5:1 | 28.7 | 25.1 |
| Φαρμακευτική εξάρτηση | 23454 | 1675 | 6.2:1 | 36.3 | 19.2 |

Συσχετίσεις σταθμισμένου δείκτη με το φύλο και την ηλικία PHR με κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες

Μελετήθηκε η συσχέτιση των ψυχικών διαταραχών με ασθένειες του νευρικού συστήματος, καθώς και με τα σύνδρομα εξάρτησης από το αλκοόλ και τα φάρμακα. Τα δεδομένα από τους 51 νομούς στην Ελλάδα δείχνουν ότι, σε αντίθεση με την εξάρτηση από τα φάρμακα, οι τιμές του σταθμισμένου με την ηλικία και το φύλο δείκτη PHR των ψυχικών διαταραχών δείχνουν μεγάλη θετική συσχέτιση με το σύνδρομο εξάρτησης από το αλκοόλ ($p < 0,001$, $R \approx 0,5$, Πίνακας 13). Από τις ψυχικές διαταραχές, οι τιμές του σταθμισμένου με την ηλικία και το φύλο δείκτη PHR των γεροντικών και προγεροντικών οργανικών ψυχωτικών καταστάσεων και των συναισθηματικών ψυχώσεων συσχετίζονται θετικά με τις τιμές των ασθενειών του νευρικού συστήματος (Πίνακας 13).

Πίνακας 13. Συσχέτιση (Pearson's correlation coefficient) μεταξύ του σταθμισμένου με την ηλικία και το φύλο αναλογικού δείκτη νοσηλείων (PHR) των ψυχικών διαταραχών και των ασθενειών του νευρικού συστήματος.

| | Σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης | Φαρμακευτική ή εξάρτηση | Νοσήματα του νευρικού συστήματος |
|--|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Νοσήματα του νευρικού συστήματος | 0.316 | 0.906 | - |
| Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις | <0.001 R=0.492 | 0.062 R=0.260 | 0.859 |
| Συναισθηματικές ψυχώσεις | <0.001 R=0.534 | 0.129 | 0.043 R=0.282 |
| Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις | <0.001 R=0.543 | 0.266 | 0.019 R=0.323 |
| Σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης | - | 0.078 | 0.316 |
| Φαρμακευτική εξάρτηση | 0.078 R=0.247 | - | 0.906 |

Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σταθμισμένου με την ηλικία και το φύλο δείκτη PHR του συνδρόμου εξάρτησης από το αλκοόλ και των ψυχικών διαταραχών δεν αποτελεί απροσδόκητο εύρημα. Τα ποσοστά συννοσηρότητας της διαταραχής χρήσης αλκοόλ μεταξύ ασθενών με συναισθηματικές ψυχώσεις (διπολική διαταραχή και μείζονος κατάθλιψης) κυμαίνονται από 30% έως 60% (33–35). Η

συννοσηρότητα μεταξύ της διαταραχής χρήσης αλκοόλ στη διπολική διαταραχή ήταν γνωστό ότι σχετίζεται με μια προηγούμενη εμφάνιση συμπτωμάτων διάθεσης (33) και με περισσότερες νοσηλείες (35). Ομοίως, ο επιπολασμός της διαταραχής χρήσης αλκοόλ μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια εκτιμάται ότι είναι 24,3% (36). Τέλος, οι διαταραχές χρήσης αλκοόλ φαίνεται να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση όλων των τύπων άνοιας, κυρίως άνοιας πρώιμης έναρξης (λόγος κινδύνου για γυναίκες 3,34 (95% CI 3,28-3,41) και λόγος κινδύνου για άνδρες 3,36 (3,31-3) 3.41)) (37). Περίπου το 38,9% των περιπτώσεων άνοιας πρώιμης έναρξης σχετίζονται με το αλκοόλ (37).

Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η συσχέτιση των τιμών PHR σταθμισμένων με το φύλο και την ηλικία των ψυχικών διαταραχών και του επιπέδου εκπαίδευσης (Πίνακας 13), του επαγγέλματος (Πίνακας 14) και της οικογενειακής κατάστασης.

Πίνακας 14. Συσχέτιση ψυχικών διαταραχών με επίπεδο εκπαίδευσης

| | Β'βάθμια εκπ/ση | Β'βάθμια εκπ/ση | Απόφοιτος γυμνασίου | Απόφοιτος δημοτικού | Απουσία εκπ/σης |
|---|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις | 0.525 | 0.010 R= -0.356 | 0.007 R= -0.370 | 0.212 | 0.002 R= 0.423 |
| Συναισθηματικές ψυχώσεις | 0.283 | 0.503 | 0.040 R= -0.286 | 0.386 | 0.212 |
| Γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις | 0.965 | 0.194 | 0.162 | 0.845 | 0.370 |
| Σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης | 0.514 | 0.026 R= -0.308 | 0.045 R= -0.279 | 0.482 | 0.015 R= 0.336 |
| Φαρμακευτική εξάρτηση | 0.171 | 0.752 | 0.882 | 0.020 R= -0.323 | 0.450 |

Οι τιμές του σταθμισμένου με το φύλο και την ηλικία δείκτη PHR της σχιζοφρένειας και του συνδρόμου εξάρτησης από το αλκοόλ δείχνουν μια μέτρια θετική συσχέτιση με το ποσοστό των ατόμων σε κάθε νομό που δεν αποφοίτησαν από την πρωτοβάθμια εκπαίδευση και μια μικρή αρνητική συσχέτιση με το ποσοστό των ατόμων που αποφοίτησαν από τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Αντίθετα, οι τιμές του σταθμισμένου

με το φύλο και την ηλικία δείκτη PHR των συναισθηματικών ψυχώσεων δείχνουν μια μικρή αρνητική συσχέτιση με το ποσοστό των ατόμων που αποφοίτησαν από το γυμνάσιο και οι τιμές του σταθμισμένου με το φύλο και την ηλικία δείκτη PHR της εξάρτησης από τα ναρκωτικά/φάρμακα συσχετίζεται αρνητικά με το ποσοστό των ατόμων που αποφοίτησαν από την πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Τέλος, οι γεροντικές και προγεροντικές οργανικές ψυχωτικές καταστάσεις δεν δείχνουν συσχέτιση με το επίπεδο εκπαίδευσης (Πίνακας 14).

Πίνακας 15. Κατανομή επαγγελματικού τομέα ασθενούς ανά νόσο

| | Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις | Συναισθηματικές ψυχώσεις | Γεροντικές κ προγ/κές οργανικές ψυχωτικές κατ/σεις | Σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης | Φαρμακευτική εξάρτηση |
|---|----------------------------------|--------------------------|--|-------------------------------|-----------------------|
| Ένοπλες δυνάμεις | 0.1% | 0.4% | 0.0% | 0.0% | 0.9% |
| Ανώτερα διευθυντικά και διοικητικά στελέχη | 1.0% | 2.2% | 0.1% | 3.8% | 2.0% |
| Επαγγελματίες | 2.0% | 4.7% | 0.1% | 3.9% | 1.1% |
| Τεχνικοί και ασκούντες συναφή επαγγέλματα | 0.1% | 0.4% | 0.0% | 0.2% | 0.3% |
| Υπάλληλοι γραφείου | 3.8% | 7.9% | 0.1% | 8.0% | 4.3% |
| Απασχολούμενοι στην παροχή υπηρεσιών και πωλητές | 1.0% | 1.5% | 0.0% | 1.7% | 2.4% |
| Ειδικευμένοι γεωργοί, κτηνοτρόφοι, δασοκόμοι και αλιείς | 6.3% | 5.5% | 0.2% | 11.5% | 2.7% |
| Ειδικευμένοι τεχνίτες και ασκούντες συναφή επαγγέλματα | 1.2% | 1.4% | 0.0% | 3.9% | 5.5% |
| Χειριστές βιομηχανικών εγκαταστάσεων, μηχανημάτων και | 0.4% | 0.6% | 0.0% | 1.2% | 1.4% |

| | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| εξοπλισμού και συναρμολογητές | | | | | |
| Ανειδίκευτοι εργάτες, χειρωνακτες και μικροεπαγγελματίες | 1.9% | 2.8% | 0.1% | 5.2% | 3.5% |
| Συνταξιούχοι, Οικιακά, Μαθητές, Φοιτητές | 78.6% | 70.1% | 99.2% | 51.4% | 64.0% |
| Ανεργοι | 3.5% | 2.5% | 0.1% | 9.2% | 11.9% |

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 15 η πλειοψηφία των εισαγωγών εξαιτίας κάποιας ψυχικής ασθένειας οφείλεται σε ασθενείς που δεν εργάζονται (συνταξιούχοι, νοικοκυρές και μαθητές). Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον ότι το δεύτερο υψηλότερο ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια και άλλες ψυχώσεις (6.3%) και με σύνδρομο εξάρτησης από το αλκοόλ (11.5%) αφορά εξειδικευμένους εργαζόμενους στη γεωργία, τη δασοκομία και την αλιεία. Το δεύτερο συχνότερο επάγγελμα στους ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές είναι η εργασία ως υπάλληλοι γραφείου (7.9%), και η ανεργία στους ασθενείς με εξάρτηση από τα ναρκωτικά (11.9%). Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των ατόμων που νοσηλεύτηκαν με σύνδρομο εξάρτησης από το αλκοόλ και ήταν άνεργοι είναι σχετικά υψηλό (9.2%). Όσον αφορά το κατά κεφαλήν ΑΕΠ, βρέθηκε μόνο μια ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΑΕΠ και του σταθμισμένου με το φύλο και την ηλικία δείκτη PHR του συνδρόμου εξάρτησης από το αλκοόλ ($p = 0.042$, $R = -0.283$).

Το ότι η συντριπτική πλειοψηφία των εισαγωγών στο νοσοκομείο για κάθε ψυχική διαταραχή αντιστοιχούσε σε άτομα που δεν ήταν εργαζόμενοι, όπως συνταξιούχοι (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν σύνταξη αναπηρίας), νοικοκυρές, μαθητές και άνεργοι αποτελεί ένα αναμενόμενο εύρημα. Είναι γνωστό ότι η κακή ψυχική υγεία συσχετίζεται με την απουσία από το εργατικό δυναμικό (114) λόγω της χαμηλής παραγωγικότητας, της κακής επικοινωνίας με τους συναδέλφους, της χαμηλής σωματικής ικανότητας και της καθημερινής λειτουργίας. Μερικοί από τους ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε νοσοκομεία ασχολούνται με τη γεωργία, τα ζώα και την αλιεία. Αυτές οι δραστηριότητες είναι η τρίτη πιο συχνή απασχόληση στην Ελλάδα (11.2%) και πολύ συχνές σε περιοχές με υψηλές τιμές του σταθμισμένου με το φύλο και την ηλικία δείκτη PHR (115).

Πίνακας 16. Κατανομή οικογενειακής κατάστασης ασθενούς ανά νόσο

| | Σχιζοφρενικές και άλλες ψυχώσεις | Συναισθηματικές ψυχώσεις | Γεροντικές κ προγ/κές οργανικές ψυχωτικές κατ/σεις | Σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης | Φαρμακευτική εξάρτηση |
|---------------------|----------------------------------|--------------------------|--|-------------------------------|-----------------------|
| Χήρος/α | 6.4% | 6.4% | 44.3% | 2.5% | 0.6% |
| Έγγαμος | 28.3% | 53.6% | 46.6% | 56.3% | 16.9% |
| Άγαμος | 55.9% | 29.8% | 6.2% | 28.4% | 74.5% |
| Διαζευγμένος | 4.5% | 5.6% | 1.1% | 7.2% | 4.2% |
| Μη δηλ/ντες | 4.9% | 4.7% | 1.9% | 5.6% | 3.9% |

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 16, η πλειοψηφία των ατόμων που νοσηλεύτηκαν εξαιτίας κάποιας συναισθηματικής ψύχωσης (53.6%) ή γεροντικών και προγεροντικών οργανικών ψυχωτικών καταστάσεων (46.6%) ή αλκοολικού συνδρόμου (56.3%) ήταν παντρεμένοι, ενώ η πλειοψηφία των ατόμων που νοσηλεύτηκαν εξαιτίας σχιζοφρενικών και άλλων ψυχώσεων καθώς και της εξάρτησης από τα ναρκωτικά ήταν κυρίως άγαμοι (55,9% και 74,5% αντίστοιχα).

Οι άγαμοι ασθενείς αντιπροσώπευαν την πλειοψηφία των συνολικών εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω σχιζοφρένειας και άλλων ψυχώσεων, εξάρτησης από τα ναρκωτικά και μεγάλο μέρος των συνολικών εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω συναισθηματικών ψυχώσεων και συνδρόμου εξάρτησης από το αλκοόλ. Το να είναι κανείς ανύπαντρος, διαζευγμένος ή χήρος σχετίζεται με τη μοναξιά, καθώς και την έλλειψη συναισθηματικής και πρακτικής υποστήριξης στην καθημερινή ζωή (116). Ωστόσο, τα παντρεμένα άτομα αντιπροσώπευαν την πλειοψηφία των εισαγωγών λόγω συναισθηματικών ψυχώσεων και συνδρόμου εξάρτησης από το αλκοόλ. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με ένα εύρημα μιας άλλης μελέτης, όπου αποδείχθηκε ότι υπήρχε μεγαλύτερος αριθμός επεισοδίων σε παντρεμένους (41,8%) σε σύγκριση με μη παντρεμένους (20%) (117). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η συζυγική λειτουργία όταν ο ένας από τους δύο πάσχει από διπολική διαταραχή συχνά εξασθενεί (118). Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα με διπολική διαταραχή καταγράφουν χαμηλότερες βαθμολογίες σε κλίμακες συζυγικής προσαρμογής (119), έχουν περισσότερες εξωσυζυγικές σεξουαλικές εμπειρίες (120) και έχουν υψηλότερα ποσοστά διαζυγίου (121). Η υποστήριξη των συζύγων και της οικογένειας είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ψυχικής υγείας και για καλύτερα αποτελέσματα σε άτομα με ψυχικές διαταραχές (122–124), ωστόσο ένας κακός γάμος μπορεί να προκαλέσει περισσότερο άγχος.

4 Νοσήματα του νευρικού συστήματος

Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής (admission rate) πανελληνίως ισούται με 334.7 ανά 100000 άντρες και 380.8 ανά 100000 γυναίκες. Η μέση τιμή ημερών διαμονής στο νοσοκομείο είναι 8.2 ημέρες για τους άντρες και 5.4 για τις γυναίκες.

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 17. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στα «νοσήματα του νευρικού συστήματος»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Λάρισας | Αμφότερα | 1.26 | 1.12 | 1.36 | Μεσσηνίας | Αμφότερα | 1.13 | 1.25 | 1.05 |
| | Άρρεν | 1.18 | 1.04 | 1.27 | | Άρρεν | 1.20 | 1.30 | 1.13 |
| | Θήλυ | 1.34 | 1.19 | 1.43 | | Θήλυ | 1.07 | 1.21 | 0.98 |
| Έβρου | Αμφότερα | 1.26 | 1.30 | 1.22 | Λέσβου | Αμφότερα | 1.12 | 1.12 | 1.12 |
| | Άρρεν | 1.34 | 1.40 | 1.29 | | Άρρεν | 1.19 | 1.10 | 1.25 |
| | Θήλυ | 1.19 | 1.21 | 1.18 | | Θήλυ | 1.07 | 1.14 | 1.02 |
| Λευκάδας | Αμφότερα | 1.19 | 1.07 | 1.26 | Καρδίτσας | Αμφότερα | 1.12 | 0.84 | 1.29 |
| | Άρρεν | 1.27 | 1.02 | 1.45 | | Άρρεν | 1.05 | 0.81 | 1.21 |
| | Θήλυ | 1.11 | 1.13 | 1.09 | | Θήλυ | 1.18 | 0.87 | 1.36 |
| Ιωαννίνων | Αμφότερα | 1.14 | 1.05 | 1.21 | Καβάλας | Αμφότερα | 1.11 | 0.99 | 1.22 |
| | Άρρεν | 1.12 | 1.04 | 1.17 | | Άρρεν | 1.05 | 0.98 | 1.10 |
| | Θήλυ | 1.16 | 1.06 | 1.24 | | Θήλυ | 1.17 | 1.00 | 1.32 |
| Φωκίδας | Αμφότερα | 1.13 | 0.95 | 1.27 | Ευρυτανίας | Αμφότερα | 1.07 | 1.02 | 1.11 |
| | Άρρεν | 1.32 | 1.24 | 1.38 | | Άρρεν | 0.95 | 1.09 | 0.83 |
| | Θήλυ | 0.97 | 0.71 | 1.18 | | Θήλυ | 1.17 | 0.97 | 1.36 |

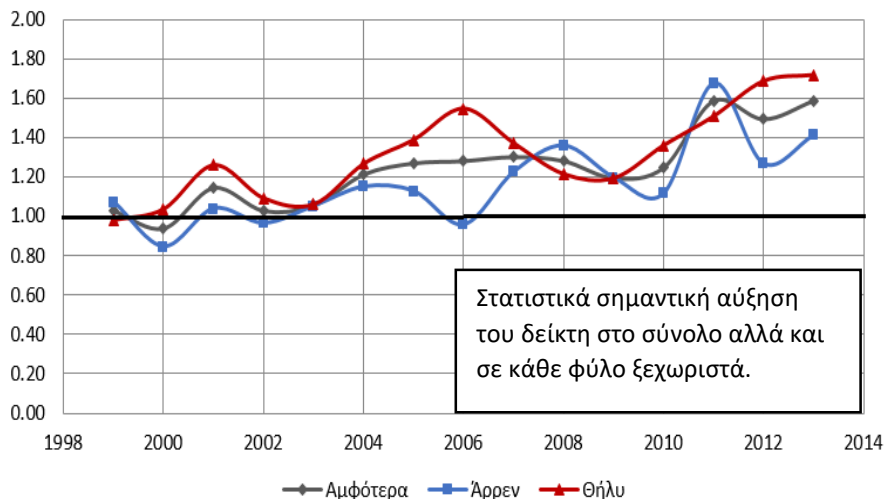
Από τον Πίνακα 17 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Λάρισας.

Πίνακας 18α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στα «νοσήματα του νευρικού συστήματος»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1.03 | 0.94 | 1.15 | 1.03 | 1.06 | 1.21 | 1.27 | 1.28 | 1.30 | 1.28 | 1.19 | 1.25 | 1.59 | 1.49 | 1.59 |
| Άρρεν | 1.07 | 0.84 | 1.04 | 0.96 | 1.05 | 1.15 | 1.13 | 0.96 | 1.22 | 1.36 | 1.20 | 1.11 | 1.68 | 1.27 | 1.41 |
| Θήλυ | 0.98 | 1.04 | 1.26 | 1.09 | 1.06 | 1.27 | 1.39 | 1.55 | 1.37 | 1.21 | 1.19 | 1.36 | 1.51 | 1.68 | 1.72 |

Πίνακας 18β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στις «νοσήματα του νευρικού συστήματος» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αμφότερα | 1.26 | 1.12 | 1.36 |
| Άρρεν | 1.18 | 1.04 | 1.27 |
| Θήλυ | 1.34 | 1.19 | 1.43 |

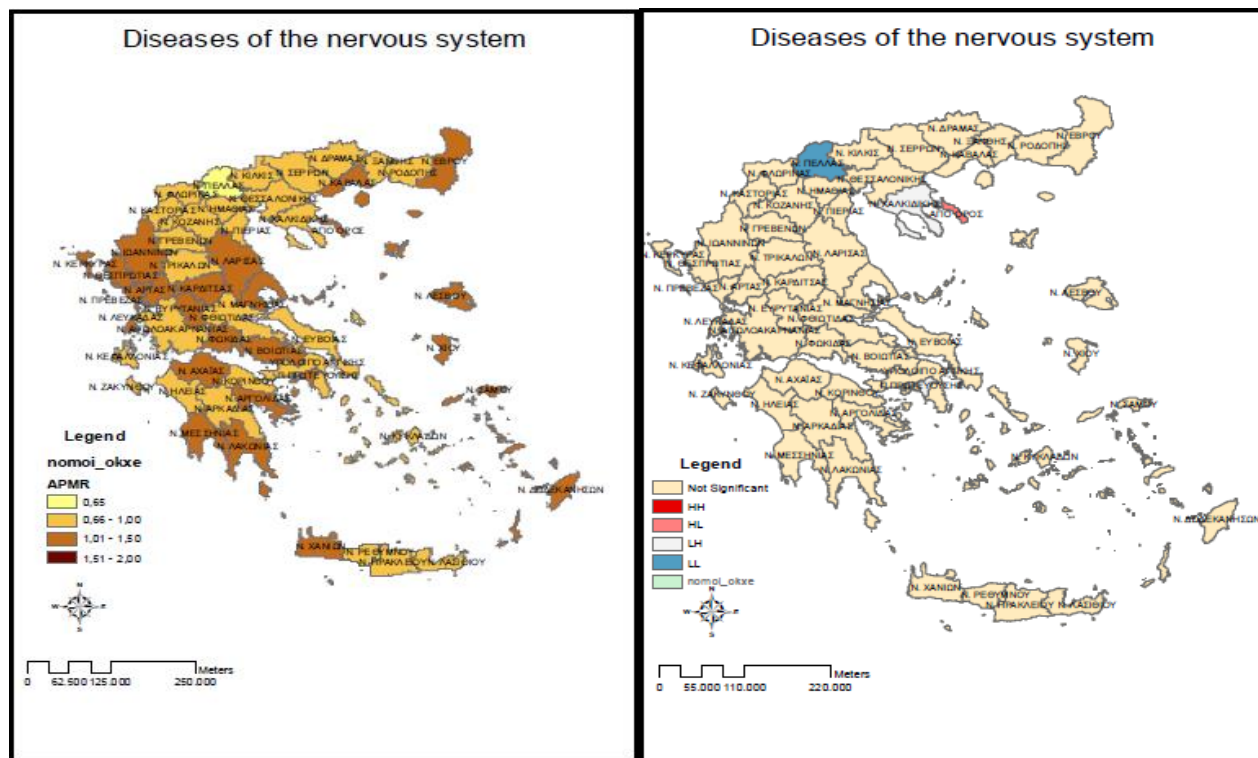


Γράφημα 7. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στα «νοσήματα του νευρικού συστήματος»

Παρατηρούμε ότι νοσήματα του νευρικού συστήματος παίρνουν επί των πλείστων τιμές μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον παρατηρούμε ότι η κόκκινη γραμμή βρίσκεται κατά κύριο λόγο πάνω από τη μπλε γραμμή που σημαίνει ότι περισσότερες νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν από γυναίκες ασθενείς στην Π.Ε. Λάρισας διαχρονικά. Από το δείκτη που αφορά το σύνολο των ετών πληροφορούμαστε ότι 18% περισσότερες νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν από άντρες και 34% περισσότερες νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν από γυναίκες στην Π.Ε. Λάρισας σε σύγκριση με τις νοσηλείες όλης της χώρας. Επίσης παρατηρούμε ότι οι τιμές με την πάροδο των χρόνων αυξάνονται και έχοντας χρησιμοποιήσει την μεθοδολογία των χρονοσειρών, αποδείξαμε ότι η αύξηση αυτή είναι στατιστικά σημαντική και για τα δύο φύλα ($p < 0.05$).

Παρακάτω παρουσιάζονται ο περιγραφικός χάρτης και ο χάρτης συστάδων των νοσηλειών. Από τον περιγραφικό χάρτη μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι οι Π.Ε. με μικρότερο συγκριτικά δείκτη βρίσκονται

στην Μακεδονία. Στον δεξιό χάρτη μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι δημιουργείται συστάδα χαμηλών τιμών στην Πέλλα, συστάδες χαμηλών τιμών γύρω από υψηλές στην Π.Ε. Χαλκιδικής και Αθηνών και συστάδα υψηλών τιμών γύρω από χαμηλές στο Άγιο Όρος.



Χάρτης 7. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων στα «νοσήματα του νευρικού συστήματος» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).

4.2 Μηνιγγίτιδα

Στην Ελλάδα αναφέρθηκαν συνολικά 17043 νοσηλείες εξαιτίας της μηνιγγίτιδας, εκ των οποίων 8146 (47.8%) νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν κατά το δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου, με ετήσιο μέσο όρο 1136. Οι ασθενείς ηλικίας έως 24 ετών αποτελούν την πλειοψηφία ($\approx 60.1\%$) αυτών των εισαγωγών στο νοσοκομείο και οι ασθενείς ηλικίας μεταξύ 25 και 44 ετών αντιπροσώπευουν το 18.1% (3086) των νοσηλειών. Οι νοσηλείες που πραγματοποιήθηκαν από άντρες ασθενείς ήταν 9965 (58,5%). Η αναλογία αντρών γυναικών ήταν 1.4:1. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής ήταν 11.0 / 100.000 άνδρες και 8.1 / 100.000 γυναίκες. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος ήταν 6 ημέρες για τους άντρες και 5.4 για τις γυναίκες.

Πίνακας 18. Μέσος ρυθμός εισαγωγής και μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα στα παιδιά και τους νέους ενήλικες

| Φύλο | Άρρεν | | Θήλυ | |
|-------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Μέσος ρυθμός εισαγωγής /100000 | μέσος αριθμός ημερών θεραπείας | Μέσος ρυθμός εισαγωγής /100000 | μέσος αριθμός ημερών θεραπείας |
| 0 | 1.1 | 1.8 | 0.7 | 1.6 |
| 1-4 | 1.5 | 1.5 | 0.9 | 1.0 |
| 5-14 | 3.1 | 2.1 | 1.8 | 1.3 |
| 15-24 | 1.7 | 2.0 | 1.1 | 1.5 |

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 19. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στην «μηνιγγίτιδα»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αχαΐας | Αμφότερα | 2.90 | 2.91 | 2.82 | Αιτωλοακαρνανίας | Αμφότερα | 1.58 | 1.34 | 1.85 |
| | Άρρεν | 3.22 | 3.25 | 3.11 | | Άρρεν | 1.66 | 1.40 | 1.96 |
| | Θήλυ | 2.47 | 2.45 | 2.43 | | Θήλυ | 1.48 | 1.27 | 1.70 |
| Κεφαλληνίας | Αμφότερα | 2.38 | 2.97 | 1.57 | Ηλείας | Αμφότερα | 1.55 | 1.31 | 1.83 |
| | Άρρεν | 2.11 | 2.81 | 1.17 | | Άρρεν | 1.33 | 1.30 | 1.36 |
| | Θήλυ | 2.73 | 3.17 | 2.10 | | Θήλυ | 1.84 | 1.32 | 2.46 |
| Λάρισας | Αμφότερα | 1.87 | 1.64 | 2.12 | Ιωαννίνων | Αμφότερα | 1.53 | 1.59 | 1.47 |
| | Άρρεν | 1.97 | 1.58 | 2.38 | | Άρρεν | 1.50 | 1.65 | 1.36 |
| | Θήλυ | 1.73 | 1.72 | 1.77 | | Θήλυ | 1.57 | 1.51 | 1.63 |
| Καρδίτσας | Αμφότερα | 1.72 | 1.57 | 1.90 | Ζακύνθου | Αμφότερα | 1.53 | 1.54 | 1.52 |
| | Άρρεν | 1.98 | 1.69 | 2.30 | | Άρρεν | 0.98 | 0.88 | 1.10 |
| | Θήλυ | 1.36 | 1.42 | 1.34 | | Θήλυ | 2.29 | 2.49 | 2.09 |
| Ηρακλείου | Αμφότερα | 1.71 | 1.51 | 1.93 | Άρτας | Αμφότερα | 1.52 | 1.10 | 1.92 |
| | Άρρεν | 2.00 | 1.82 | 2.20 | | Άρρεν | 1.28 | 0.99 | 1.54 |
| | Θήλυ | 1.33 | 1.12 | 1.55 | | Θήλυ | 1.86 | 1.25 | 2.44 |

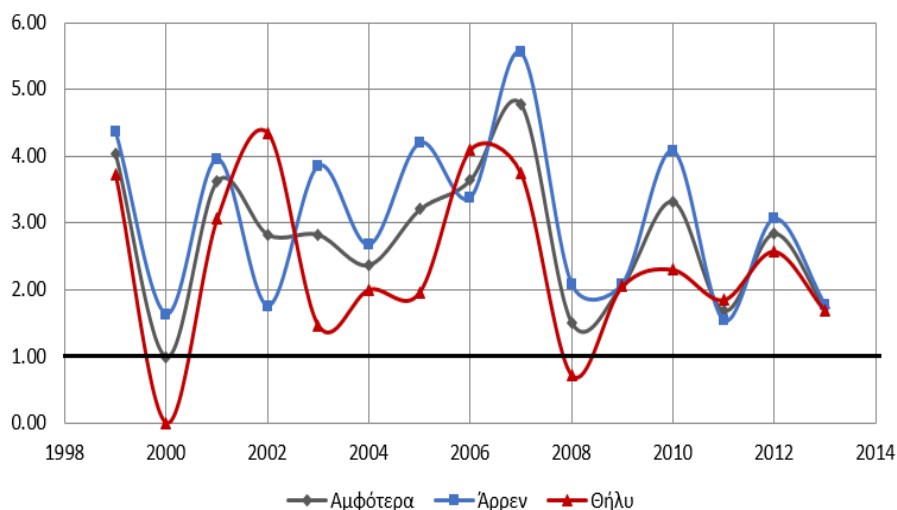
Από τον Πίνακα 19 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Αχαΐας.

Πίνακας 20α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Αχαΐας αναφερόμενος στην «μηνιγγίτιδα»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 4.03 | 0.99 | 3.62 | 2.83 | 2.82 | 2.37 | 3.20 | 3.64 | 4.78 | 1.50 | 2.06 | 3.32 | 1.68 | 2.84 | 1.72 |
| Άρρεν | 4.35 | 1.63 | 3.95 | 1.75 | 3.85 | 2.67 | 4.20 | 3.37 | 5.55 | 2.07 | 2.08 | 4.07 | 1.54 | 3.06 | 1.77 |
| Θήλυ | 3.71 | 0.00 | 3.06 | 4.35 | 1.46 | 2.00 | 1.96 | 4.10 | 3.74 | 0.72 | 2.05 | 2.29 | 1.84 | 2.57 | 1.68 |

Πίνακας 20β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Αχαΐας αναφερόμενος στις «μηνιγγίτιδα» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αμφότερα | 2.90 | 2.91 | 2.82 |
| Άρρεν | 3.22 | 3.25 | 3.11 |
| Θήλυ | 2.47 | 2.45 | 2.43 |

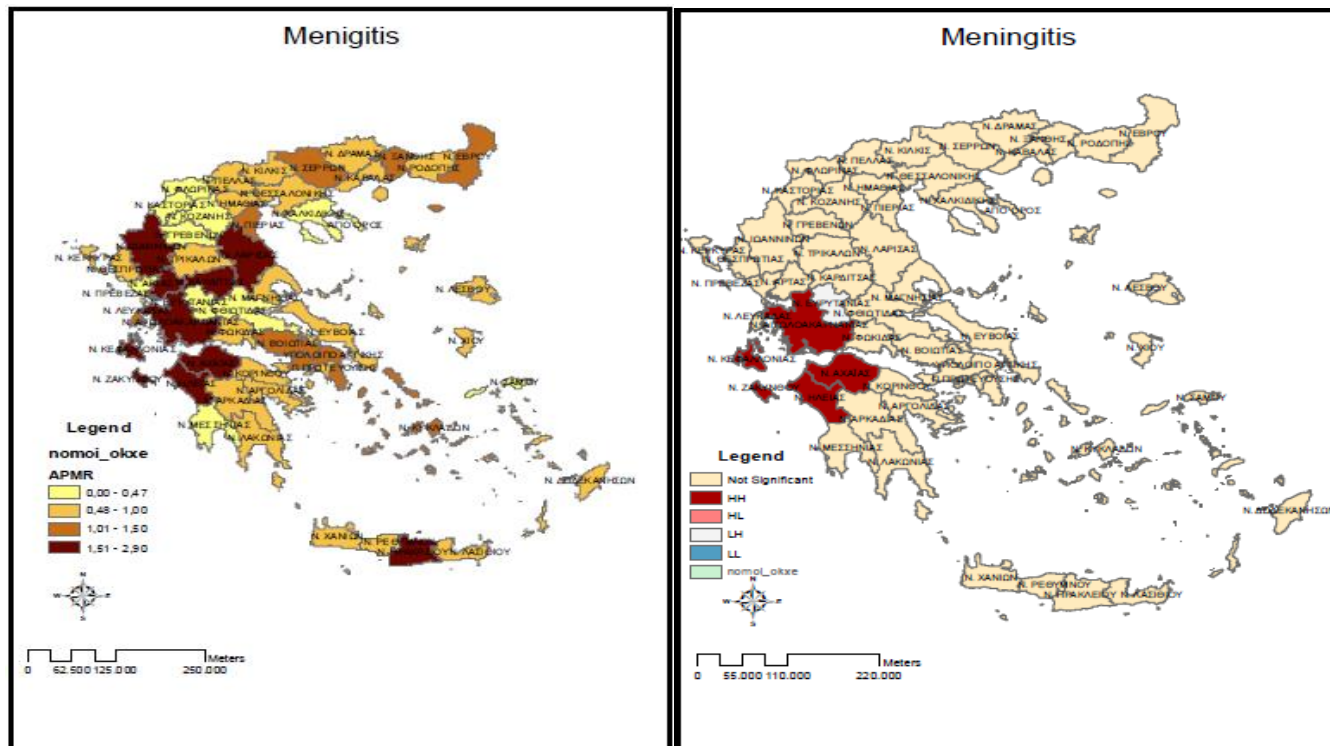


Γράφημα 8. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Αχαΐας αναφερόμενος στην «μηνιγγίτιδα»

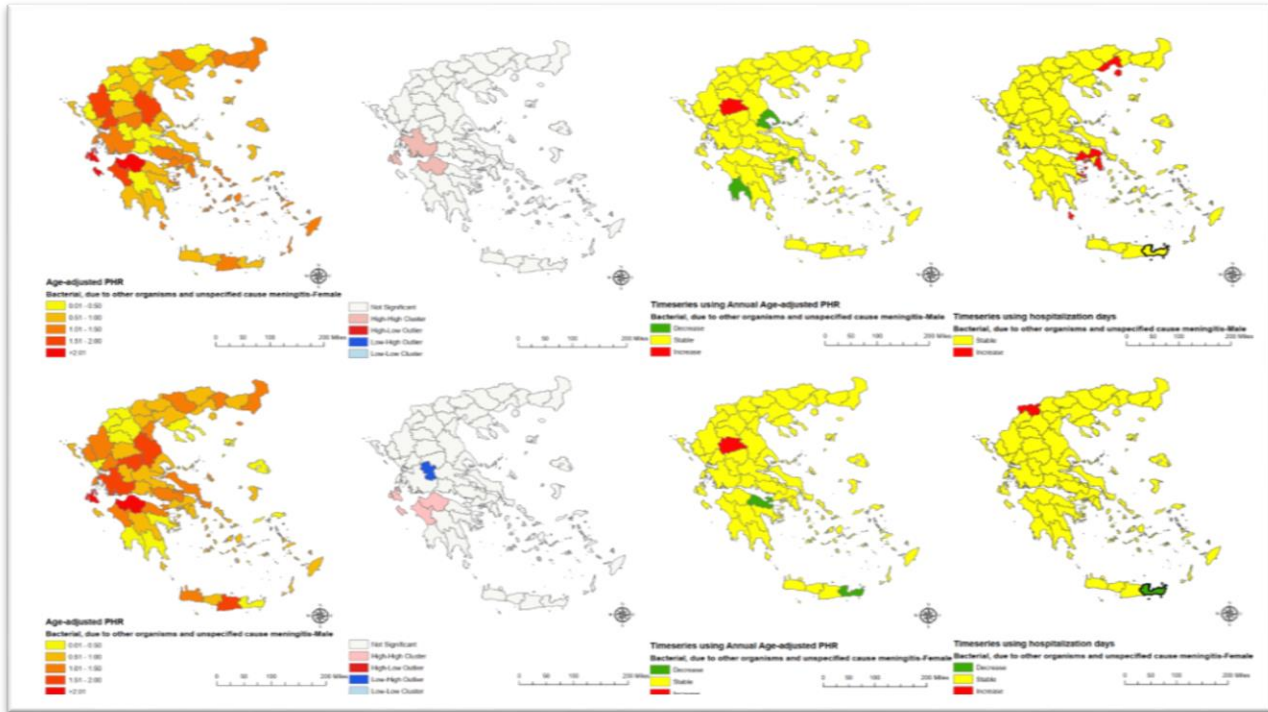
Παρατηρούμε ότι, όσον αφορά τις εισαγωγές των αντρών εξαιτίας της μηνιγγίτιδας στην Π.Ε. Αχαΐας, οι τιμές του δείκτη είναι μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Ενώ παρατηρούμε ότι οι τιμές του δείκτη στις γυναίκες έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις αλλά παραμένουν και αυτές επί το πλείστον μεγαλύτερες της μονάδας. Στους άντρες ο δείκτης στο σύνολο των ετών ισούται με 3.22. Δηλαδή, πάνω από τρεις φορές περισσότερες εισαγωγές από άντρες πραγματοποιήθηκαν εξαιτίας της μηνιγγίτιδας στην Π.Ε. Αχαΐας σε αυτά τα δεκαπέντε υπό μελέτη έτη, σε σύγκριση με το σύνολο των εισαγωγών μηνιγγίτιδας ολόκληρης της χώρας. Τέλος, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αυξητική ή πτωτική στατιστικά σημαντική τάση του δείκτη στο σύνολο ή σε κάποιο από τα δύο φύλα.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες και στις γυναίκες παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική και δυτική Ελλάδα (Χάρτης 8β-α πάνω και κάτω σειρά). Μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες ($I=0.0470$, $p=0.330$) και στις γυναίκες ($I=0.1011$, $p=0.083$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 8β-b πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες στη δυτική Ελλάδα (Χάρτης 8β-b πάνω σειρά) και συστάδες υψηλών τιμών και μία ακραία χαμηλή τιμή γύρω από υψηλές για τις γυναίκες επίσης στη δυτική Ελλάδα (Χάρτης 8β-b κάτω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για τους άνδρες ήταν οι νομοί Αιτωλοακαρνανίας, Αχαΐας και Κεφαλληνίας (Χάρτης 8β-

β πάνω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για γυναίκες ήταν οι νομοί Αχαΐας, Ηλείας, Λευκάδας και Κεφαλληνίας ενώ η ακραία χαμηλή τιμή γύρω από υψηλές ήταν ο νομός Καρπενησίου (Χάρτης 8β-β κάτω σειρά). Τέλος, μεταξύ των συστάδων υψηλών τιμών και στα δύο φύλα, κανένας από τους νομούς δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες τιμές του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 8β-ε πάνω και κάτω σειρά) και στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες μέσες ημέρες νοσηλείων (Χάρτης 8β-δ πάνω και κάτω σειρά).



Χάρτης 8α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων αναφερόμενος στην «μηνιγγίτιδα» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλείων (PHR).



Χάρτης 8β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με μηνιγγίτιδα στην Ελλάδα.

Όπως και στην Ελλάδα αντίστοιχη πτώση παρατηρήθηκε και στην Αγγλία. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτη παρατήρησης (125) που πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία, βρέθηκε μείωση των ποσοστών εισαγωγής στο νοσοκομείο για παιδική βακτηριακή μηνιγγίτιδα μετά την εισαγωγή εμβολίων κατά των *H influenzae*, *N meningitidis*, and *S pneumoniae*. Η ετήσια επίπτωση *H influenzae meningitidis* ανά 100000 παιδιά μειώθηκε από 6.72 εισαγωγές (95% CI 6.18–7.26) το 1992 σε 0.39 εισαγωγές (0.26–0.52) το 1994, μετά την εισαγωγή εμβολιασμού *H influenzae meningitidis* τύπου B. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των εισαγωγών στις αρχές της δεκαετίας του 2000, κορυφώνοντας σε 1.24 εισαγωγές ανά 100000 παιδιά (0.99–1.48) το 2003, η οποία μειώθηκε σε 0.28 ανά 100 000 παιδιά (0.17–0.39) έως το 2008 μετά την εισαγωγή ενισχυτικών προγραμμάτων (2003, 2006) για μικρά παιδιά. Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος αυξήθηκε κατά τη δεκαετία του 1990, φτάνοντας στο αποκορύφωμά της το 1999, με 34.54 εισαγωγές (33.30–35.78) ανά 100000 παιδιά. Οι εισαγωγές στο νοσοκομείο μειώθηκαν μετά την εισαγωγή του εμβολίου μηνιγγιτιδοκοκκικής οροομάδας C το 1999 και ήταν 12.40 εισαγωγές (11.68–13.12) ανά 100000 το 2011. Οι εισαγωγές για πνευμονιοκοκκική νόσο αυξήθηκαν από τη δεκαετία του 1990 φτάνοντας στο αποκορύφωμά τους το 2006 στις 4.45 εισαγωγές για μηνιγγίτιδα (95% CI 4.0–4.9) ανά 100000 παιδιά.

Μείωση των εισαγωγών σημειώθηκε μετά την εισαγωγή του συζευγμένου εμβολίου πνευμονιόκοκκου το 2006: τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο το 2011 ήταν 2.03 ανά 100 000 παιδιά για μηνιγγίτιδα.

4.3 Νόσος του Parkinson και άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στην Ελλάδα αναφέρθηκαν συνολικά 19853 νοσηλείες εξαιτίας της νόσου του Parkinson, εκ των οποίων 10465 (52.7%) νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν κατά το δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου, με ετήσιο μέσο όρο 1418. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 αποτελούν την πλειοψηφία ($\approx 79,3\%$) αυτών των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Οι νοσηλείες που πραγματοποιήθηκαν από άντρες ασθενείς ήταν 10802 (54.4%). Η αναλογία αντρών γυναικών ήταν 1.2: 1. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής ήταν 13.3 ανά 100000 άνδρες και 9.4 ανά 100.000 γυναίκες. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος ήταν 6.4 ημέρες για τους άντρες και 5.3 για τις γυναίκες.

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 20. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στη «νόσο του Parkinson»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Φλώρινας | Αμφότερα | 2.03 | 2.33 | 1.75 | Καρδίτσας | Αμφότερα | 1.57 | 1.24 | 1.81 |
| | Άρρεν | 2.21 | 2.96 | 1.49 | | Άρρεν | 1.38 | 1.21 | 1.51 |
| | Θήλυ | 1.82 | 1.53 | 2.05 | | Θήλυ | 1.80 | 1.27 | 2.16 |
| Λευκάδας | Αμφότερα | 1.89 | 1.87 | 1.90 | Έβρου | Αμφότερα | 1.53 | 2.05 | 1.09 |
| | Άρρεν | 1.71 | 1.11 | 2.25 | | Άρρεν | 1.50 | 1.98 | 1.07 |
| | Θήλυ | 2.12 | 2.82 | 1.46 | | Θήλυ | 1.57 | 2.14 | 1.11 |
| Χανίων | Αμφότερα | 1.85 | 2.34 | 1.39 | Τρικάλων | Αμφότερα | 1.49 | 1.51 | 1.49 |
| | Άρρεν | 1.48 | 2.02 | 0.99 | | Άρρεν | 1.28 | 1.55 | 1.11 |
| | Θήλυ | 2.34 | 2.75 | 1.93 | | Θήλυ | 1.74 | 1.45 | 1.95 |
| Λάρισας | Αμφότερα | 1.69 | 1.36 | 1.94 | Λέσβου | Αμφότερα | 1.44 | 1.62 | 1.29 |
| | Άρρεν | 1.51 | 1.15 | 1.80 | | Άρρεν | 1.30 | 1.36 | 1.25 |
| | Θήλυ | 1.91 | 1.62 | 2.12 | | Θήλυ | 1.59 | 1.92 | 1.33 |
| Σάμου | Αμφότερα | 1.62 | 1.26 | 2.02 | Δωδεκανήσου | Αμφότερα | 1.44 | 1.40 | 1.48 |
| | Άρρεν | 1.35 | 0.90 | 1.86 | | Άρρεν | 1.57 | 1.61 | 1.55 |
| | Θήλυ | 1.92 | 1.66 | 2.19 | | Θήλυ | 1.26 | 1.12 | 1.38 |
| Μαγνησίας | Αμφότερα | 1.60 | 1.40 | 1.77 | Αιτολοακαρνανίας | Αμφότερα | 1.26 | 1.33 | 1.17 |
| | Άρρεν | 1.19 | 0.85 | 1.47 | | Άρρεν | 1.38 | 1.46 | 1.29 |
| | Θήλυ | 2.04 | 2.00 | 2.08 | | Θήλυ | 1.12 | 1.20 | 1.03 |

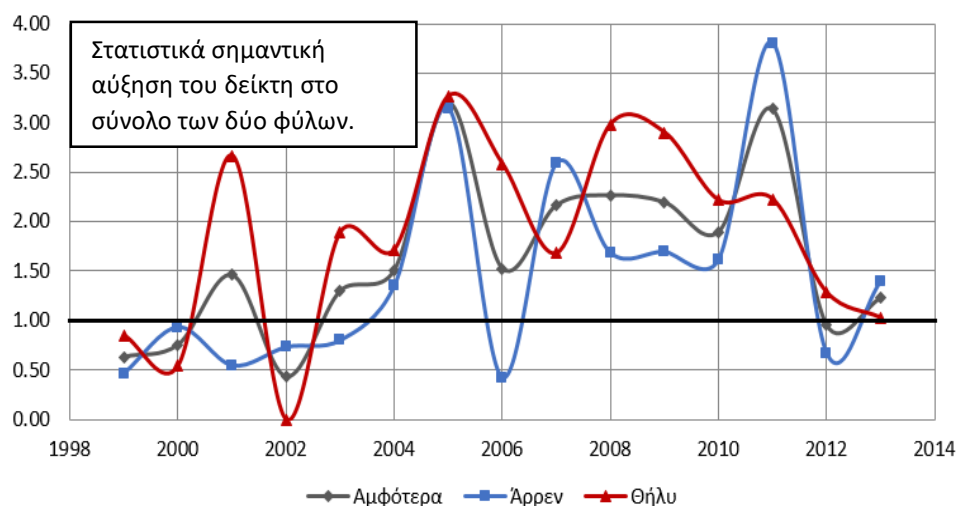
Από τον Πίνακα 20 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Φλώρινας όμως σε αυτό το σημείο θα παρουσιαστεί λεπτομερώς η πορεία του δείκτη για την Π.Ε. Λάρισας διότι ο συνολικός δείκτης για τις Π.Ε. Φλώρινας, Λευκάδος και Χανίων είναι μεγαλύτεροι αλλά παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις και ακραίες τιμές.

Πίνακας 21α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στην «νόσο του Parkinson»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 0.63 | 0.76 | 1.46 | 0.43 | 1.30 | 1.51 | 3.20 | 1.52 | 2.17 | 2.27 | 2.20 | 1.90 | 3.14 | 0.95 | 1.23 |
| Άρρεν | 0.47 | 0.93 | 0.55 | 0.73 | 0.80 | 1.35 | 3.14 | 0.42 | 2.59 | 1.68 | 1.69 | 1.61 | 3.80 | 0.67 | 1.39 |
| Θήλυ | 0.85 | 0.55 | 2.66 | 0.00 | 1.89 | 1.72 | 3.27 | 2.58 | 1.68 | 2.98 | 2.90 | 2.22 | 2.23 | 1.29 | 1.03 |

Πίνακας 21β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στη «νόσο του Parkinson» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αμφότερα | 1.69 | 1.36 | 1.94 |
| Άρρεν | 1.51 | 1.15 | 1.80 |
| Θήλυ | 1.91 | 1.62 | 2.12 |

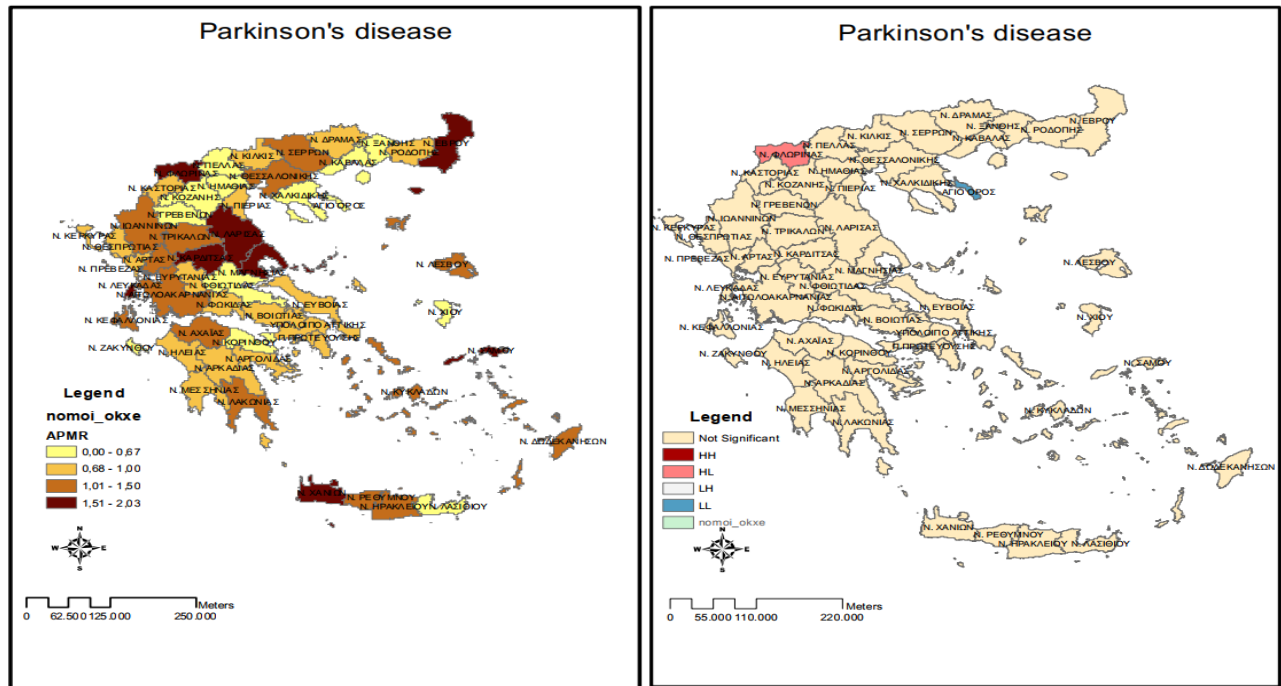


Γράφημα 9. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στη «νόσο του Parkinson»

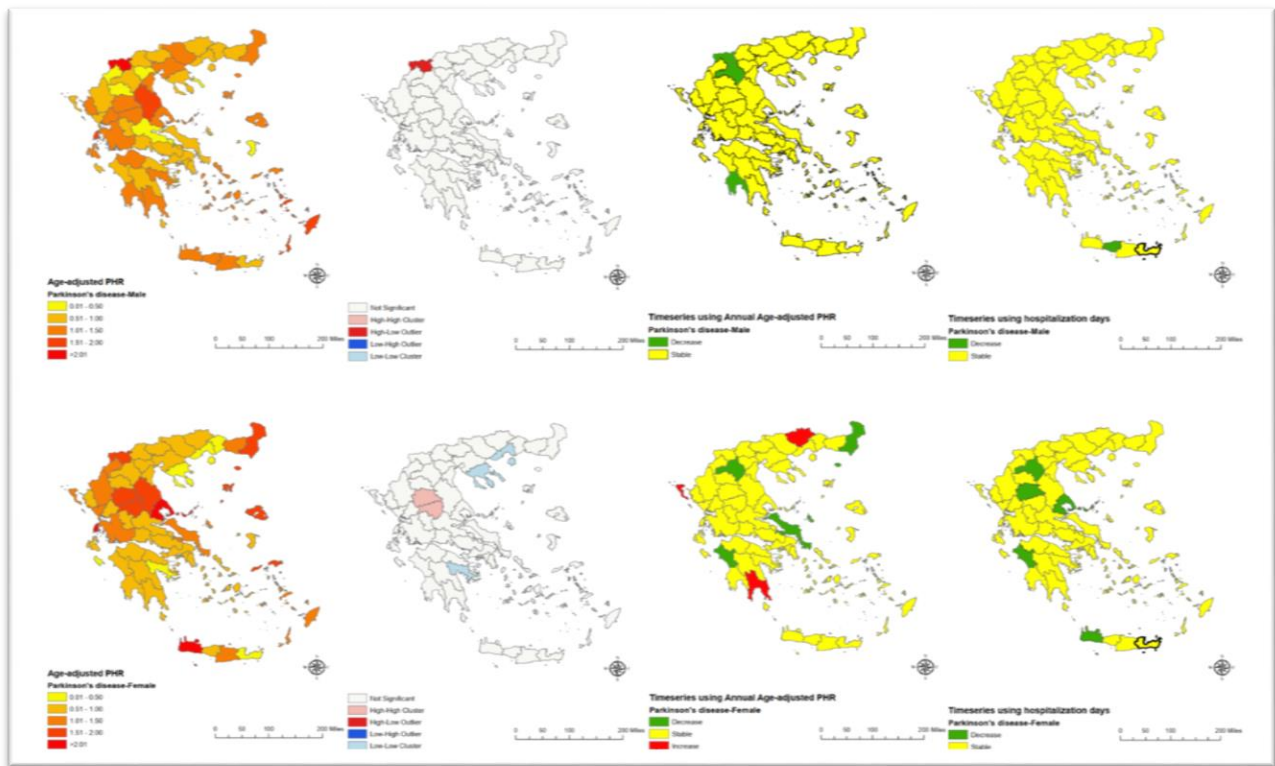
Παρατηρούμε ότι ο δείκτης για τη νόσο του Parkinson παίρνει επί των πλείστων τιμές μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Από το γράφημα δεν φαίνονται να διαφέρουν τα δύο φύλα μεταξύ τους. Στο σύνολο των δύο φύλων ο δείκτης στο σύνολο των ετών ισούται με 1.69. Δηλαδή, 69% περισσότερες εισαγωγές εξαιτίας της νόσου του Parkinson πραγματοποιήθηκαν στην Π.Ε. Λάρισας μέσα σε αυτά τα δεκαπέντε υπό μελέτη έτη, σε σύγκριση με το σύνολο των εισαγωγών εξαιτίας της νόσου του

Parkinson ολόκληρης της χώρας. Επίσης παρατηρούμε ότι οι τιμές με την πάροδο των χρόνων αυξάνονται και έχοντας χρησιμοποιήσει την μεθοδολογία των χρονοσειρών, αποδείξαμε ότι η αύξηση αυτή είναι στατιστικά σημαντική για το σύνολο των δύο φύλων και όχι για κάθε φύλο ξεχωριστά ($p < 0.05$).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική και ανατολική Ελλάδα (Χάρτης 9β-α κάτω σειρά) ενώ δεν σχηματίζεται κάποιο μοτίβο υψηλών-χαμηλών τιμών από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR για τους άντρες (Χάρτης 9β-α πάνω σειρά). Μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες ($I = -0.0547$, $p = 0.615$) και στις γυναίκες ($I = 0.0816$, $p = 0.153$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 9β-b πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανέχνευσε μια συστάδα ακραίας υψηλής τιμής γύρω από χαμηλές για τους άνδρες στην βόρεια Ελλάδα (Χάρτης 9β-b πάνω σειρά) και συστάδες υψηλών και χαμηλών τιμών για τις γυναίκες στην κεντρική και ανατολική Ελλάδα (Χάρτης 9β-b κάτω σειρά). Η συστάδα ακραίας υψηλής τιμής γύρω από χαμηλές για τους άνδρες ήταν ο νομός Φλώρινας (Χάρτης 9β-b πάνω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για γυναίκες ήταν οι νομοί Τρικάλων και Καρδίτσας ενώ συστάδες χαμηλών τιμών ήταν οι νομοί Καβάλας, Χαλκιδικής και Αργολίδας (Χάρτης 9β-b κάτω σειρά). Ο νομός Φλώρινας που αποτελεί συστάδα ακραίας υψηλής τιμής γύρω από χαμηλές για τους άνδρες παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR την υπό μελέτη περίοδο χωρίς όμως η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας να αλλάζει στατιστικά σημαντικά (Χάρτης 9-c,d πάνω σειρά). Ο νομός Τρικάλων που αποτελεί συστάδα υψηλών τιμών για τις γυναίκες παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση μέσων ημερών νοσηλείας στην υπό μελέτη χρονική περίοδο (Χάρτης 9β-d πάνω και κάτω σειρά).



Χάρτης 9α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων αναφερόμενος στην «νόσο του Parkinson» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 9β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες

χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με νόσο του Parkinson στην Ελλάδα.

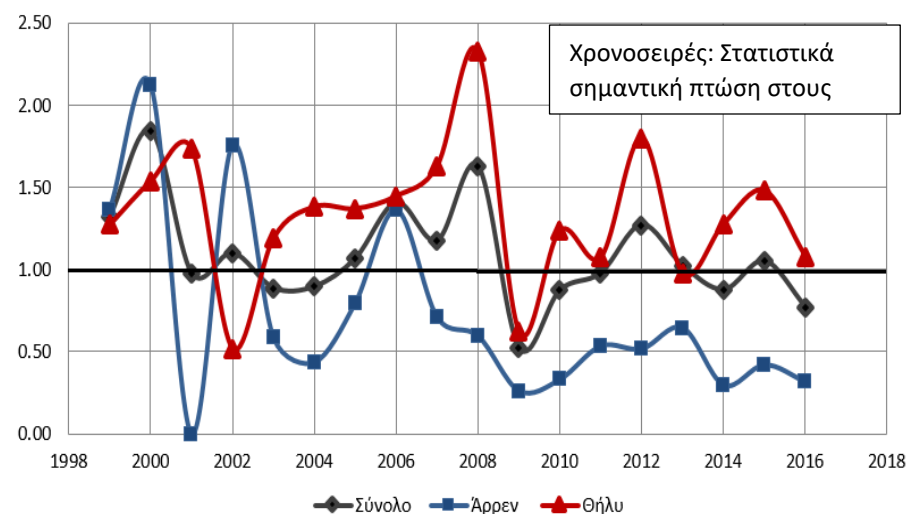
Σε αυτό το σημείο αξίζει να ειπωθεί ότι στην περιοχή της Π.Ε. Λάρισας παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα στις γυναίκες εξαιτίας της νόσου του Parkinson, χωρίς όμως το αποτέλεσμα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Παρακάτω παρουσιάζεται ο ετήσιος τυποποιημένος δείκτης θνησιμότητας (SMR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο.

Πίνακας 22α. Ετήσιος τυποποιημένος δείκτης θνησιμότητας (SMR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στην «νόσο του Parkinson»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Σύνολο | 1.32 | 1.84 | 0.98 | 1.10 | 0.89 | 0.90 | 1.07 | 1.41 | 1.17 | 1.63 | 0.52 | 0.87 | 0.98 | 1.27 | 1.02 | 0.88 | 1.05 | 0.77 |
| Άρρεν | 1.37 | 2.12 | 0.00 | 1.76 | 0.59 | 0.43 | 0.80 | 1.36 | 0.71 | 0.60 | 0.26 | 0.33 | 0.53 | 0.52 | 0.65 | 0.30 | 0.42 | 0.32 |
| Θήλυ | 1.27 | 1.54 | 1.73 | 0.52 | 1.19 | 1.38 | 1.37 | 1.45 | 1.63 | 2.33 | 0.62 | 1.24 | 1.07 | 1.80 | 0.98 | 1.28 | 1.48 | 1.08 |

Πίνακας 22β. Τυποποιημένος δείκτης θνησιμότητας (SMR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στην «νόσο του Parkinson» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| 1999-2016 | 1999-2007 | 2008-2016 | |
|-----------|-----------|-----------|--------|
| 1.03 | 1.22 | 0.97 | Σύνολο |
| 0.56 | 1.06 | 0.41 | Άρρεν |
| 1.32 | 1.38 | 1.29 | Θήλυ |



Γράφημα 10. Απεικόνιση του ετήσιου τυποποιημένου δείκτη θνησιμότητας (SMR) σταθμισμένου με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας αναφερόμενος στη «νόσο του Parkinson»

Παρατηρούμε ότι ο συνολικός δείκτης SMR σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο για τη νόσο του Parkinson παίρνει τιμές γύρω από τη μονάδα. Από το γράφημα όμως φαίνεται να διαφέρουν τα δύο φύλα μεταξύ τους. Παρατηρούμε ότι ο συνολικός δείκτης SMR σταθμισμένος με την ηλικία που αφορά τους θανάτους των γυναικών εξαιτίας της νόσου του Parkinson είναι 1.32 και οι ετήσιοι δείκτες γύρω και πάνω από τη μονάδα. Δηλαδή, 32% περισσότεροι θάνατοι εξαιτίας της νόσου του Parkinson πραγματοποιήθηκαν στην Π.Ε. Λάρισας μέσα σε αυτά τα δεκαοχτώ υπό μελέτη έτη, σε σύγκριση με το σύνολο των θανάτων ολόκληρης της χώρας.

Σύμφωνα με την έρευνα “Hospital-based study on emergency admission of patients with Parkinson's disease” (126) που διεξήχθη στην Ιαπωνία και που είχε σκοπό να μελετήσει τα χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο του Parkinson που εισήχθησαν επείγοντως στο νοσοκομείο, η πιο συνηθισμένη αιτία νοσηλείας ήταν η πνευμονία εισρόφησης (44.7%), ακολουθούμενη από το σύνδρομο υπερπυρεξίας παρκινσονισμού (15.8%), την εγκεφαλοαγγειακή νόσο (5.2%) και την αφυδάτωση (5.2%).

Σύμφωνα με την έρευνα “Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease” (127) που διεξήχθη στην Νότια Αυστραλία και που είχε σκοπό να μελετήσει τα χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο του Parkinson που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, το 39% των ασθενών εισήχθησαν εξαιτίας πτώσεων που οδήγησαν σε κάταγμα, πνευμονία, εγκεφαλοπάθεια ή άνοια και υπόταση με συγκοπή. Η δεύτερη πιο συχνή αιτία εισόδου (22%) ήταν οι καρδιακές και γαστρεντερικές παθήσεις.

Τα άτομα με Parkinson έχουν υψηλότερα ποσοστά εισαγωγής σε νοσοκομείο από το γενικό πληθυσμό και έχουν επίσης διπλάσιες πιθανότητες να παραμείνουν στο νοσοκομείο για περισσότερο από τρεις μήνες. Διαπιστώθηκε ότι οι άνθρωποι έγιναν δεκτοί για τέσσερις κύριους λόγους: πνευμονία (13,5%), κινητική κάμψη (9,4%), ουρολοίμωξη (9,2%) και κατάγματα ισχίου (4,3%).

Άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στην ενότητα αυτή περιλαμβάνονται η εγκεφαλική εκφύλιση που εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία, άλλα εκφυλιστικά νοσήματα του εγκεφάλου, άλλα εξωπυραμιδικά νοσήματα και διαταραχές με ανώμαλες κινήσεις, νωτιοπαρεγκεφαλιδικά νοσήματα, νοσήματα των κυττάρων των πρόσθιων κεράτων, άλλα νοσήματα του νωτιαίου μυελού (6).

Στην Ελλάδα αναφέρθηκαν συνολικά 86264 νοσηλείες εξαιτίας των «άλλων εκφυλιστικών και κληρονομικών διαταραχών του νευρικού συστήματος», εκ των οποίων 44692 (51.8%) νοσηλείες πραγματοποιήθηκαν κατά το δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου, με ετήσιο μέσο όρο 6162. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 αποτελούν την πλειοψηφία (≈41.4%) αυτών των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Οι νοσηλείες που πραγματοποιήθηκαν από άντρες ασθενείς ήταν 41927 (48.6%). Η αναλογία αντρών γυναικών ήταν 1:0.9. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής ήταν 46.1 ανά 100000 άνδρες και 41.9 ανά 100000 γυναίκες. Ο μέσος αριθμός ημερών θεραπείας ανά έτος ήταν 10.6 για τους άντρες και 7.4 για τις γυναίκες.

Οι εννέα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 23. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Βοιωτίας | Αμφότερα | 1.66 | 1.67 | 1.66 | Πρωτεύουσα | Αμφότερα | 1.26 | 1.38 | 1.18 |
| | Άρρεν | 1.95 | 1.87 | 2.01 | | Άρρεν | 1.22 | 1.33 | 1.14 |
| | Θήλυ | 1.41 | 1.48 | 1.34 | | Θήλυ | 1.30 | 1.43 | 1.21 |
| Μεσσηνίας | Αμφότερα | 1.63 | 1.88 | 1.43 | Υπόλοιπο Αττικής | Αμφότερα | 1.24 | 1.40 | 1.14 |
| | Άρρεν | 1.60 | 1.90 | 1.37 | | Άρρεν | 1.32 | 1.52 | 1.18 |
| | Θήλυ | 1.67 | 1.87 | 1.50 | | Θήλυ | 1.18 | 1.29 | 1.11 |
| Μαγνησίας | Αμφότερα | 1.56 | 1.24 | 1.83 | Λάρισας | Αμφότερα | 1.23 | 1.07 | 1.35 |
| | Άρρεν | 1.45 | 1.20 | 1.66 | | Άρρεν | 1.14 | 1.00 | 1.27 |
| | Θήλυ | 1.66 | 1.28 | 1.98 | | Θήλυ | 1.30 | 1.15 | 1.43 |
| Σάμου | Αμφότερα | 1.55 | 1.80 | 1.18 | Ευρυτανίας | Αμφότερα | 1.21 | 0.77 | 1.63 |
| | Άρρεν | 1.41 | 1.56 | 1.17 | | Άρρεν | 1.53 | 1.37 | 1.67 |
| | Θήλυ | 1.66 | 2.00 | 1.18 | | Θήλυ | 0.90 | 0.23 | 1.59 |
| Λευκάδας | Αμφότερα | 1.40 | 0.82 | 1.91 | | | | | |
| | Άρρεν | 1.81 | 1.07 | 2.47 | | | | | |
| | Θήλυ | 0.99 | 0.57 | 1.37 | | | | | |

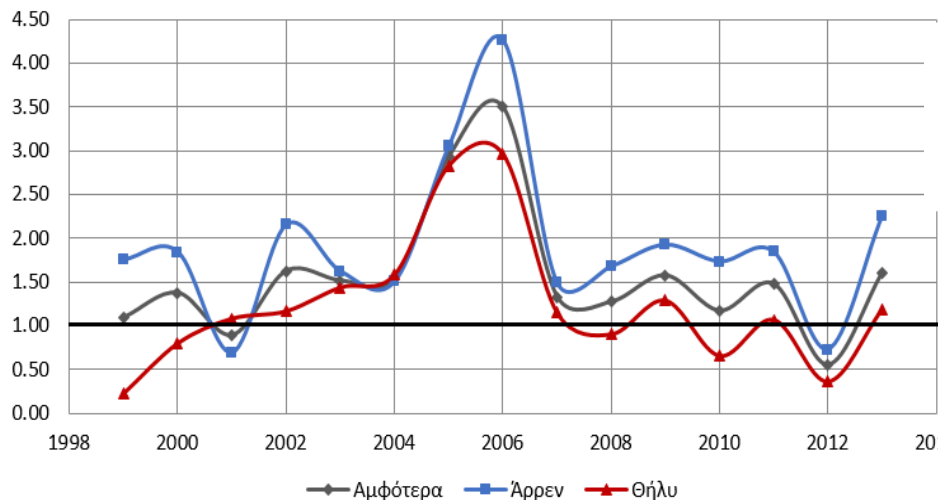
Από τον Πίνακα 23 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Βοιωτίας.

Πίνακας 24α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Βοιωτίας αναφερόμενος στις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1.09 | 1.37 | 0.89 | 1.62 | 1.51 | 1.55 | 2.93 | 3.50 | 1.33 | 1.27 | 1.57 | 1.17 | 1.48 | 0.55 | 1.60 |
| Άρρεν | 1.75 | 1.84 | 0.69 | 2.15 | 1.62 | 1.50 | 3.05 | 4.27 | 1.49 | 1.68 | 1.92 | 1.73 | 1.84 | 0.73 | 2.25 |
| Θήλυ | 0.23 | 0.80 | 1.08 | 1.17 | 1.44 | 1.58 | 2.82 | 2.96 | 1.15 | 0.90 | 1.29 | 0.66 | 1.07 | 0.36 | 1.19 |

Πίνακας 24β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Βοιωτίας αναφερόμενος στις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| Αμφότερα | 1.66 | 1.67 | 1.66 |
| Άρρεν | 1.95 | 1.87 | 2.01 |
| Θήλυ | 1.41 | 1.48 | 1.34 |



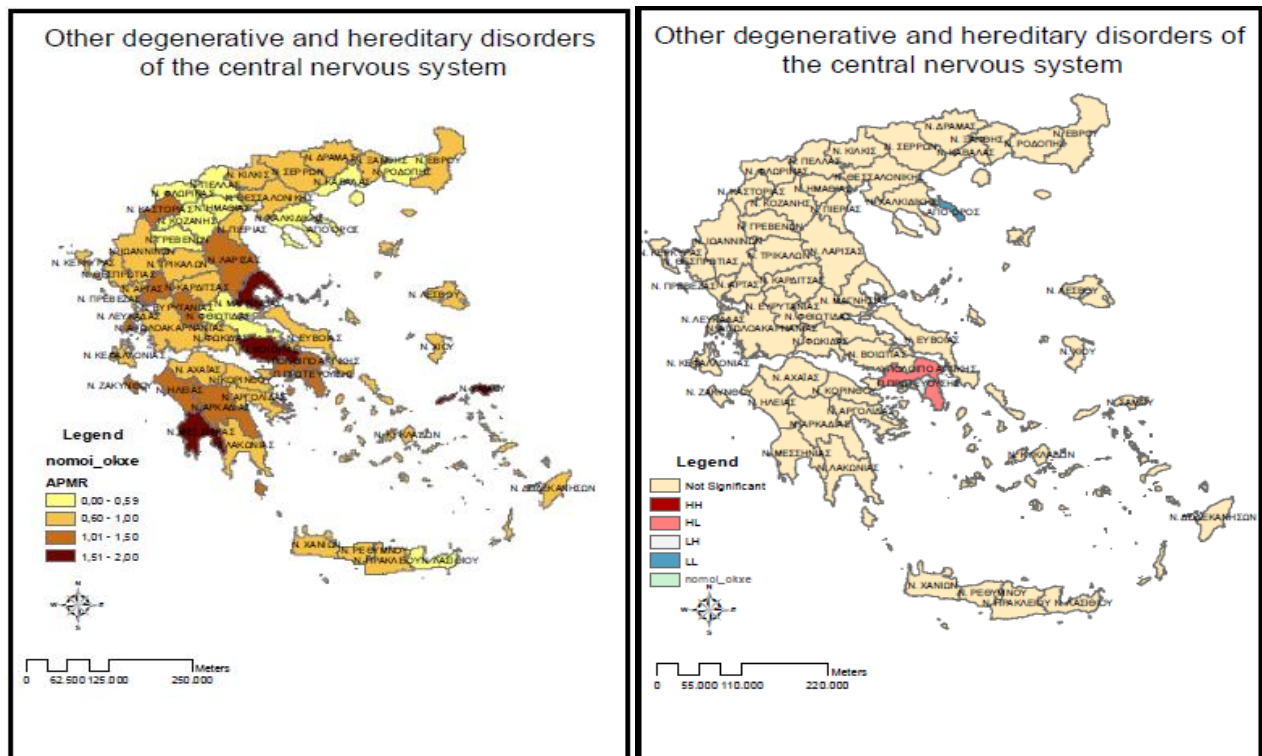
Γράφημα 11. Απεικόνιση του ετήσιου PHR σταθμισμένου με την ηλικία και το φύλο στην Π.Ε. Βοιωτίας αναφερόμενος στις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος»

Γράφημα 11. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Βοιωτίας αναφερόμενος στις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος»

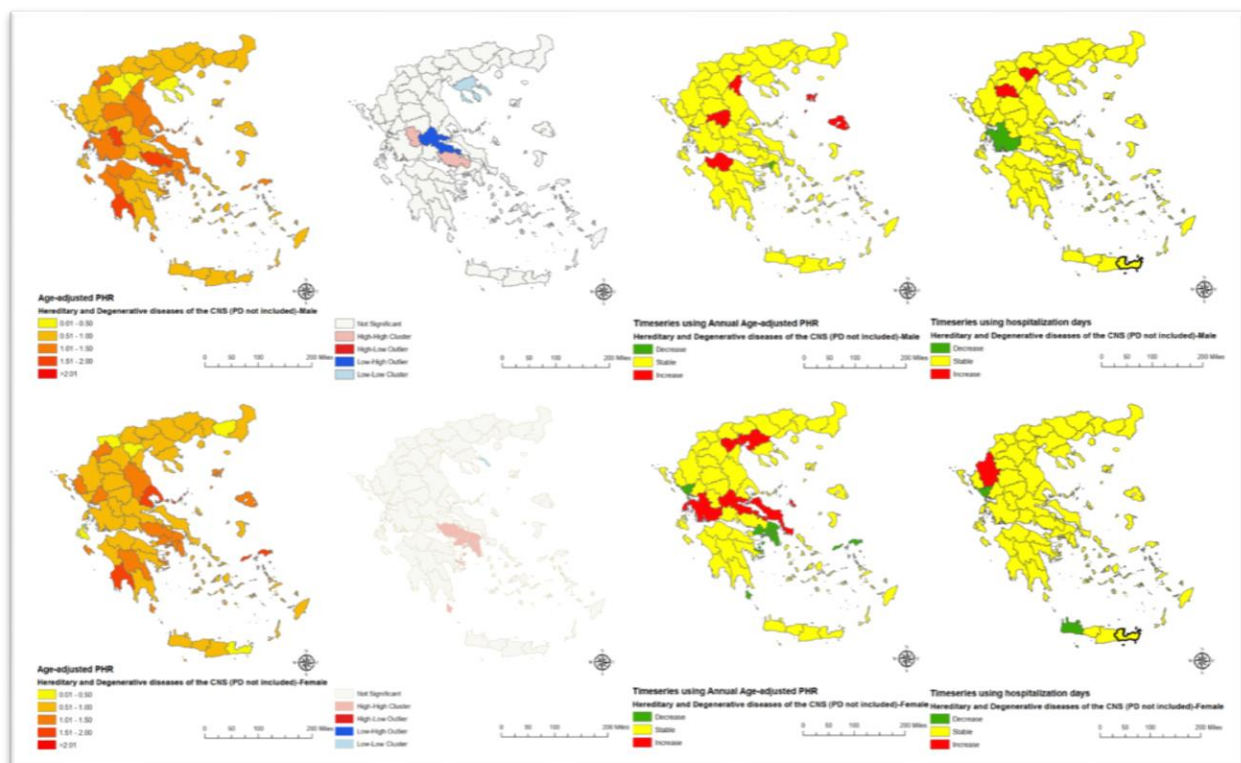
Παρατηρούμε ότι ο δείκτης για τις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος» αναφερόμενος στους άντρες παίρνει επί των πλείστων τιμές μεγαλύτερες της μονάδας και στατιστικά σημαντικές. Επίσης παρατηρούμε από το γράφημα ότι μπορεί οι καμπύλες των δύο φύλων να ακολουθούν παράλληλη πορεία, παρ'όλα αυτά οι ετήσιοι δείκτες για τις νοσηλείες των γυναικών κυμαίνονται γύρω από τη μονάδα. Ο δείκτης για το σύνολο των ετών στους άντρες είναι 1.95 και στις γυναίκες 1.41. Τέλος, δεν παρατηρείται αύξηση ή μείωση στις τιμές του δείκτη με την πάροδο των χρόνων.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άντρες παρουσίασε υψηλότερες τιμές στην κεντρική και νότια Ελλάδα (Χάρτης 10β-α πάνω σειρά) και ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες παρουσίασε

επίσης κάποιες υψηλές τιμές στην κεντρική και νότια Ελλάδα (Χάρτης 10β-a κάτω σειρά). Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες ($I=0.1505$, $p=0.015$) και μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες ($I=0.0581$, $p=0.269$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 10β-b πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε για τους άνδρες δύο συστάδες υψηλών τιμών, μια συστάδα ακραίας χαμηλής τιμής γύρω από υψηλές στην Στερεά Ελλάδα, μία συστάδα χαμηλών τιμών στην βόρεια Ελλάδα (Χάρτης 10β-b πάνω σειρά) και συστάδες υψηλών τιμών για τις γυναίκες στην κεντρική Ελλάδα (Χάρτης 10β-b κάτω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για τους άντρες είναι ο νομός Βοιωτίας και Καρπενησίου, η συστάδα ακραίας χαμηλής τιμής γύρω από υψηλές είναι ο νομός Φθιώτιδας και η συστάδα χαμηλών τιμών ο νομός Χαλκιδικής (Χάρτης 10β-b πάνω σειρά). Οι συστάδες υψηλών τιμών για γυναίκες ήταν η Αττική και ο νομός Βοιωτίας (Χάρτης 10β-b κάτω σειρά). Μεταξύ όλων των συστάδων που σχηματίστηκαν από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR, κανένας από τους νομούς δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες τιμές του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 10β-c πάνω σειρά) και στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες μέσες ημέρες νοσηλείων (Χάρτης 10β-d πάνω σειρά). Τέλος, από τις συστάδες υψηλών τιμών στις γυναίκες, ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση τιμών από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 10β-c κάτω σειρά).



Χάρτης 10α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων αναφερόμενος στις «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 10β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PIR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με «άλλες εκφυλιστικές και κληρονομικές διαταραχές του νευρικού συστήματος» στην Ελλάδα.

4.4 Κατά πλάκας σκλήρυνση

Εξαιτίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας καταγράφηκαν 51825 νοσηλείες, με ετήσιο μέσο όρο 3702. Τα παιδιά ηλικίας έως 14 ετών αποτελούν το 0.28% των συνολικών εισαγωγών στο νοσοκομείο. Στην ηλικιακή ομάδα 0-24, ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω αποτελούσαν περισσότερο από το 95% των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Στη δεύτερη υπό μελέτη περίοδο, πραγματοποιήθηκαν 40797 (78.7%) νοσηλείες εξαιτίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι γυναίκες ασθενείς πραγματοποίησαν συνολικά 33078 (63.8%) νοσηλείες και ο συνολικός PHR προσαρμοσμένος με το φύλο και την ηλικία ήταν υψηλότερος στις γυναίκες για κάθε νομό. Η αναλογία γυναικών προς άνδρες ήταν 1.8: 1. Ασθενείς ηλικίας μεταξύ 25 και 44 ετών πραγματοποίησαν 27885 (53,8%) νοσηλείες, ενώ ασθενείς 45 έως 64 ετών πραγματοποίησαν 18564 (35.8%) νοσηλείες. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής ήταν 20.1 ανά 100000 άνδρες και 37.4 ανά 100000 γυναίκες. Ο ετήσιος μέσος όρος ημερών νοσηλείας ήταν 14.1 ημέρες για τους άνδρες και 3.3 για τις γυναίκες.

Οι επτά Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 25. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στην «κατά πλάκας σκλήρυνση»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|-------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Έβρου | Αμφότερα | 1.72 | 2.23 | 1.61 |
| | Άρρεν | 1.66 | 2.59 | 1.50 |
| | Θήλυ | 1.74 | 2.01 | 1.66 |
| Λάρισας | Αμφότερα | 1.69 | 1.72 | 1.64 |
| | Άρρεν | 1.61 | 1.79 | 1.55 |
| | Θήλυ | 1.73 | 1.68 | 1.69 |
| Χίου | Αμφότερα | 1.63 | 1.55 | 1.65 |
| | Άρρεν | 1.77 | 2.32 | 1.66 |
| | Θήλυ | 1.55 | 1.12 | 1.65 |
| Τρικάλων | Αμφότερα | 1.30 | 1.85 | 1.15 |
| | Άρρεν | 0.90 | 1.18 | 0.82 |
| | Θήλυ | 1.58 | 2.38 | 1.36 |
| Αχαΐας | Αμφότερα | 1.29 | 0.78 | 1.46 |
| | Άρρεν | 1.60 | 1.07 | 1.77 |
| | Θήλυ | 1.13 | 0.61 | 1.30 |
| Δωδεκανήσου | Αμφότερα | 1.27 | 1.62 | 1.21 |
| | Άρρεν | 1.74 | 2.27 | 1.62 |
| | Θήλυ | 1.02 | 1.27 | 1.00 |
| Πρωτεύουσα | Αμφότερα | 1.23 | 1.09 | 1.23 |
| | Άρρεν | 1.27 | 0.97 | 1.30 |
| | Θήλυ | 1.22 | 1.16 | 1.20 |

Από τον Πίνακα 25 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Έβρου.

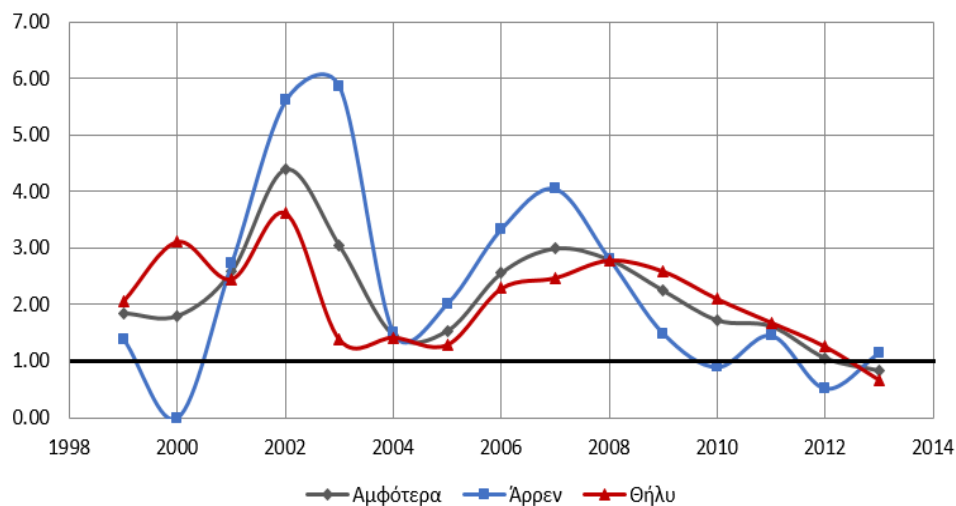
Πίνακας 26α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Έβρου στην «κατά πλάκας σκλήρυνση»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1.84 | 1.80 | 2.58 | 4.40 | 3.04 | 1.45 | 1.53 | 2.56 | 2.99 | 2.79 | 2.24 | 1.72 | 1.61 | 1.04 | 0.82 |
| Άρρεν | 1.39 | 0.00 | 2.73 | 5.61 | 5.85 | 1.50 | 2.02 | 3.34 | 4.04 | 2.81 | 1.49 | 0.90 | 1.45 | 0.52 | 1.15 |
| Θήλυ | 2.07 | 3.11 | 2.45 | 3.62 | 1.38 | 1.42 | 1.30 | 2.29 | 2.48 | 2.78 | 2.59 | 2.10 | 1.68 | 1.26 | 0.67 |

Πίνακας 26β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Έβρου αναφερόμενος στην «κατά πλάκας σκλήρυνση» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

| | 1999- 2013 | 1999- 2005 | 2006- 2013 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| Αμφότερα | 1.72 | 2.23 | 1.61 |
| Άρρεν | 1.66 | 2.59 | 1.50 |
| Θήλυ | 1.74 | 2.01 | 1.66 |

Πίνακας 26. Ετήσιος PHR με την ηλικία και το φύλο στην Π.Ε. Έβρου στην «κατά πλάκας σκλήρυνση»

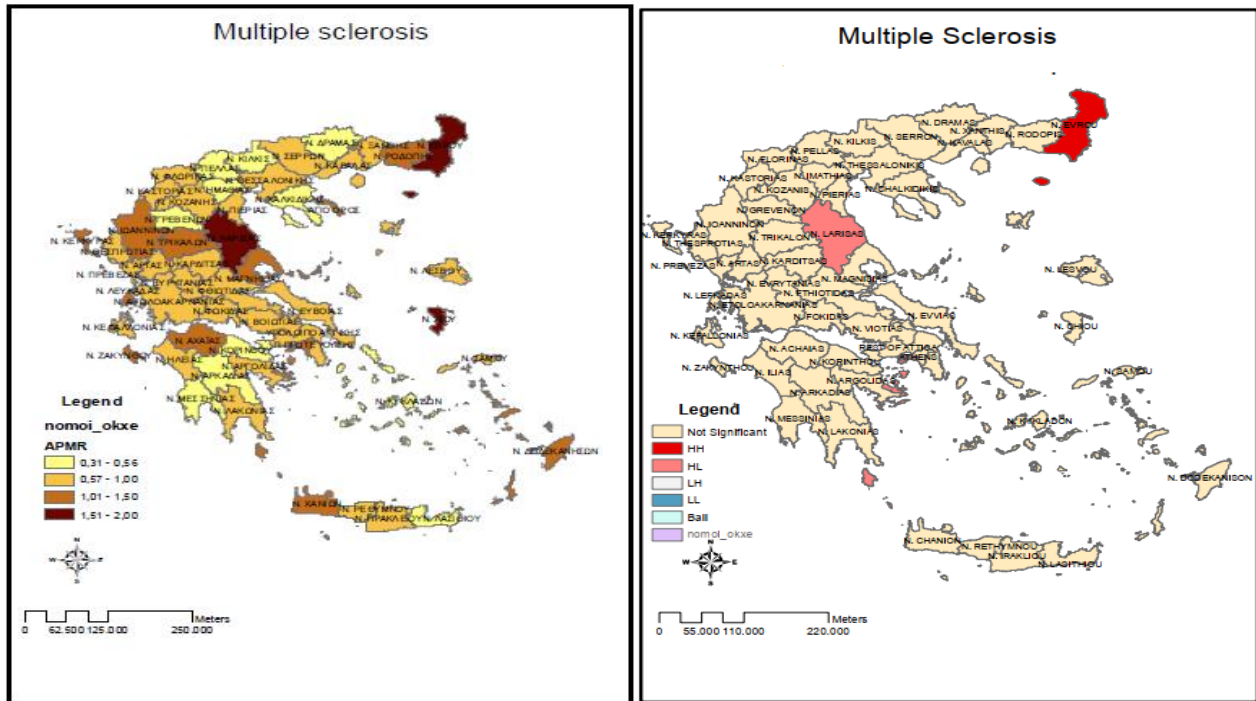


Γράφημα 12. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Έβρου αναφερόμενος στην «κατά πλάκας σκλήρυνση»

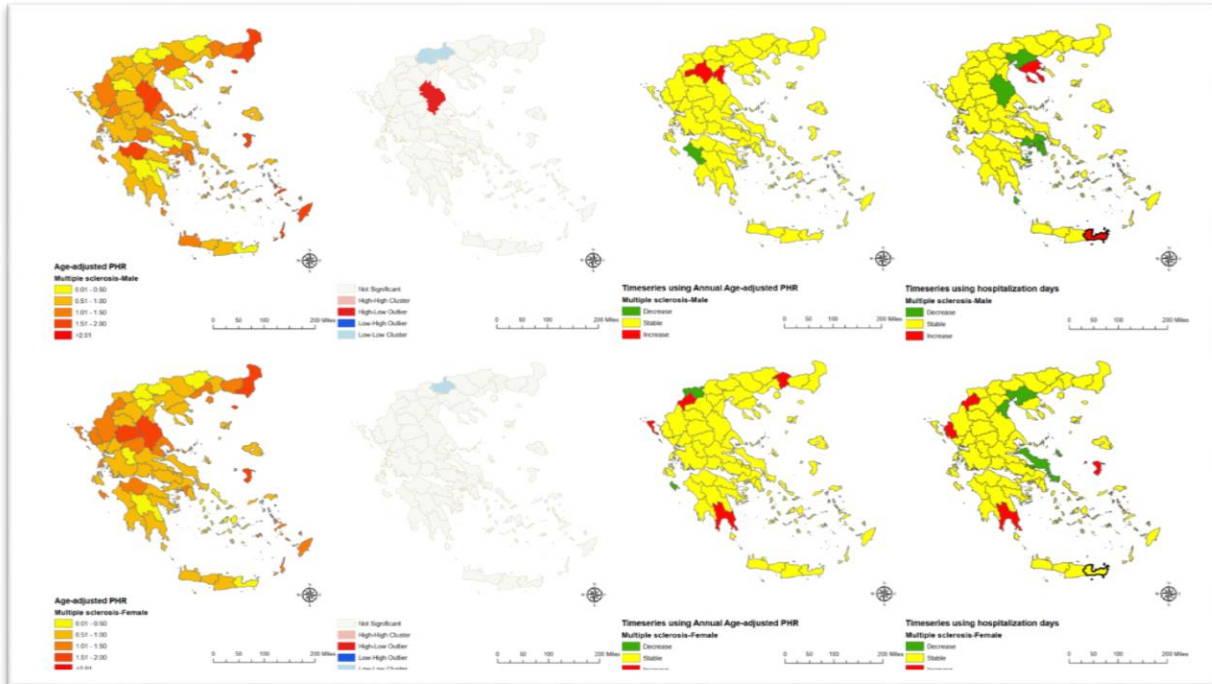
Παρατηρούμε ότι ο δείκτης για την σκλήρυνση κατά πλάκας παίρνει τιμές πάνω από τη μονάδα, με εξαίρεση το έτος 2013. Με το δείκτη για το σύνολο των ετών να ισούται με 1.72. Δηλαδή 72% περισσότερες εισαγωγές εξαιτίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας πραγματοποιήθηκαν στην Π.Ε. Έβρου μέσα σε αυτά τα δεκαπέντε υπό μελέτη έτη, σε σύγκριση με το σύνολο των εισαγωγών εξαιτίας της

σκλήρυνσης κατά πλάκα ολόκληρης της χώρας. Ο αντίστοιχος δείκτης για τους άντρες ισούται με 1.66 και για τις γυναίκες με 1.74 και είναι στατιστικά σημαντικοί. Τέλος, παρατηρούμε ότι οι τιμές δεν διαγράφουν αυξητική ούτε πτωτική πορεία με την πάροδο των ετών, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την ανάλυση των χρονοσειρών.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άντρες και στις γυναίκες δεν παρουσίασε κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο υψηλών-χαμηλών τιμών (Χάρτης 11β-α πάνω και κάτω σειρά). Μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες ($I=0.0620$, $p=0.251$) και μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες ($I=0.0002$, $p=0.782$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 11β-b πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε για τους άνδρες μια συστάδα ακραίας υψηλής τιμής και δύο συστάδες χαμηλών τιμών στη βόρεια Ελλάδα και για τις γυναίκες μία συστάδα χαμηλών τιμών στη βόρεια Ελλάδα. Η συστάδα ακραίας υψηλής τιμής για τους άντρες είναι ο νομός Λάρισας και οι συστάδες χαμηλών τιμών είναι οι νομοί Κιλκίς και Πέλλας (Χάρτης 11β-b πάνω σειρά). Η συστάδα χαμηλών τιμών για γυναίκες ήταν επίσης ο νομός Κιλκίς (Χάρτης 11β-b κάτω σειρά). Ο νομός Λάρισας που αποτελεί συστάδα ακραίας υψηλής τιμής για τους άντρες παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση των μέσων ημερών νοσηλείας στο νοσοκομείο (Χάρτης 11β-c πάνω σειρά).



Χάρτης 11α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων αναφερόμενος στην «κατά πλάκας σκλήρυνση» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 11β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με «κατά πλάκας σκλήρυνση» στην Ελλάδα.

Από το 1999 έως το 2012, σημειώθηκε σταθερή αύξηση στις νοσηλείες λόγω σκλήρυνσης κατά πλάκας στην Ελλάδα, με τον αριθμό νοσηλείας το 2012 περίπου 7 φορές μεγαλύτερο από τον αριθμό νοσηλείας το 1999. Σύμφωνα με τους Nusrat et al., η αντίστοιχη αύξηση των νοσηλείας στις ΗΠΑ ήταν 40% (128). Το ποσοστό αυτών των νοσηλείων στην Ελλάδα παρέμεινε υψηλότερο για τις γυναίκες από τους άνδρες και για την ηλικιακή ομάδα 25-44 ετών, υποδηλώνοντας μια συσσώρευση ασθενών σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (129).

Σύμφωνα με μια φινλανδική μελέτη που ανέλυσε τις αιτίες των εισαγωγών των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας ως πρωτογενή διάγνωση από το 2004 έως το 2014, διαπίστωσε ότι το ποσοστό των εισαγωγών με λοίμωξη ως κύρια διάγνωση αυξήθηκε με την πάροδο των ετών και οι πιο συχνές λοιμώξεις ήταν η πυελονεφρίτιδα, η πνευμονία και η κυστίτιδα (130). Επιπλέον, μια παρόμοια σχεδιασμένη πορτογαλική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 2009 και του 2015, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι λοιμώξεις ήταν η κύρια αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (131). Μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Μαδρίτη (Ισπανία) και ανέλυσε τις εισαγωγές σε νοσοκομεία έκτακτης ανάγκης μεταξύ 2001-2009, διαπίστωσε ότι η ηχορύπανση από την κυκλοφορία μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας, οδηγώντας σε εισαγωγές νοσοκομείων όπου το αποτέλεσμα είναι πιο έντονο πάνω από το επίπεδο των 67 dB (A)(132).

4.5 Επιληψία

Καταγράφηκαν 105909 νοσηλείες λόγω επιληψίας, με ετήσιο μέσο όρο 5915. Ελαφρά αύξηση καταγράφηκε κατά το δεύτερο μισό της υπό μελέτης περιόδου, όπου και πραγματοποιήθηκαν 58887 (55.6%) νοσηλείες. Οι άνδρες ασθενείς πραγματοποίησαν 60972 (57.6%) νοσηλείες και ο λόγος ανδρών / γυναικών ήταν 1.4:1. Ο μέσος αριθμός ημερών νοσηλείας ανά έτος ήταν 6.0 και 5.4 για άνδρες και γυναίκες ασθενείς, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των νοσηλειών (36.4%) λόγω επιληψίας συνέβη από νέους και των δύο φύλων μεταξύ των ηλικιών 0-24 και η κατανομή στις ηλικιακές ομάδες 25-44, 45-64 και 65+ ήταν ισόποση. Ο μέσος ρυθμός εισαγωγής ήταν 11.0 ανά 100000 άνδρες και 8.1 ανά 100.000 γυναίκες.

Οι δέκα Π.Ε. με τους μεγαλύτερους δείκτες PHR παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 27. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο ανά Περιφερειακή Ενότητα αναφερόμενος στην «επιληψία»

| Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 | Π.Ε. | Φύλο | 1999-2013 | 1999-2005 | 2006-2013 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Λέσβου | Αμφότερα | 1.48 | 1.36 | 1.55 | Σερρών | Αμφότερα | 1.39 | 1.46 | 1.35 |
| | Άρρεν | 1.66 | 1.30 | 1.90 | | Άρρεν | 1.35 | 1.34 | 1.36 |
| | Θήλυ | 1.25 | 1.43 | 1.13 | | Θήλυ | 1.45 | 1.60 | 1.33 |
| Έβρου | Αμφότερα | 1.46 | 1.55 | 1.38 | Λακωνίας | Αμφότερα | 1.38 | 1.26 | 1.51 |
| | Άρρεν | 1.59 | 1.67 | 1.51 | | Άρρεν | 1.24 | 1.11 | 1.37 |
| | Θήλυ | 1.31 | 1.39 | 1.25 | | Θήλυ | 1.57 | 1.45 | 1.69 |
| Θεσπρωτίας | Αμφότερα | 1.43 | 1.26 | 1.59 | Φωκίδας | Αμφότερα | 1.37 | 1.07 | 1.62 |
| | Άρρεν | 1.47 | 1.46 | 1.49 | | Άρρεν | 1.68 | 1.30 | 1.97 |
| | Θήλυ | 1.38 | 0.97 | 1.72 | | Θήλυ | 0.98 | 0.79 | 1.15 |
| Πρέβεζας | Αμφότερα | 1.42 | 1.42 | 1.41 | Μεσσηνίας | Αμφότερα | 1.35 | 1.50 | 1.25 |
| | Άρρεν | 1.26 | 1.46 | 1.10 | | Άρρεν | 1.46 | 1.53 | 1.42 |
| | Θήλυ | 1.63 | 1.37 | 1.84 | | Θήλυ | 1.20 | 1.45 | 1.02 |
| Πιερίας | Αμφότερα | 1.41 | 1.41 | 1.40 | Καρδίτσας | Αμφότερα | 1.34 | 1.16 | 1.44 |
| | Άρρεν | 1.52 | 1.46 | 1.57 | | Άρρεν | 1.33 | 1.27 | 1.36 |
| | Θήλυ | 1.27 | 1.35 | 1.20 | | Θήλυ | 1.36 | 1.02 | 1.56 |

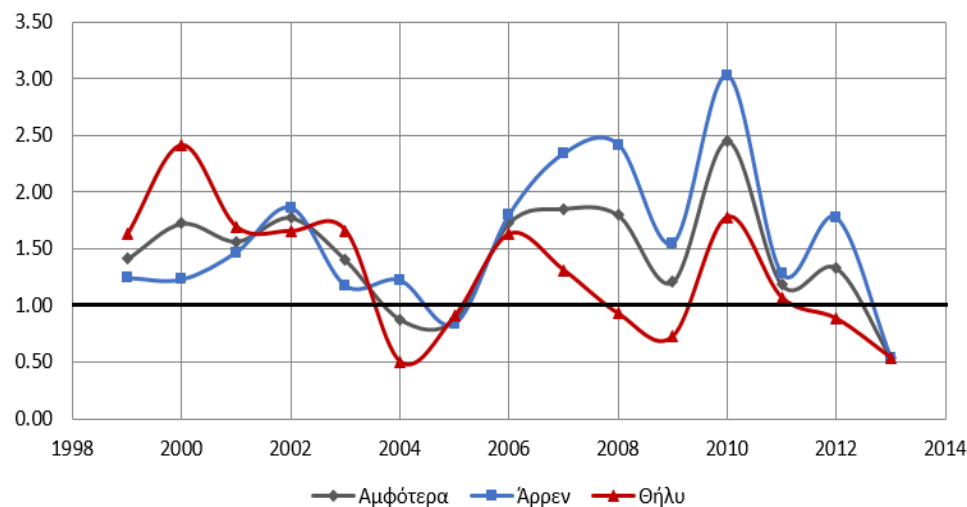
Από τον Πίνακα 27 παρατηρούμε ότι η Π.Ε. με τον μεγαλύτερο PHR είναι η Π.Ε. Λέσβου.

Πίνακας 28α. Ετήσιος αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λέσβου στην «επιληψία»

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Αμφότερα | 1.41 | 1.72 | 1.56 | 1.77 | 1.40 | 0.88 | 0.87 | 1.73 | 1.85 | 1.79 | 1.21 | 2.45 | 1.18 | 1.33 | 0.54 |
| Άρρεν | 1.24 | 1.23 | 1.47 | 1.86 | 1.17 | 1.22 | 0.84 | 1.80 | 2.34 | 2.42 | 1.55 | 3.02 | 1.28 | 1.77 | 0.54 |
| Θήλυ | 1.63 | 2.41 | 1.69 | 1.66 | 1.66 | 0.50 | 0.91 | 1.63 | 1.31 | 0.93 | 0.73 | 1.78 | 1.07 | 0.88 | 0.54 |

Πίνακας 28β. Αναλογικός δείκτης νοσηλειών (PHR) σταθμισμένος με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λέσβου αναφερόμενος στην «επιληψία» στο σύνολο των ετών και για πρώτο και δεύτερο μισό της υπό μελέτη περιόδου

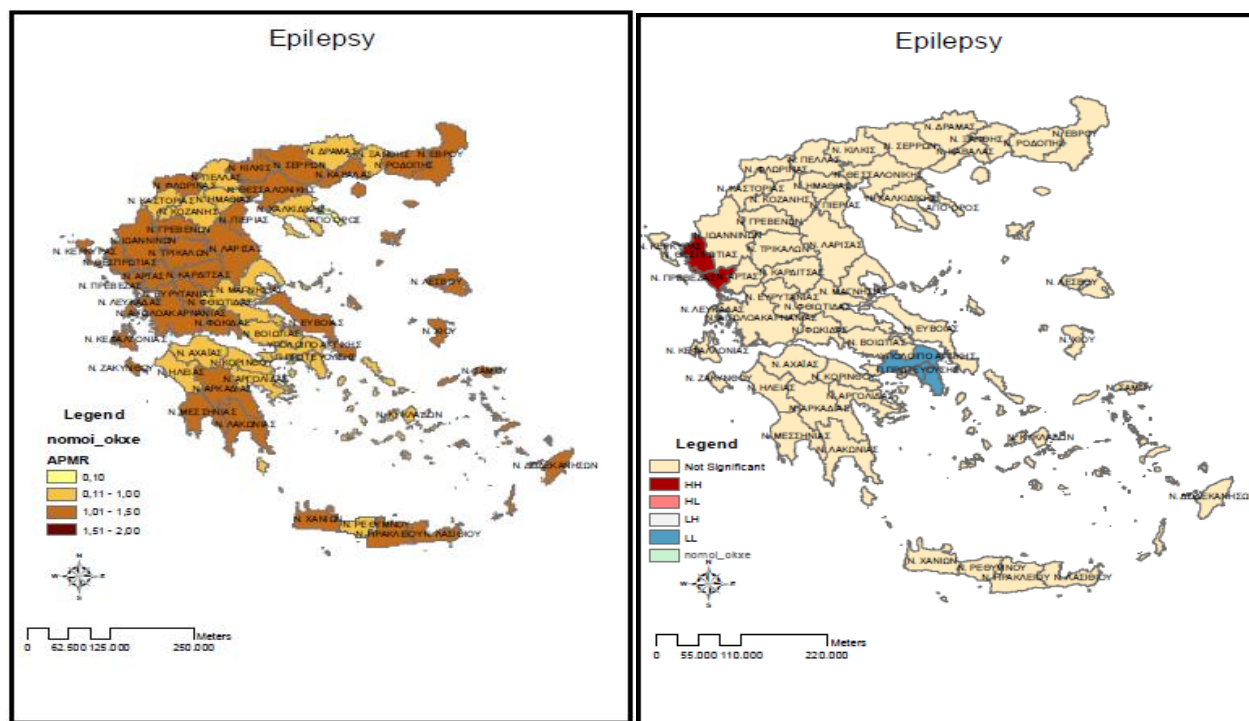
| | 1999- 2013 | 1999- 2005 | 2006- 2013 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| Αμφότερα | 1.48 | 1.36 | 1.55 |
| Άρρεν | 1.66 | 1.30 | 1.90 |
| Θήλυ | 1.25 | 1.43 | 1.13 |



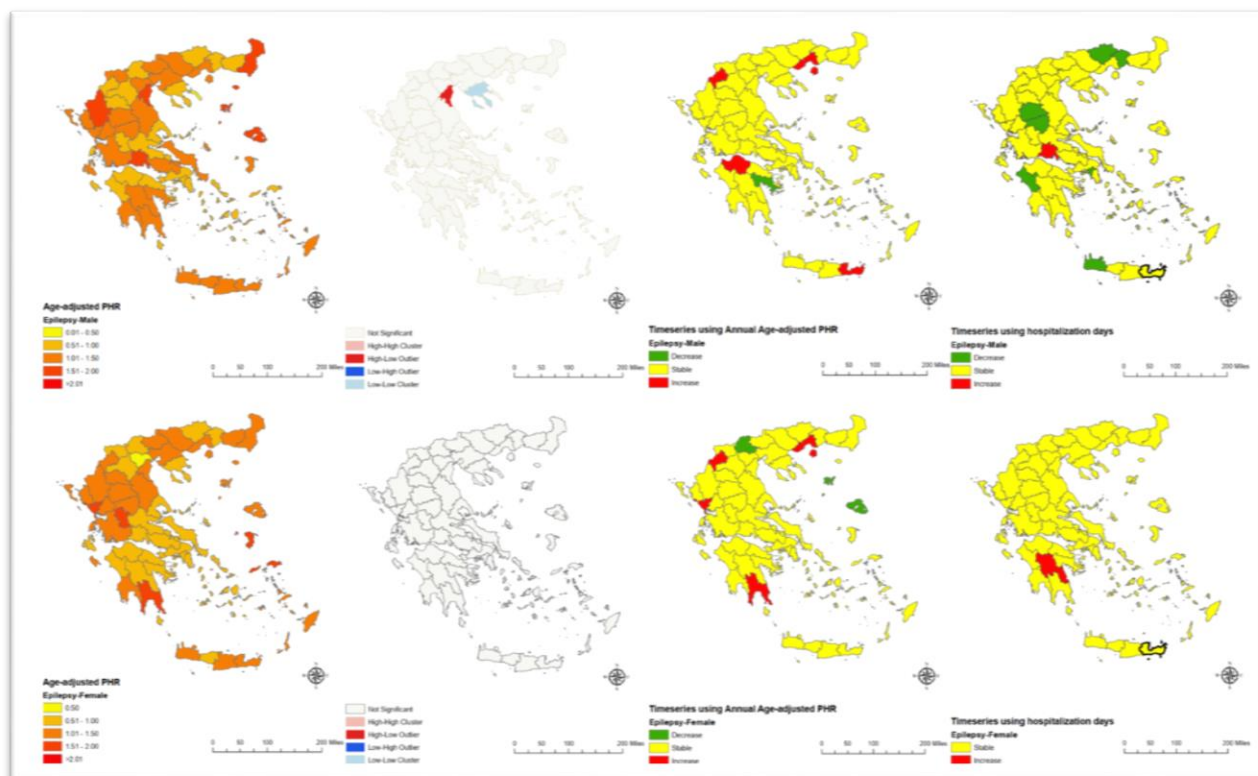
Γράφημα 13. Απεικόνιση του ετήσιου αναλογικού δείκτη νοσηλειών (PHR) σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο στην Περιφερειακή Ενότητα Λέσβου αναφερόμενος στην «επιληψία»

Παρατηρούμε ότι ο δείκτης που αφορά τις νοσηλείες των αντρών ασθενών εξαιτίας της επιληψίας παίρνει τιμές κυρίως πάνω από τη μονάδα και ο αντίστοιχος δείκτης στις γυναίκες τιμές γύρω από τη μονάδα. Επιπλέον παρατηρούμε από το γράφημα ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα έως το 2006 αλλά από το 2007 και μετά η μπλε γραμμή βρίσκεται σταθερά πάνω από την κόκκινη, το οποίο δείχνει περισσότερες νοσηλείες αντρών ασθενών σταθερά από το 2007 και μετά. Κάτι που φαίνεται και από τον δείκτη για το σύνολο των ετών, ο οποίος ισούται με 1.66 για τους άντρες και 1.25 για τις γυναίκες και είναι στατιστικά σημαντικός και στις δύο περιπτώσεις. Τέλος, παρατηρούμε ότι οι τιμές δεν διαγράφουν αυξητική ούτε πτωτική πορεία με την πάροδο των ετών, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την ανάλυση των χρονοσειρών.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιγραφικοί χάρτες νοσηλειών, οι χάρτες συστάδων, οι περιγραφικοί χάρτες χρονοσειρών και οι περιγραφικοί χάρτες μέσων ημερών νοσηλείας ανά φύλο. Ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άντρες και στις γυναίκες δεν παρουσίασε κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο υψηλών-χαμηλών τιμών (Χάρτης 12β-α πάνω και κάτω σειρά). Μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στους άνδρες ($I=0.0015$, $p=0.625$) ενώ στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρουσίασε ο σταθμισμένος με την ηλικία δείκτης PHR στις γυναίκες ($I=0.1720$, $p=0.006$). Σύμφωνα με τους χάρτες συστάδων LISA (Χάρτης 12β-β πάνω και κάτω σειρά), η τοπική χωρική ανάλυση αυτοσυσχέτισης ανίχνευσε για τους άνδρες μια συστάδα ακραίας υψηλής τιμής και μία συστάδα χαμηλών τιμών στη βόρεια Ελλάδα ενώ για τις γυναίκες δεν ανιχνεύθηκε καμία συστάδα. Η συστάδα ακραίας υψηλής τιμής για τους άντρες είναι ο νομός Πιερίας και η συστάδα χαμηλών τιμών είναι ο νομός Χαλκιδικής (Χάρτης 12β-β πάνω σειρά). Μεταξύ όλων των συστάδων που σχηματίστηκαν από τον σταθμισμένο με την ηλικία δείκτη PHR για τους άντρες, κανένας από τους νομούς δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες τιμές του σταθμισμένου με την ηλικία δείκτη PHR από το 1999 έως το 2013 (Χάρτης 12β-γ πάνω σειρά) και στατιστικά σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες μέσες ημέρες νοσηλειών (Χάρτης 12β-δ πάνω σειρά).



Χάρτης 12α. (Αριστερά) Περιγραφικός χάρτης-(Δεξιά) Χάρτης συστάδων αναφερόμενος στην «επιληψία» σύμφωνα με τον σταθμισμένο αναλογικό δείκτη νοσηλειών (PHR).



Χάρτης 12β. Περιγραφικοί χάρτες ανά φύλο (α), χωρικοί χάρτες αυτοσυσχέτισης ανά φύλο (β) χάρτες χρονοσειρών-ετήσιων τιμών PHR (γ) και χάρτες ημερών νοσηλείας ατόμων (δ) ανά φύλο για νοσηλεία ασθενών με επιληψία στην Ελλάδα.

Οι επιληπτικές κρίσεις συνδέονται με σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση τόσο για τον ασθενή όσο και για το δημόσιο σύστημα υγείας. Στις ανεπτυγμένες χώρες όπως Αυστραλία, ΗΠΑ και Ηνωμένο Βασίλειο οι δαπάνες εισαγωγής σε νοσοκομείο αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ένα τρίτο των συνολικών δαπανών υγείας και το μέσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας υπολογίζεται σε περίπου 1500 δολάρια (133–135). Η συχνότητα εισαγωγής και επανεισαγωγής που σχετίζεται με επιληπτικές κρίσεις είναι δυσανάλογα υψηλή σε σύγκριση με άλλες χρόνιες καταστάσεις όπως το άσθμα ή ο διαβήτης (134), με εκτιμώμενα ποσοστά εισαγωγής για ασθενείς που παρουσιάζουν κρίση μεταξύ 23 και 57% ανάλογα με το νοσοκομείο και τη χώρα (134,136,137).

Σύμφωνα με το «Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs» των ΗΠΑ (138):

Το 2005 πραγματοποιήθηκαν σχεδόν 277000 εισαγωγές στο νοσοκομείο με κύριο λόγο νοσηλείας επιληψία ή σπασμούς και το συνολικό κόστος υπολογίστηκε στα 1.8 δισεκατομμύρια δολάρια. Οι νοσηλείες που σχετίζονται με την επιληψία έδειξαν μια τάση σε σχήμα U μεταξύ 1993 και 2005. Πιο

συγκεκριμένα οι νοσηλείες για επιληψία μειώθηκαν μεταξύ 1993 και 2000 και αυξήθηκαν κατά 51% μεταξύ του 2000 με 2005. Τέλος, δεν υπήρχε σημαντική γεωγραφική μεταβλητότητα εισαγωγών. Η διακύμανση στο ποσοστό νοσηλείας με οποιαδήποτε αναφορά σπασμών κυμαίνεται από 48 παραμονές ανά 10000 κατοίκους στα βορειοανατολικά έως 30 παραμονές ανά 10000 πληθυσμούς στη Δύση.

Στην Αγγλία (πληθυσμός 2011: 53.11 εκατομμύρια, 41.77 εκατομμύρια ενήλικες), οι ύποπτες κρίσεις οδήγησαν σε 50111 μη προγραμματισμένες εισαγωγές ετησίως ενηλίκων (≥ 18 ετών). Αυτό αποτελεί το 47.1% των μη προγραμματισμένων εισαγωγών για νευρολογικές καταστάσεις. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των εισαγωγών για ύποπτες κρίσεις κωδικοποιήθηκαν ως επιληπτική κατάσταση (3.5%) και υπήρξε πολύ μικρός αριθμός διαχωριστικών (μη επιληπτικών) επιληπτικών κρίσεων. Η μέση διάρκεια παραμονής για κάθε είσοδο ήταν 1 ημέρα, το μέσο κόστος για κάθε είσοδο ήταν \$ 2175 και το συνολικό κόστος όλων των εισαγωγών για ύποπτες κρίσεις στην Αγγλία ήταν 116.2 εκατομμύρια δολάρια ετησίως. Το 16.8% των ασθενών είχε περισσότερες από μία εισαγωγές ετησίως. Υπήρχε σημαντική γεωγραφική μεταβλητότητα στο σταθμισμένο με την ηλικία και το φύλο ποσοστό εισαγωγών και ορισμένες περιοχές είχαν ποσοστά εισαγωγής που ήταν σταθερά υψηλότερα από το μέσο όρο.

Με αφορμή το εύρημα ότι οι υψηλότερες τιμές του δείκτη νοσηλειών που οφείλονται σε συναισθηματικές ψυχώσεις καταγράφηκαν στην Περιφερειακή Ενότητα Λάρισας, σχεδιάστηκαν δύο αναλυτικές μελέτες πασχόντων μαρτύρων, «Σύγκριση δεικτών ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα, μονοκυττάρα προς λεμφοκύτταρα και systemic immune-inflammatory σε διαφορετικές φάσεις διπολικής διαταραχής» και «Σύγκριση επιπέδου ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγιών μαρτύρων». Σκοπός τους ήταν η μελέτη πιθανών παραγόντων κινδύνου και η εύρεση πιθανών βιοδεικτών της διπολικής διαταραχής και των φάσεων της τις οποίες βιώνει ο ασθενής.

Σύγκριση δεικτών ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα, μονοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα και systemic immune-inflammatory σε διαφορετικές φάσεις διπολικής διαταραχής

Εισαγωγή

Η διπολική διαταραχή είναι μια σοβαρή και χρόνια ψυχική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από συναισθηματικές διαταραχές που παρουσιάζονται ως φάσεις διάθεσης (υπο)μανίας ή κατάθλιψης μαζί με αλλαγές στη σωματική δραστηριότητα (139). Παγκοσμίως το 2-3% του συνολικού πληθυσμού επηρεάζεται από διπολική διαταραχή και η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 20 έτη (140). Η διπολική διαταραχή είναι μια πολύπλοκη ασθένεια που περιλαμβάνει νευροψυχολογικά ελλείμματα, ανοσολογικές και σωματικές αλλαγές, καθώς και λειτουργικές διαταραχές (141). Η διπολική διαταραχή είναι μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως (35) και συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διπολική διαταραχή εμφανίζουν υψηλά ποσοστά πρόωρης θνησιμότητας λόγω υψηλών ποσοστών αυτοκτονίας και υψηλών ποσοστών συννοσηρότητας που σχετίζονται με καρδιαγγειακές νόσους, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (36,139).

Η παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής δεν είναι πλήρως κατανοητή, αν και αυξάνονται συνεχώς οι μελέτες σχετικά το ρόλο της φλεγμονής στην διπολική διαταραχή (142–145). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε αυτές τις μελέτες, έδειξε ότι τα επίπεδα κυτοκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή βρέθηκαν υψηλότερα σε ασθενείς με διπολική διαταραχή από ό,τι σε υγιείς μάρτυρες (146). Επιπλέον, διακυμάνσεις στα επίπεδα των κυτοκινών στον ορό όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η IL-2, η IL-4, η IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- alpha, soluble TNF receptor 1 και soluble IL-2 receptor (147,148), acute phase reactants όπως high sensitivity C reactive protein (hsCRP) (149), καθώς και microglia activation (150) και μεταβολές στον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης (via the kynurenine pathway) (151) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με διπολική διαταραχή.

Η αναλογία ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (NLR), η αναλογία μονοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα (MLR), η αναλογία αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (PLR) και ο δείκτης systemic immune-inflammatory (SII) προέρχονται από μια γενική εξέταση αίματος, η οποία αποτελεί μια φθηνή και αξιόπιστη εξέταση και είναι διαθέσιμη στις περισσότερες κλινικές. Οι υψηλότερες τιμές αυτών των αναλογιών υποδηλώνουν είτε ουδετεροφιλία είτε λεμφοπενία. Η ουδετεροφιλία έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες που εξέτασαν τα

λευκά αιμοσφαίρια σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (152,153) καθώς και σε ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη (154), ενώ οι τελευταίοι παρουσίαζαν επίσης λεμφοπενία. Ως αποτέλεσμα, έχουν προκύψει πολυάριθμες μελέτες που εξετάζουν αυτές τις αναλογίες σε διάφορες ψυχιατρικές ασθένειες μεταξύ των οποίων είναι η διπολική διαταραχή. Ωστόσο, οι απόψεις δίστανται καθώς ορισμένες μελέτες αναφέρουν υψηλότερες τιμές του δείκτη NLR σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (155), ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλότερο NLR και PLR (142), ανεξάρτητα από την τρέχουσα κατάσταση της διάθεσης. Άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν σε διαφορετικές καταστάσεις διάθεσης, υπολογίζοντας αυξημένες τιμές του δείκτη NLR (145) και του PLR (143), καθώς και μειωμένες τιμές του MLR (156) σε ασθενείς που εκδήλωσαν μανία συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Μελέτες που εξετάζουν τις καταστάσεις διάθεσης ασθενών με διπολική διαταραχή έχουν επίσης αντιφατικά αποτελέσματα, όπου ορισμένοι αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ ευθυμικής και μανιακής φάσης (142), ενώ άλλοι αναφέρουν σημαντικά υψηλότερο NLR, PLR και MLR σε (υπο)μανιακά άτομα από ό,τι σε καταθλιπτικά (157). Συνολικά, μια μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος συμβαίνει κατά τη διάρκεια διαταραχών της διάθεσης και οι δείκτες NLR και PLR μπορεί να είναι χρήσιμοι για την ανίχνευση αυτής της ενεργοποίησης (14).

Ο δείκτης systemic immune-inflammatory (SII) είναι ένας καινοτόμος και προγνωστικός δείκτης, που βασίζεται σε έναν συνδυασμό αριθμού αιμοπεταλίων, ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων. Αρχικά αυτός ο δείκτης αποδείχθηκε χρήσιμος ως προγνωστικός παράγοντας κακής πρόγνωσης σε συμπαγείς όγκους όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (159), το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (160) και τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (161,162) καθώς και ως πρόβλεψη στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας (163). Πρόσφατα η χρησιμότητα αυτού του δείκτη έχει επεκταθεί και στις ψυχιατρικές ασθένειες. Τα υψηλά επίπεδα δείκτη SII συσχετίστηκαν με μονοπολική κατάθλιψη σε διαβητικούς άνδρες (164). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι ο δείκτης SII ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια μιας μανιακής φάσης συγκριτικά με διπολικούς ασθενείς σε φάση κατάθλιψης ή σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (165).

Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι η σύγκριση δεικτών φλεγμονής όπως οι δείκτες NLR, PLR, MLR και SII μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή είτε σε κατάσταση μανίας είτε σε κατάσταση κατάθλιψης και υγιών μαρτύρων. Επιπλέον, η διερεύνηση πιθανών διαφορών των προαναφερθέντων φλεγμονωδών βιοδεικτών που σχετίζονται με το φύλο και η αξιολόγηση της χρησιμότητας αυτών είτε ως δείκτες κατάστασης της διάθεσης είτε ως βιοδείκτες της διπολικής διαταραχής.

Υλικό και μέθοδοι

1. Δείγμα

Αυτή η αναδρομική μελέτη περιλάμβανε 180 ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω, με διάγνωση διπολικής συναισθηματικής διαταραχής οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην ψυχιατρική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, από τον Οκτώβριο του 2006 έως τον Σεπτέμβριο του 2021. Από το νοσοκομειακό αρχείο κάθε ασθενούς συλλέχθηκαν δεδομένα που περιελάμβαναν γενική αίματος από την πρώτη εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιελάμβαναν κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά (π.χ. φύλο και ημερομηνία γέννησης) και κλινικά χαρακτηριστικά (π.χ. ημερομηνία διάγνωσης, διάγνωση κατά τη στιγμή της νοσηλείας με βάση τα κριτήρια DSM-IV-TR, παρεχόμενες ιατρικές υπηρεσίες, ή συνταγογραφούμενα φάρμακα, κατάσταση νοσηλείας, συννοσηρότητες και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV-TR, αυτές ήταν η καταθλιπτική και η μανιακή ομάδα.

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 407 άτομα, τα οποία επιλέχθηκαν έτσι ώστε η ομάδα ελέγχου να είναι σταθμισμένη σύμφωνα με την ηλικία και το φύλο της ομάδας των ασθενών. Οι υγιείς εθελοντές συλλέχθηκαν από το μικροβιολογικό εργαστήριο του Κέντρου Υγείας Λάρισας, οι οποίοι προσήλθαν για έλεγχο ρουτίνας. Όλοι οι υγιείς εθελοντές δήλωσαν ότι δεν είχαν προσωπικό ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών και απόπειρες αυτοκτονίας και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο για τη διαταραχή της διάθεσης (MDQ) (166) και το ερωτηματολόγιο Major Depression Inventory (MDI) (167). Τα δείγματα αίματος λήφθηκαν μεταξύ 7.30 - 9.00 π.μ., αποκλείοντας έτσι την επίδραση του κιρκάδιου ρυθμού στον αριθμό και τον τύπο των λευκών αιμοσφαιρίων (168,169). Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς σε καθιστή θέση με τη χρήση μάντα περιίδεσης κεντρικά του σημείου της παρακέντησης και η περιοχή καθαρίστηκε σχολαστικά με αντισηπτικό διάλυμα (168,169). Ο ρυθμός αναρρόφησης του αίματος είναι πάντα σταθερός ώστε να αποφευχθεί αιμόλυση αλλά όχι πολύ αργός ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός πύγματος πριν ολοκληρωθεί η διαδικασία. Μετά το πέρας της δειγματοληψίας ασκείται ελαφρά πίεση στο σημείο τρώσης του αγγείου ενώ τα αιχμηρά αντικείμενα απορρίπτονται βάση κανόνων ασφαλούς απόρριψης των μολυσματικών /επικίνδυνων αποβλήτων σε ειδικούς περιέκτες. Τα στοιχεία ταυτοποίησης σημειώνονται στο φιαλίδιο της γενικής αίματος μετά από προφορική επαλήθευση της ταυτότητας του ασθενούς αλλά και σε αντιστοιχία με τα προσκομισθέντα παραπεμπτικά (168,169). Τα φιαλίδια που χρησιμοποιήθηκαν για την αιματολογική εξέταση αίματος ήταν εκκενωμένα αποστειρωμένα πλαστικά ή πολυπροπυλενικά σωληνάρια, όπου το αίμα αναρροφάται αυτόματα, χωρητικότητας 3 ml. Ως

αντιπηκτικός παράγοντας EDTA, το κάλιο νάτριο (καλιούχο αιθυλενοδιαμανινο τετραοξικό οξύ) χρησιμοποιήθηκε σε συγκέντρωση $4,55 \pm 0,85 \text{ mmol/l}$ καθώς αποτρέπει την πήξη δεσμεύοντας ασβέστιο. Ο μέγιστος χρόνος μεταξύ της δειγματοληψίας και της ανάλυσης των δειγμάτων ορίστηκε στις 2 ώρες για να ελαχιστοποιηθούν οι *in vitro* μορφολογικές και αριθμητικές αλλαγές τους. Δείγματα αναλύθηκαν στο Abacus 5, Διάτρον του Αιματολογικού Εργαστηρίου Κέντρου Υγείας Λάρισας με δυνατότητα ανάλυσης 26 παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων των πέντε πληθυσμών λευκοκυττάρων, χρησιμοποιώντας 110 μL ολικού αίματος. Ο «Abacus 5» συνδυάζει μεθόδους για να παρέχει αποτελέσματα μετρήσεων. Βασίζεται στην αρχή της ογκομετρικής αντίστασης για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των κυττάρων και της κατανομής όγκου των λευκοκυττάρων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Η οπτική μέτρηση της σκέδασης και της περίθλασης φωτός χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του ποσοστού κάθε πέντε διαφορετικών τύπων λευκοκυττάρων (NEU, LYM, MONO, EOS, BASO).

Ασθενείς και μάρτυρες που λαμβάνουν αντιφλεγμονώδεις θεραπείες (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτικοστεροειδή ή άλλα φλεγμονώδη φάρμακα) ή με συστηματική φλεγμονώδη νόσο (π.χ. λοιμώδεις νόσους, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρδιακές παθήσεις, αιματολογικές διαταραχές ή αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ουρική αρθρίτιδα) αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω της πιθανότητας να επηρεαστούν οι παράμετροι του αίματος. Ασθενείς που ήταν έγκυες, με τοξίκωση από φάρμακα ή συννοσηρή ψυχιατρική νόσο ή των οποίων οι μετρήσεις αίματος δεν ήταν διαθέσιμες κατά την εισαγωγή ή την παραμονή τους στο νοσοκομείο, αποκλείστηκαν επίσης.

Οι NLR, PLR, MLR και SII υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας μετρήσεις ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων, αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων. Οι δείκτες NLR, MLR, PLR και SII υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους τύπους:

$\text{NLR} = \text{αριθμός ουδετεροφίλων} / \text{αριθμός λεμφοκυττάρων},$

$\text{PLR} = \text{αριθμός αιμοπεταλίων} / \text{αριθμός λεμφοκυττάρων},$

$\text{MLR} = \text{αριθμός μονοκυττάρων} / \text{αριθμός λεμφοκυττάρων και}$

$\text{Δείκτης SII} = (\text{αριθμός αιμοπεταλίων} \times \text{αριθμός ουδετεροφίλων}) / \text{αριθμός λεμφοκυττάρων}.$

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (αριθμός απόφασης 7/2η / 26.03.2020)

1. Περιγραφική επιδημιολογία

Περιγραφικές μέθοδοι στατιστικής χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που αποτελούν το δείγμα της παρούσας μελέτης.

Συνεχείς μεταβλητές

Μέτρα θέσης και διασποράς όπως μέση τιμή, ελάχιστη και μέγιστη τιμή, τυπική απόκλιση χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα για μεταβλητές των οποίων η κατανομή των τιμών προσεγγίζει ικανοποιητικά την κανονική, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (mean, standard deviation) ενώ για μεταβλητές των οποίων τα δεδομένα δεν κατανέμονται κανονικά, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median, IQR). Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για απόκλιση από την κανονική κατανομή με στατιστικό έλεγχο Kolmogorov- Smirnov για ένα δείγμα, όσο και με γραφικό έλεγχο (ιστόγραμμα, P-P plots, Q-Q plots) και για παραβίαση της υπόθεσης ομοιογένειας της διακύμανσης (δοκιμή Levene) για κάθε σύγκριση. Αναλόγως πραγματοποιήθηκαν το Student's T-Test και το Welch τεστ για συνεχή δεδομένα. Τα Cohen's d για το τεστ t υπολογίστηκαν και τα ερμήνευσαν ως εξής: 0,2 θεωρήθηκε μικρό μέγεθος διαφοράς, 0,5 μεσαίο μέγεθος διαφοράς και 0,8 μεγάλο μέγεθος διαφοράς.

Κατηγορικές μεταβλητές

Για τη περιγραφή κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα (%). Για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 . Όλοι οι υπολογισμοί για την πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης H_0 (p-value) βασίστηκαν σε δοκιμασίες δύο κατευθύνσεων, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το όριο του 5%.

Η ανάλυση καμπύλης χαρακτηριστικής λειτουργίας δέκτη (ROC) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των βέλτιστων επιπέδων αποκοπής των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των φλεγμονωδών αναλογιών. Χρησιμοποιώντας την καμπύλη ROC, η απόκριση περιγράφεται ως προς την ευαισθησία και

την ειδικότητα. Οι τιμές για την ευαισθησία και τα ποσοστά ψευδώς θετικών ($1 - \text{ειδικότητα}$) απεικονίζονται στους άξονες y και x της καμπύλης και η περιοχή κάτω από την καμπύλη αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ένα μέτρο να ταξινομήσει σωστά τους συμμετέχοντες ως ασθενείς ή μάρτυρες.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας IBM SPSS Statistics for Windows, Version.26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ΗΠΑ).

Αποτελέσματα

Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 180 ασθενείς και 409 υγιείς μάρτυρες. Η μέση ηλικία των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 43.6 ± 12.8 , όσων παρουσίασαν μανιακό επεισόδιο 45 ± 13 και όσων παρουσίασαν καταθλιπτικό επεισόδιο ήταν 44 ± 13 έτη. Ενενήντα έξι ασθενείς (53,3%) και 199 από τους υγιείς (48,7%) ήταν άνδρες (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κατανομή φύλου και ηλικίας των συμμετεχόντων.

| | | Ομάδα ελέγχου (N=409) | Μανιακό επεισόδιο (N=129) | Καταθλιπτικό επεισόδιο (N=74) |
|-------------------------|-------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Φύλο | Άρρεν | 199 (48.7%) | 66 (59.5%) | 30 (43.5%) |
| | Θήλυ | 210 (51.3%) | 45 (40.5%) | 39 (56.5%) |
| Ηλικία (mean \pm StD) | | 43.6 ± 12.8 | 45 ± 13 | 44 ± 13 |
| StD: Standard Deviation | | | | |

Λευκά αιμοσφαίρια και δείκτες φλεγμονής: Διαφορές μεταξύ καταθλιπτικού επεισοδίου, επεισοδίου μανίας και ομάδας ελέγχου

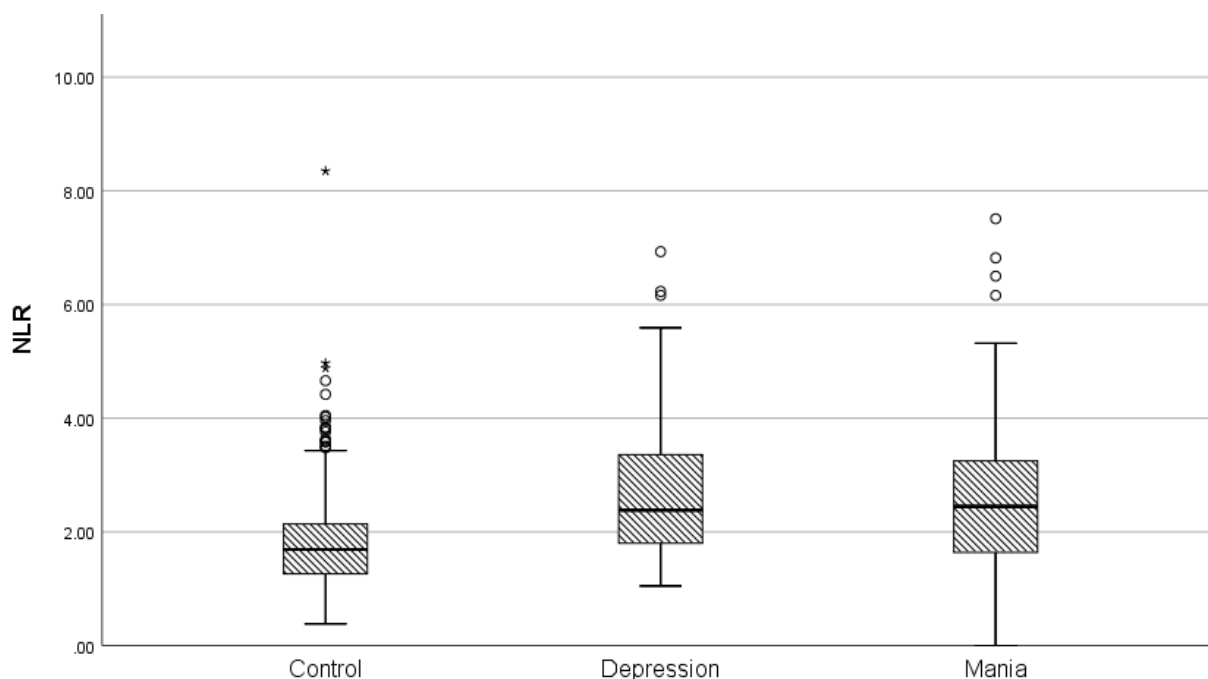
Ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών κατά τη διάρκεια ενός μανιακού ή καταθλιπτικού επεισοδίου και των υγιών μαρτύρων (Πίνακας 2). Όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια, οι ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες παρουσίαζαν μεγαλύτερο αριθμό ουδετεροφίλων κατά τη διάρκεια ενός μανιακού ή καταθλιπτικού επεισοδίου και υψηλότερο αριθμό μονοκυττάρων συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες μόνο κατά τη διάρκεια ενός μανιακού επεισοδίου (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Η κατανομή των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων ανά ομάδα

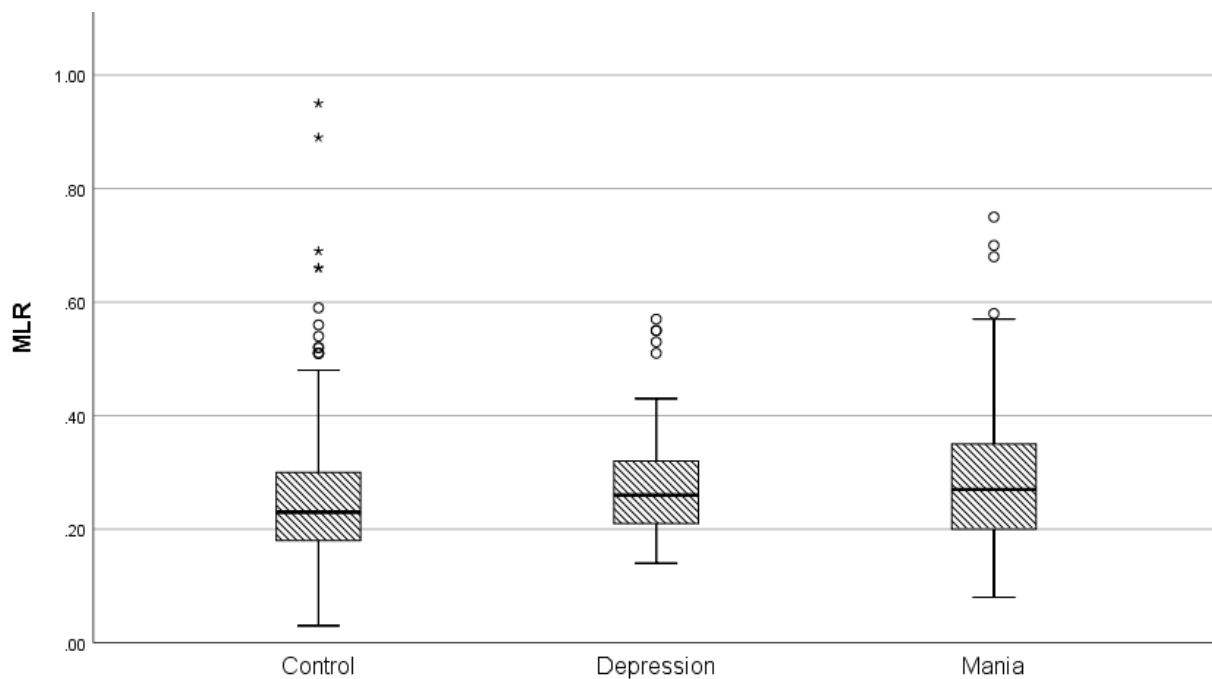
| | Ομάδα ελέγχου (N=409) | | Μανία (N=111) | | Κατάθλιψη (N=69) | |
|--------------|--------------------------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| | Mean ± SD | Min-Max | Mean ± SD | Min-Max | Mean ± SD | Min-Max |
| | Counts (cells × 10 ³ /μL) | | | | | |
| Ουδετερόφιλα | 3.9 ± 1.3 | 1.0 – 9.8 | 5.3 ± 2.0*** | 1.4 – 9.8 | 5.3 ± 1.8*** | 2.1 – 9.8 |
| Μονοκύτταρα | 0.5 ± 0.2 | 0.1 – 1.2 | 0.6 ± 0.2*** | 0.2 – 1.2 | 0.6 ± 0.2 | 0.3 – 0.9 |
| Λεμφοκύτταρα | 2.3 ± 0.7 | 0.9 – 4.7 | 2.4 ± 0.8 | 0.8 – 4.7 | 2.2 ± 0.7 | 1.0 - 4.8 |
| Αιμοπετάλια | 248.2 ± 58.5 | 127.0 – 477.0 | 248.8 ± 61.8 | 100.0 – 470.0 | 242.6 ± 68.5 | 100.0 - 498.0 |

***p<0.001 συγκρινόμενο με την ομάδα των υγιών μαρτύρων

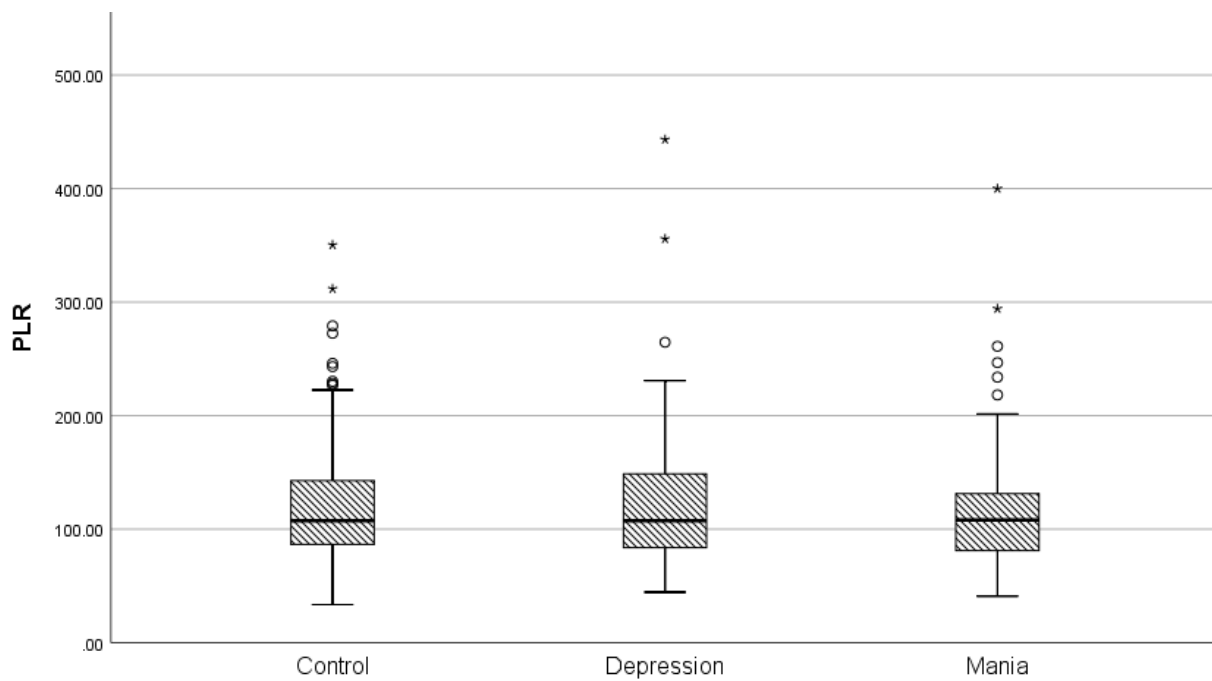
Στη συνέχεια υπολογίσαμε τους δείκτες φλεγμονής, NLR, MLR, PLR και SII στην ομάδα ελέγχου και στις υποομάδες ασθενών. Η κατανομή των τριών φλεγμονωδών αναλογιών ενδιαφέροντος (NLR, PLR και MLR) και του δείκτη SII σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και υγιείς μάρτυρες παρουσιάζονται στα Σχήματα 1,2,3,4.



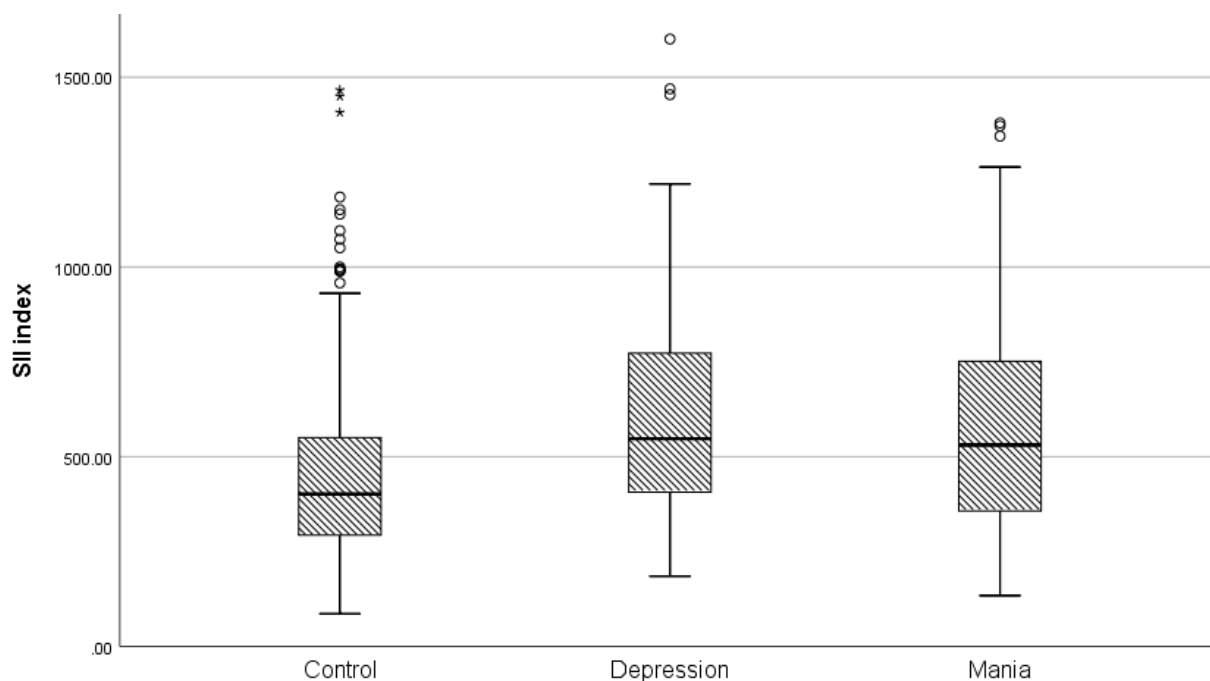
Γράφημα 1. Κατανομή ομάδων ως προς το λόγο ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (NLR)



Γράφημα 2. Κατανομή ομάδων ως προς το λόγο μονοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα (MLR)



Γράφημα 3. Κατανομή ομάδων ως προς το λόγο αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (PLR)



Γράφημα 4. Κατανομή ομάδων ως προς τον δείκτη συστηματικής ανοσολογικής φλεγμονής (SII)

Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή είχαν υψηλότερο δείκτη NLR, MLR και SII σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες όταν βίωναν κάποιο μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο χωρίς σημαντική διαφορά στην τιμή PLR (Πίνακας 3). Επιπλέον, βρέθηκαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων των ασθενών (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Δείκτες φλεγμονής: ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR), μονοκύτταρα προς λεμφοκύτταρα (MLR), αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR) και δείκτης συστηματικής ανοσολογικής φλεγμονής (SII) σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και υγιείς μάρτυρες της μελέτης.

| | Ομάδα ελέγχου (N=409) | Μανία (N=111) | Μανιακό επεισόδιο έναντι ομάδα ελέγχου | | Κατάθλιψη (N=69) | Καταθλιπτικό επεισόδιο έναντι ομάδα ελέγχου | |
|-------------|-----------------------|---------------|--|-----------|------------------|---|-----------|
| | | | p-value | Cohen's d | | p-value | Cohen's d |
| NLR | 1.8 ± 0.8 | 2.4 ± 1.1 | <0.001 _w | 0.69 | 2.6 ± 1.1 | <0.001 _w | 0.94 |
| MLR | 0.2 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | 0.003 | 0.32 | 0.3 ± 0.1 | 0.046 | 0.26 |
| PLR | 118.4 ± 44.7 | 116.4 ± 53.3 | 0.693 | -0.04 | 120.3 ± 52.5 | 0.749 | 0.04 |
| Δείκτης SII | 460.3 ± 245.9 | 600.4 ± 318.7 | <0.001 _w | 0.53 | 635.3 ± 345.1 | <0.001 _w | 0.67 |

w: welch test ; NLR = αριθμός ουδετεροφίλων/ αριθμός λεμφοκυττάρων; PLR = αριθμός αιμοπεταλίων/ αριθμός λεμφοκυττάρων; MLR = αριθμός μονοκυττάρων/αριθμός λεμφοκυττάρων; Δείκτης SII = (αριθμός αιμοπεταλίων × αριθμός ουδετεροφίλων)/ αριθμός λεμφοκυττάρων.

Το μέγεθος της επίδρασης ήταν αρκετά μεγάλο για το NLR (Cohen's d = 0,69), μικρό έως μεσαίο για το MLR (Cohen's d = 0,32) και μεσαίο για τον δείκτη SII (Cohen's d = 0,53) σε σύγκριση μεταξύ ασθενών σε μανιακό επεισόδιο και υγιών μαρτύρων. Ομοίως, σε σύγκριση μεταξύ των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο και των υγιών μαρτύρων, το μέγεθος της επίδρασης ήταν μεγάλο για το NLR (d Cohen = 0,94), μικρό έως μεσαίο για το MLR (Cohen's d = 0,26) και αρκετά μεγάλο για τον δείκτη SII (Cohen's d = 0,67).

Γενική αίματος: Διαφορές μεταξύ επεισοδίου κατάθλιψης, επεισοδίου μανίας και υγιών μαρτύρων σε κάθε φύλο

Σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ο αριθμός των ουδετεροφίλων ήταν αυξημένος τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ασθενείς που βίωναν μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο (Πίνακας 4). Από την άλλη πλευρά, ο αριθμός των μονοκυττάρων αυξήθηκε μόνο σε ασθενείς που βίωναν μανιακό επεισόδιο ανεξαρτήτως φύλου (Πίνακας 4). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς με διπολική διαταραχή (άρρηνες ή γυναίκες), οι οποίοι εμφάνισαν είτε μανιακό είτε καταθλιπτικό επεισόδιο (Πίνακας 4). Οι άνδρες ασθενείς που βίωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο είχαν μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτής της υποομάδας ασθενών σε σύγκριση με ασθενείς που βίωσαν μανιακό επεισόδιο (Πίνακας 4, p=0,007, Cohen's d = -0,59).

Πίνακας 4. Λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς σε μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο και υγιείς μάρτυρες. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm SD.

| Ομάδα ελέγχου | Μανιακό επεισόδιο | Μανιακό επεισόδιο έναντι ομάδας ελέγχου | | Καταθλιπτικό ή επεισόδιο | Καταθλιπτικό επεισόδιο έναντι ομάδας ελέγχου | | |
|---|-------------------|---|---------------------|--------------------------|--|---------------------|-------|
| | | p-value | Cohen's d | | p-value | Cohen's d | |
| Counts (cells $\times 10^3/\mu\text{L}$) | | | | | | | |
| Άρρεν | | | | | | | |
| Ουδετερόφυλα | 4.0 \pm 1.4 | 5.7 \pm 1.9 | <0.001 _w | 1.10 | 5.2 \pm 1.7 | <0.001 | 0.83 |
| Μονοκύτταρα | 0.6 \pm 0.2 | 0.7 \pm 0.2 | 0.004 | 0.50 | 0.6 \pm 0.2 | 0.386 | 0.01 |
| Λεμφοκύτταρα | 2.4 \pm 0.8 | 2.5 \pm 0.9 | 0.498 | 0.12 | 2.3 \pm 0.7 | 0.402 | -0.13 |
| Αιμοπετάλια | 235.4 \pm 53.3 | 244.1 \pm 56.3 | 0.257 | 0.16 | 211.7 \pm 47.2** | 0.022 | -0.45 |
| Θήλυ | | | | | | | |
| Ουδετερόφυλα | 3.8 \pm 1.3 | 4.8 \pm 2.0 | 0.003 _w | 0.67 | 5.3 \pm 1.9 | <0.001 _w | 1.08 |
| Μονοκύτταρα | 0.5 \pm 0.2 | 0.6 \pm 0.2 | 0.007 | 0.50 | 0.5 \pm 0.2 | 0.072 | 0.05 |
| Λεμφοκύτταρα | 2.2 \pm 0.6 | 2.3 \pm 0.8 | 0.369 _w | 0.15 | 2.2 \pm 0.7 | 0.850 | 0.02 |
| Αιμοπετάλια | 260.3 \pm 60.6 | 255.6 \pm 69.3 | 0.647 | -0.07 | 266.4 \pm 73.2 | 0.577 | 0.10 |

w: welch test; **p<0.01 σύγκριση μεταξύ ασθενών που βίωσαν καταθλιπτικό και μανιακό επεισόδιο

Ο υπολογισμός των δεικτών φλεγμονής που σχετίζονται με το φύλο (Πίνακας 5) έδειξε ότι σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ο NLR ήταν αυξημένο σε ασθενείς που βίωσαν μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο ανεξάρτητα από το φύλο με μεγάλο μέγεθος επίδρασης (Cohen's d = 0,79/0,83 αντίστοιχα, Πίνακας 5). Από την άλλη πλευρά, ο MLR αυξήθηκε οριακά μόνο σε άνδρες ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, ενώ ο PLR δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή (άνδρες ή γυναίκες) και υγιείς μάρτυρες (Πίνακας 5). Ο δείκτης SII αυξήθηκε με μεγάλο μέγεθος επίδρασης σε άνδρες ασθενείς που βίωσαν μανιακό επεισόδιο (Cohen's d = 0,78) και γυναίκες ασθενείς που βίωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο (Cohen's d = 0,93). Μια οριακή αύξηση του δείκτη SII βρέθηκε επίσης σε άνδρες ασθενείς που βίωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Δείκτες φλεγμονής: ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR), μονοκύτταρα προς λεμφοκύτταρα (MLR), αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR) και δείκτης συστηματικής ανοσολογικής φλεγμονής (SII) σε

άνδρες και γυναίκες ασθενείς σε μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο και υγιείς μάρτυρες. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm SD.

| | Ομάδα ελέγχου | Μανιακό επεισόδιο | Μανιακό επεισόδιο έναντι ομάδας ελέγχου p-value | Cohen' s d | Καταθλιπτικ ό επεισόδιο | Καταθλιπτικό επεισόδιο έναντι ομάδας ελέγχου p-value | Cohe n's d |
|--------------|-------------------|----------------------|--|---------------|----------------------------|---|---------------|
| Άρρεν | | | | | | | |
| NLR | 1.8 \pm 0.8 | 2.5 \pm 1.1 | <0.001 _w | 0.79 | 2.5 \pm 1.1 | <0.001 | 0.83 |
| MLR | 0.3 \pm 0.1 | 0.3 \pm 0.1 | 0.049 | -0.20 | 0.3 \pm 0.1 | 0.184 | -0.20 |
| PLR | 106.7 \pm 37.2 | 111.4 \pm 52.3 | 0.432 | 0.11 | 101.1 \pm 37.4 | 0.442 | -0.15 |
| SII index | 425.9 \pm 213.3 | 612.9 \pm 306.4 | <0.001 _w | 0.078 | 522.4 \pm 259.8 | 0.026 | 0.44 |
| Θήλυ | | | | | | | |
| NLR | 1.9 \pm 0.9 | 2.3 \pm 1.1 | 0.024 _w | 0.42 | 2.7 \pm 1.2 | <0.001 _w | 0.85 |
| MLR | 0.2 \pm 0.1 | 0.3 \pm 0.1 | 0.116 | 1.00 | 0.3 \pm 0.1 | 0.103 | 1.00 |
| PLR | 129.4 \pm 48.3 | 123.7 \pm 54.4 | 0.488 | -0.11 | 135.0 \pm 58.0 | 0.518 | 0.11 |
| SII index | 492.8 \pm 213.3 | 582.1 \pm 338.8 | 0.103 | 0.37 | 722.2 \pm 379.3 | 0.001 _w | 0.93 |

w: welch test; NLR = αριθμός ουδετεροφύλων/ αριθμός λεμφοκυττάρων; PLR = αριθμός αιμοπεταλίων/ αριθμός λεμφοκυττάρων; MLR = αριθμός μονοκυττάρων/αριθμός λεμφοκυττάρων; Δείκτης SII = (αριθμός αιμοπεταλίων \times αριθμός ουδετεροφύλων)/ αριθμός λεμφοκυττάρων.

Προγνωστική ικανότητα των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των δεικτών φλεγμονής

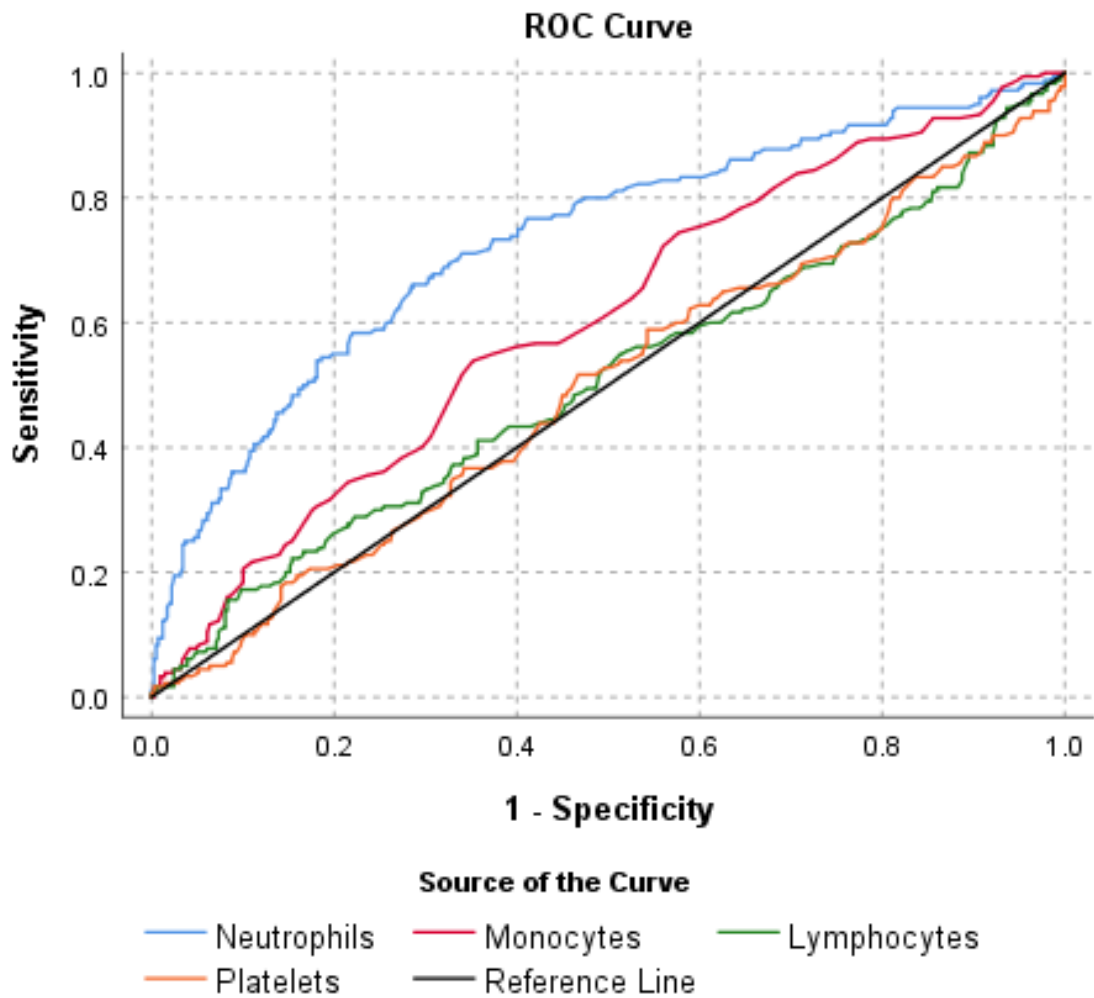
Οι αναλύσεις ROC έδειξαν επίσης ότι η τιμή των ουδετεροφύλων από 4,38 και παραπάνω μπορούσαν να προβλέψουν τη διπολική διαταραχή με ευαισθησία 66,1% και ειδικότητα 71,4% (περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC)=0,731; 95% CI: 0,685–0,777), η τιμή των μονοκυττάρων από 0,59 ή παραπάνω μπορούσαν να προβλέψουν τη διπολική διαταραχή με 53,9% ευαισθησία και 64,8% ειδικότητα (περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC)=0,604; 95% CI: 0,555–0,653), η τιμή του NLR από 2.15 και παραπάνω μπορούσαν να προβλέψουν τη διπολική διαταραχή με 57,8% ευαισθησία και 75,3% ειδικότητα (AUC=AUC; 95% CI: 0,643–0,737), η τιμή του MLR από 0,27 και παραπάνω μπορούσαν να προβλέψουν τη διπολική διαταραχή με 50,6% ευαισθησία και 63,6% ειδικότητα (AUC=0,582, 95% CI: 0,533–0,632) και ο δείκτης SII θα μπορούσε να προβλέψει από 516,33 και παραπάνω τη διπολική διαταραχή με 54,4% ευαισθησία και 69,4% ειδικότητα (AUC=0,652; 95% CI: 0,604–0,701). Η ανάλυση ROC της περιοχής

κάτω από την καμπύλη και το διάστημα εμπιστοσύνης 95%, τα σημεία αποκοπής, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική τιμή (PPV) και η αρνητική προγνωστική τιμή (NPV) δίνονται στον Πίνακα 6.

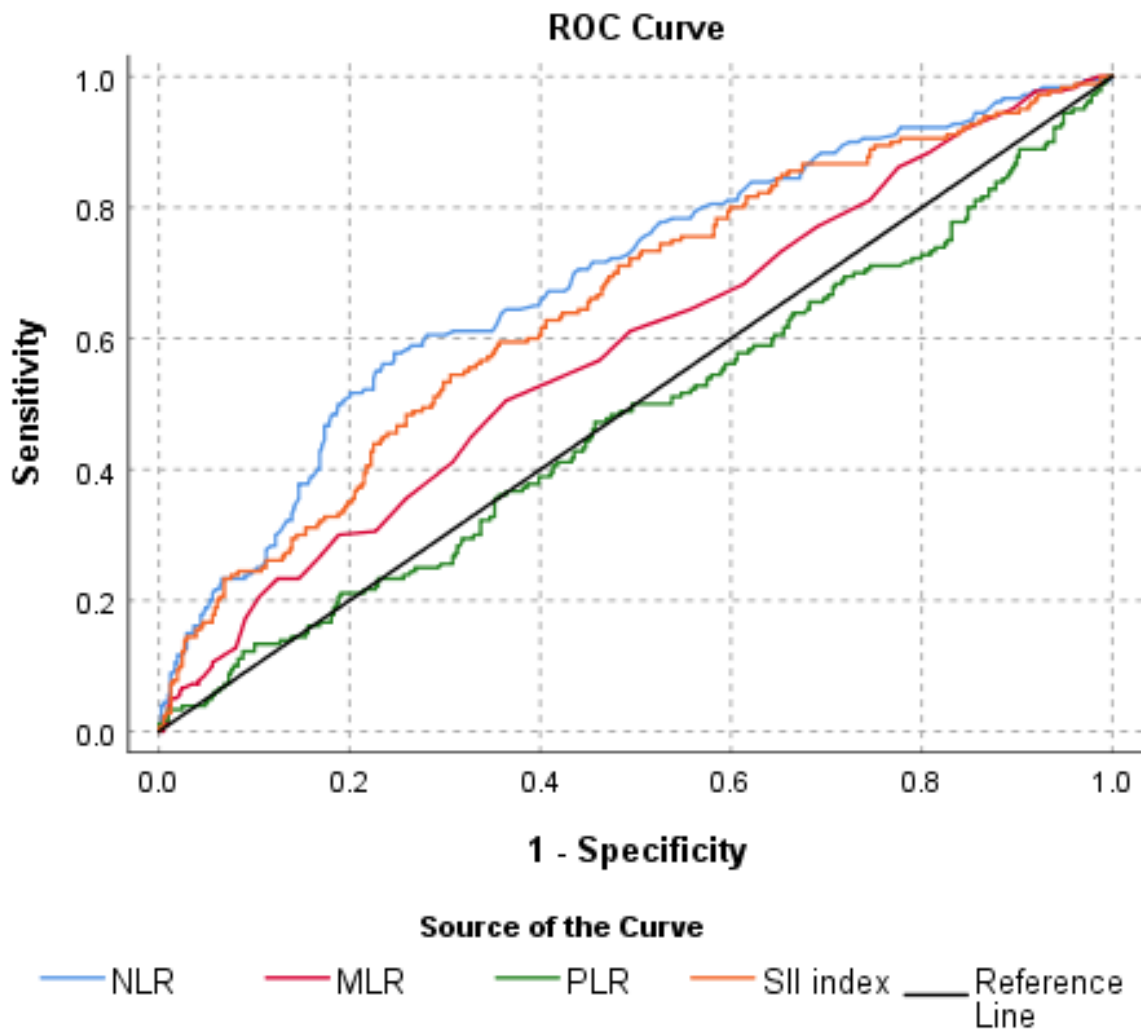
Πίνακας 6. Προγνωστική ακρίβεια λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και δεικτών φλεγμονής

| Prognostic marker | Cut-off | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV | AUC | 95% CI | Sig. |
|-------------------|---------|-------------|-------------|-------|-------|-------|-------------|--------|
| Ουδετερόφυλα | 4.38 | 66.1% | 71.4% | 50.4% | 82.7% | 0.731 | 0.685-0.777 | <0.001 |
| Μονοκύτταρα | 0.59 | 53.9% | 64.8% | 40.2% | 76.1% | 0.604 | 0.555-0.653 | <0.001 |
| Λεμφοκύτταρα | 3.15 | 17.2% | 90.2% | 43.7% | 71.2% | 0.507 | 0.455-0.560 | 0.782 |
| Αιμοπετάλια | 246.5 | 51.7% | 53.3% | 32.7% | 71.5% | 0.496 | 0.445-0.548 | 0.888 |
| NLR | 2.15 | 57.8% | 75.3% | 50.7% | 80.2% | 0.690 | 0.643-0.737 | <0.001 |
| MLR | 0.27 | 50.6% | 63.6% | 37.9% | 74.5% | 0.582 | 0.533-0.632 | 0.001 |
| PLR | 180.13 | 12.2% | 91.2% | 37.9% | 70.2% | 0.478 | 0.427-0.530 | 0.412 |
| SII index | 516.33 | 54.4% | 69.4% | 43.9% | 77.6% | 0.652 | 0.604-0.701 | <0.001 |

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; AUC: area under the curve; CI: Confidence interval; NLR = αριθμός ουδετεροφίλων/ αριθμός λεμφοκυττάρων; PLR = αριθμός αιμοπεταλίων/ αριθμός λεμφοκυττάρων; MLR = αριθμός μονοκυττάρων/αριθμός λεμφοκυττάρων; Δείκτης SII = (αριθμός αιμοπεταλίων × αριθμός ουδετεροφίλων)/ αριθμός λεμφοκυττάρων.



Γράφημα 5. Καμπύλες ROC των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων



Γράφημα 3. Καμπύλες ROC των δεικτών φλεγμονής

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε τον αριθμό των ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων σε ασθενείς που εκφράζουν μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο και τις διαφορές τους (170,171) που πιθανόν να σχετίζονται με το φύλο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, ο αριθμός των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων επηρεάστηκε από την ύπαρξη της διπολικής διαταραχής. Συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς με μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο, ανεξαρτήτου φύλου, είχαν αυξημένα ουδετερόφιλα, ενώ τα μονοκύτταρα ήταν αυξημένα μόνο σε ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακό επεισόδιο. Από την άλλη πλευρά, τα λεμφοκύτταρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με διπολική διαταραχή παρουσιάζουν αλλαγές στη φυσική ανοσία παρά στην επίκτητη.

Η ουδετεροφιλία έχει ήδη περιγραφεί σε διαταραχές διάθεσης (170,171). Ο αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων που παρουσίασαν οι ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, θα μπορούσε να αποδοθεί σε φλεγμονή χαμηλού βαθμού ή/και σε ψυχολογικό στρες καθώς και οι δύο παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής. Ο επιπολασμός της χαμηλής φλεγμονής κυμαίνεται από 22.0% έως 40.4% σε ασθενείς με διπολική διαταραχή στις δυτικές χώρες (172,173). Από την άλλη πλευρά, το οξύ και το χρόνια ψυχολογικό στρες φαίνεται να επηρεάζουν διαφορετικά το ανοσοποιητικό σύστημα. Συγκεκριμένα, το χρόνια στρες μπορεί να καταστείλει διάφορες πτυχές της ανοσίας, ενώ το οξύ στρες φαίνεται να ενισχύει το ανοσοποιητικό (174). Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το στρες μεταβάλλει τη λειτουργία των ουδετεροφίλων, ειδικά τη φαγοκυτταρική ικανότητα και την παραγωγή υπεροξειδίου (175–177) και αυτές οι αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με καταθλιπτικά συμπτώματα (178).

Αξίζει να σημειωθεί ότι έχει ήδη παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων (179) και αλλαγές στη λειτουργικότητά τους στους ασθενείς με διπολική διαταραχή (180). Σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματά, μόνο οι ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακό επεισόδιο, ανεξαρτήτως φύλου, είχαν αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων. Αν και δεν έχουν αναφερθεί ακόμη διαφορές στον αριθμό των μονοκυττάρων που σχετίζονται με την κατάσταση της διάθεσης, έχουν αναφερθεί διαφορές στη φλεγμονώδη απόκριση που σχετίζεται με τα μονοκύτταρα σε όλες τις φάσεις διάθεσης (181) και στα στάδια της διπολικής διαταραχής (182).

Σε προηγούμενες μελέτες, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων βρέθηκε να είναι μειωμένος ή παρόμοιος σε ασθενείς με διπολική διαταραχή συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (154,183,184). Αντιθέτως τα αποτελέσματά μας δεν έδειξαν διαφορές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων μεταξύ των ασθενών με διπολική διαταραχή και των υγιών μαρτύρων. Παρόλα αυτά αυτό το εύρημα δεν θα μπορούσε να αποκλείσει πιθανές αλλαγές στο ανοσοποιητικό προφίλ των ασθενών, καθώς τα αποτελέσματά μας βασίστηκαν μόνο στα αποτελέσματα γενικής αίματος και όχι άλλων εξετάσεων.

Στη συνέχεια αξιολογήσαμε τους δείκτες φλεγμονής NLR, PLR, MLR και SII. Ο δείκτης φλεγμονής NLR εμφανίστηκε αυξημένος σε όλους τους ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο ανεξαρτήτως φύλου, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι ο αυξημένος δείκτης NLR σε ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές είναι ένα σταθερό και επαναλαμβανόμενο εύρημα σε πολλές μελέτες παγκοσμίως (158,185). Ο δείκτης NLR φαίνεται να είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του μανιακού επεισοδίου και μειώνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου ύφεσης μετά από την κατάλληλη θεραπεία (186,187). Επομένως, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης πρόβλεψης εκδήλωσης μανιακού επεισοδίου στους ασθενείς με διπολική διαταραχή (145). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις μέσες τιμές του δείκτη NLR μεταξύ ασθενών που εκδήλωσαν μανιακό και καταθλιπτικό επεισόδιο σε αυτή τη μελέτη. Επιπλέον, διαφορές αναφορικά με το φύλο έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες (υπο)μανιακών ασθενών (188), ενώ, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, ο δείκτης NLR δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο καθώς παρουσιάστηκε αυξημένος τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ασθενείς ανεξαρτήτου φάσης διάθεσης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, ο δείκτης φλεγμονής MLR παρουσιάζεται αυξημένος σε ασθενείς που εκδηλώνουν είτε μανιακό είτε καταθλιπτικό επεισόδιο. Επιπλέον ο δείκτης MLR φαίνεται να επηρεάζεται διαφορετικά από το φύλο του ασθενούς, καθώς ο δείκτης φλεγμονής MLR εμφανίζεται οριακά αυξημένος μόνο στους άνδρες που εκδήλωσαν μανιακό επεισόδιο. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες που ανέφεραν αυξημένες τιμές MLR σε ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακά επεισόδια (158) και αξίζει να σημειωθεί ότι οι τιμές του δείκτη MLR παρέμειναν αυξημένες κατά τη διάρκεια της ύφεσης του επεισοδίου σε σύγκριση με τις τιμές του MLR στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Κάτι τέτοιο υποστηρίζει τη χρησιμότητα του δείκτη ως δείκτη πρόβλεψης φάσεων/ κατάστασης της διπολικής διαταραχής (187). Επιπροσθέτως, οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλο και τον δείκτη φλεγμονής MLR έχει αναφερθεί σε (υπο)μανιακούς ασθενείς (188). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα για τις τιμές του δείκτη φλεγμονής MLR στους ασθενείς με διπολική

διαταραχή ποικίλλουν μεταξύ των μελετών (145,157,158,187). Ως εκ τούτου, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την αξιολόγηση του δείκτη φλεγμονής MLR σε διαφορετικές φάσεις της διπολικής διαταραχής καθώς και για την καθιέρωση της χρησιμότητάς του ως δείκτη φάσεων και χαρακτηριστικών της διπολικής διαταραχής.

Ο δείκτης φλεγμονής PLR είναι ένας σχετικά νέος δείκτης που δίνει πληροφορίες σχετικά με τη φλεγμονή και τη θρόμβωση και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως προγνωστικός δείκτης σε καρδιαγγειακές παθήσεις (189). Αν και ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν μειωμένος στους άνδρες ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακό επεισόδιο συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς που εκδήλωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τον δείκτη PLR μεταξύ αυτών των ομάδων. Ωστόσο, αρκετές μελέτες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με τον δείκτη PLR. Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση ανέφερε υψηλότερη τιμή PLR σε ασθενείς με διπολική διαταραχή συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (158), ενώ άλλες μελέτες έδειξαν χαμηλότερη τιμή PLR σε ασθενείς με μικτό επεισόδιο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (186), ή καμία διαφορά στον PLR μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγιείς μάρτυρες (145). Αυτές οι αποκλίσεις μπορεί να αποδοθούν σε διαφορές στον αριθμό των αιμοπεταλίων ή των λεμφοκυττάρων. Για παράδειγμα, οι Özdin και Usta, 2021 ανέφεραν υψηλότερες τιμές του δείκτη PLR κατά τη διάρκεια των μανιακών επεισοδίων σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων, αλλά αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων (187).

Ο δείκτης systemic immune-inflammation (SII) είναι ένας καινούργιος βιοδείκτης που θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την κατάσταση της φλεγμονής. Έχει μελετηθεί ευρέως στον καρκίνο (190,191), αλλά έχουν δημοσιευθεί λίγες μελέτες για τις συναισθηματικές διαταραχές (165,189). Βρήκαμε ότι ο δείκτης SII είναι κυρίως αυξημένος στους άνδρες που εκδήλωσαν κάποιο μανιακό επεισόδιο και στις γυναίκες που εκδήλωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται σε προηγούμενες μελέτες όπου ο δείκτης SII ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που εκδήλωσαν επεισόδιο κατάθλιψης συγκριτικά με τους ασθενείς που έπασχαν από μονοπολική κατάθλιψη (165). Τέλος, μια άλλη μελέτη ανέφερε υψηλότερο δείκτη SII σε ασθενείς με διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια ενός μανιακού επεισοδίου συγκριτικά με τους ασθενείς που εκδήλωσαν καταθλιπτικό επεισόδιο (192).

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, οι δείκτες NLR και SII παρουσιάστηκαν αυξημένοι, χωρίς να επηρεάζονται από το φύλο και από τη φάση της διπολικής διαταραχής. Μόνο ο δείκτης MLR, καθώς και ο αριθμός των μονοκυττάρων, φαίνεται να είναι αυξημένοι με μεγάλο μέγεθος επίδρασης (Cohen's d) στους ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακό επεισόδιο. Διαφορές που σχετίζονται με το φύλο παρατηρήθηκαν κυρίως στον δείκτη SII. Πιο συγκεκριμένα οι άνδρες ασθενείς που εκδήλωσαν μανιακά επεισόδια και οι γυναίκες ασθενείς που εκδήλωσαν καταθλιπτικά επεισόδια είχαν αυξημένο δείκτη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή χαμηλού βαθμού μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής.

Σύγκριση επιπέδου ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγιών μαρτύρων

Εισαγωγή

Αν και η παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής παραμένει ασαφής, μηχανισμοί όπως το οξειδωτικό στρες και η νευροπλαστικότητα έχουν πρόσφατα ενοχοποιηθεί (193). Είναι γνωστό ότι τα άτομα με σοβαρές ψυχικές ασθένειες, όπως η διπολική διαταραχή έχουν χειρότερα επίπεδα (σωματικής) υγείας και μειωμένο προσδόκιμο ζωής σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (194). Η υψηλή θνησιμότητα εξαιτίας καρδιαγγειακών παθήσεων στους ασθενείς που πάσχουν από διπολική διαταραχή αποδίδεται εν μέρει σε αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου – οι οποίοι με την κατάλληλη πρόληψη/θεραπεία μπορούν να αποφευχθούν/θεραπευθούν: παχυσαρκία, κάπνισμα, διαβήτης, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (195). Η φλεγμονή είναι ένας μηχανισμός που παίζει ρόλο όχι μόνο στην αθηροσκλήρωση αλλά και σε διάφορες νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπου εμπλέκεται σε σύνθετες και αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις με νευροτροφίνες και οξειδωτικό στρες (196).

Τα αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι παρεκκλίσεις στα ανοσοφλεγμονώδη μονοπάτια συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης (197). Αρκετοί μηχανισμοί έχουν εντοπιστεί για να εξηγήσουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ των διαταραχών της διάθεσης και της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού (197). Από τη μία πλευρά, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί συμπεριφορές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων, όπως κακή διάθεση, ανηδονία, ανορεξία και απώλεια βάρους (198), και οι νευροφλεγμονώδεις ασθένειες συνδέονται με συναισθηματικά συμπτώματα (199). Από την άλλη πλευρά, μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές διάθεσης (μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και η διπολική διαταραχή) σχετίζονται με την περιφερική φλεγμονώδη απορρύθμιση (200,201).

Οι δείκτες περιφερικής φλεγμονής αναφέρονται συχνά στη διπολική διαταραχή (202–204). Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες ή πολυπεπίδια που μεταφέρουν κυτταρικό σήμα που μεσολαβούν και ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή (197). Έχει αποδειχθεί ότι οι κυτοκίνες διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (205), επηρεάζοντας έτσι πολλές πτυχές της παθοφυσιολογίας της διαταραχής της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού των νευροδιαβιβαστών, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, της νευρικής πλαστικότητας (206), και στη συνέχεια μεταβάλλοντας την ενεργοποίηση του εγκεφάλου και επηρεάζοντας το συναίσθημα και τη συμπεριφορά (197).

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια σημαντική προφλεγμονώδης κυτοκίνη. Ορισμένες μελέτες έχουν βρει υψηλά επίπεδα IL-6 ορού σε ασθενείς με κατάθλιψη (201,207), ενώ άλλες μελέτες δεν ανέφεραν διαφορές στα επίπεδα IL-6 μεταξύ ασθενών με κατάθλιψη και υγείων μαρτύρων (208,209). Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6 σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη μετά από αντικαταθλιπτική θεραπεία - μια πρόσφατη μελέτη που αφορούσε έναν κινεζικό πληθυσμό (200). Άλλη μελέτη, βρήκε υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονώδους κυτοκίνης (IL-6) και φτωχότερες αντικαταθλιπτικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (210). Ωστόσο, άλλα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και του άγχους μετά τη θεραπεία δεν σχετίζεται με αλλαγές στους δείκτες φλεγμονής (211). Τα αυξημένα επίπεδα της αντιδραστικής CRP είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης οξέων φλεγμονωδών αντιδράσεων. Μέχρι σήμερα, η CRP παραμένει ένας πιθανός βιοδείκτης για την διπολική διαταραχή, χωρίς όμως αυτό να μπορεί να ειπωθεί με σιγουριά (197).

Η δράση των κυτοκινών στα εγκεφαλικά κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα σημαντικό συστατικό της νευροανοσολογικής και νευροφλεγμονώδους απόκρισης (196). Οι κυτοκίνες και τα σχετικά εκκριτικά προϊόντα από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού επικοινωνούν με το ενδοκρινικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα για να ρυθμίσουν τις συλλογικές τους λειτουργίες (212). Στον τομέα των διαταραχών της διάθεσης, το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να παίζει έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Με τα χρόνια, ένας σημαντικός αριθμός στοιχείων υποδηλώνει ότι η μείζονα κατάθλιψη σχετίζεται με δυσλειτουργία των φλεγμονωδών μεσολαβητών (213). Ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη που κατά τα άλλα είναι κλινικά υγείς έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ενεργοποιημένες φλεγμονώδεις οδούς, με αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, πρωτεΐνες οξείας φάσης και αυξημένη έκφραση χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης (214–216).

Εκτός από την προφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-6 (217), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται όταν υπάρχει μόλυνση και φλεγμονή. Θεωρείται επίσης ότι είναι ένας άλλος πιθανός βιοδείκτης για την ανίχνευση ανοσολογικής απορρύθμισης στην διπολική διαταραχή. Υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ της CRP και των διαταραχών της διάθεσης, ειδικά κατά τη διάρκεια ενός μανιακού επεισοδίου (218–220). Η αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την αντίσταση στη θεραπεία και τη χρονιότητα στη μονοπολική κατάθλιψη (221–223). Πρόσφατα, οι Becking et al. (224) έδειξε αυξημένη CRP για την πρόβλεψη μελλοντικής ανάπτυξης συμπτωμάτων μανίας σε ένα δείγμα ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, υποδηλώνοντας επίσης ότι αυτός είναι ένας υποτύπος με δυσμενή πρόγνωση.

Τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η διπολική διαταραχή και η φλεγμονή συνδέονται μέσω κοινών γενετικών πολυμορφισμών και γονιδιακής έκφρασης, καθώς και αυξημένων επιπέδων κυτοκινών (225) κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων (226) και ευθυμίας (227).

Μεθοδολογία

1. Δείγμα

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (αριθμός απόφασης 7/2η / 26.03.2020). Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συγκατάθεσή πριν συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 35 σταθεροποιημένοι ενήλικες ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο εκείνοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες που δεν παρουσίαζαν κάποια άλλη σοβαρή πάθηση, όπως αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσο ή διαβήτη. Η διάγνωση της διπολικής διαταραχής επιβεβαιώθηκε σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, τέταρτη έκδοση (DSM-IV) (228). Η φάση στην οποία βρισκόταν οι ασθενείς κρίθηκε από τον θεράπων ιατρό τους, σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV-TR (228). Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια για τη διαταραχή της διάθεσης (MDQ) (166), το ερωτηματολόγιο Major Depression Inventory (MDI) (167), το ερωτηματολόγιο του πρώιμου τραύματος (Early Trauma Inventory-Self-Report-Short-Form, ETI-SR-SF) (229), το ερωτηματολόγιο Ανίχνευσης Διαταραχών Κατάχρησης - Εξάρτησης Αλκοόλ (AUDIT) (230) και το ερωτηματολόγιο Temperament scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego - Autoquestionnaire Version (Temps-A) (231).

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 70 άτομα, τα οποία επιλέχθηκαν έτσι ώστε η ομάδα ελέγχου να είναι σταθμισμένη σύμφωνα με την ηλικία και το φύλο της ομάδας των ασθενών. Οι υγιείς εθελοντές συλλέχθηκαν από το μικροβιολογικό εργαστήριο του Κέντρου Υγείας Λάρισας, οι οποίοι προσήλθαν για έλεγχο ρουτίνας. Όλοι οι υγιείς εθελοντές δήλωσαν ότι δεν είχαν προσωπικό ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών και απόπειρες αυτοκτονίας και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο για τη διαταραχή της διάθεσης (MDQ) (166) και το ερωτηματολόγιο Major Depression Inventory (MDI) (167).

2. Μέτρηση ιντερλευκίνης 6 και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)

Πέντε χιλιοστόλιτρα αίματος χωρίς αντιπηκτικά λήφθηκαν με φλεβοκέντηση από κάθε άτομο την ημέρα της κλινικής συνέντευξης. Ο ορός λήφθηκε με φυγοκέντρηση στα 1.000xg για 10 λεπτά και στη συνέχεια διατηρήθηκε παγωμένος στους -80°C μέχρι την ανάλυση.

Ο προσδιορισμός της ανθρώπινης IL-6 έγινε ποσοτικά στον ορό του αίματος με ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) στον αυτόματο αναλυτή DSX® - DYNEX χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα εμπορικά αντιδραστήρια Human Interleukin-6 ELISA – BioVendor Research and Diagnostic Products, Czech Republic, σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστρια εταιρείας. Το διαθέσιμο κιτ χρησιμοποιεί αντί-IL 6 αντίσωμα το οποίο είναι προσροφημένο σε μικροβουθίσματα. Στη συνέχεια προστίθεται το δείγμα και η ανθρώπινη IL-6 που υπάρχει συνδέεται με τα αντισώματα που έχουν προσροφηθεί στα μικροπηγάδια. Ένα συζευγμένο με βιοτίνη αντίσωμα κατά της ανθρώπινης IL-6 προστίθεται και συνδέεται με την ανθρώπινη IL-6 που έχει δεσμευτεί από το πρώτο αντίσωμα. Τα σύμπλοκα βιοτίνης – συζευγμένου μονοκλωνικού αντισώματος που δεν συνδέθηκαν με την IL-6 απομακρύνονται μετά από πλύσεις. Στη συνέχεια προστίθεται στρεπταβιδίνη-HRP και τα δείγματα επωάζονται ώστε να συνδεθούν τα σύμπλοκα βιοτίνης-αντισώματος. Ακολουθούν πλύσεις ώστε να απομακρυνθεί η ασύνδετη στρεπταβιδίνη-HRP. Στη συνέχεια προστίθεται χρωμογόνο υπόστρωμα (TBM – τετραμεθυλοβενζιδίνη) το οποίο αντιδρά με την HRP. Ακολουθεί επώαση 10 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου (18ο – 25οC) και απουσία φωτός και τερματισμός της αντίδρασης με την προσθήκη φωσφορικού οξέος. Στη συνέχεια τα δείγματα φωτομετρήθηκαν στα 450 nm. Για τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε πρότυπη καμπύλη. Το όριο ανίχνευσης της ανθρώπινης IL-6 του περιγραφόμενου κιτ είναι 0,92 pg/ml ενώ αναμενόμενες τιμές βάση φυσιολογικού πληθυσμού για δείγματα ορών είναι $\leq 12,7$ pg/ml. Δεν αναφέρονται περιορισμοί της μεθόδου ως προς τα αιμολυμένα και λιπαιμικά δείγματα ενώ η διατήρηση των δειγμάτων στους -20οC δεν φαίνεται να επηρεάζει την ανοσοαντιδραστικότητα της IL-6 (232).

Ο προσδιορισμός της έγινε ποσοτικά στον ορό του αίματος με νεφελομετρία στον αυτόματο αναλυτή ATELLICA NEPH 630 System – Siemens χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα εμπορικά αντιδραστήρια CardioPhase® hsCRP, σύμφωνα με τις οδηγίες τις κατασκευάστριας εταιρείας, Στο δείγμα του ορού προστίθεται διάλυμα με σωματίδια πολυστυρενίου επικαλυμμένα με μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για την ανθρώπινη CRP. Τα αντισώματα anti-CRP αντιδρούν με την πρωτεΐνη αντιγόνο (CRP) στο δείγμα

και σχηματίζουν σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος (233). Στη συνέχεια το δείγμα μετράται με τη μέθοδο της νεφελομετρίας η οποία βασίζεται στην αρχή μέτρησης της έντασης φωτός που σκεδάζεται ή ανακλάται από αδιάλυτα αιωρούμενα σωματίδια, υγρού συνήθως δείγματος, προς τον ανιχνευτή, ο οποίος δεν είναι στην ίδια διεύθυνση με την προσπίπτουσα ακτινοβολία αλλά υπό γωνία (234). Στον αναλυτή ATELLICA NEPTH 630 System η μέτρηση της έντασης γίνεται υπό γωνία 13-24ο. Το φυσιολογικό εύρος τιμών της CRP είναι ≤ 5 mg/L ενώ το κατώτερο όριο ανίχνευσης της μεθόδου είναι το 3,3 mg/L . Σημαντικά αυξημένα λιπίδια ορού και θολερότητα δείγματος μπορούν να επηρεάσουν τη μέτρηση ενώ δεν επηρεάζεται από τιμές χολερυθρίνης έως 0,6 g/L, αιμοσφαιρίνης έως 10 g/L και τριγλυκεριδίων έως 16 g/L (233).

3. Στατιστική ανάλυση

Περιγραφικές μέθοδοι στατιστικής χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που αποτελούν το δείγμα της παρούσας μελέτης.

Συνεχείς μεταβλητές

Μέτρα θέσης και διασποράς όπως μέση τιμή, ελάχιστη και μέγιστη τιμή, τυπική απόκλιση χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα για μεταβλητές των οποίων η κατανομή των τιμών προσεγγίζει ικανοποιητικά την κανονική, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (mean, standard deviation) ενώ για μεταβλητές των οποίων τα δεδομένα δεν κατανέμονται κανονικά, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median, IQR). Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για απόκλιση από την κανονική κατανομή με στατιστικό έλεγχο Kolmogorov- Smirnov για ένα δείγμα, όσο και με γραφικό έλεγχο (ιστόγραμμα, P-P plots, Q-Q plots) και για παραβίαση της υπόθεσης ομοιογένειας της διακύμανσης (δοκιμή Levene) για κάθε σύγκριση. Αναλόγως πραγματοποιήθηκαν το Student's T-Test και το Welch τεστ για συνεχή δεδομένα. Τα Cohen's d για το τεστ t υπολογίστηκαν και τα ερμήνευσαν ως εξής: 0.2 θεωρήθηκε μικρό μέγεθος διαφοράς, 0.5 μεσαίο μέγεθος διαφοράς και 0,8 μεγάλο μέγεθος διαφοράς.

Κατηγορικές μεταβλητές

Για τη περιγραφή κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα (%). Για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο

έλεγχος χ^2 . Όλοι οι υπολογισμοί για την πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης H_0 (p-value) βασίστηκαν σε δοκιμασίες δύο κατευθύνσεων, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το όριο του 5%.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας IBM SPSS Statistics for Windows, Version.26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ΗΠΑ).

Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται η περιγραφική ανάλυση του δείγματος. Συνολικά συμμετείχαν 35 ασθενείς με διπολική διαταραχή εκ των οποίων οι 13 (37.1%) ήταν άντρες και οι 22 (62.9%) γυναίκες. Η διάμεση ηλικία του δείγματος ήταν τα 45.1 έτη και η διάμεση ηλικία έναρξης της διαταραχής τα 26.5 έτη. Ο διάμεσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 28.7 με ενδοτεταρτομοριακό πλάτος 8. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών (65.7%) δήλωσε ότι κατοικούσε σε αστική περιοχή και μόλις το ένα τρίτο σε αγροτική περιοχή. Η πλειοψηφία των ασθενών (75.6) δήλωσε ότι κάπνιζε με διάμεση τιμή αριθμού τσιγάρων 10/ημέρα (δηλαδή μισό πακέτο τσιγάρων ανά ημέρα). Όσον αφορά την οικογενειακή κατάσταση περίπου οι μισοί (45,7%) συμμετέχοντες ήταν άγαμοι, το 31.4% παντρεμένοι ή σε σχέση, το 20% διαζευγμένοι και το 2.9% χήροι. Αναφορικά με την εκπαίδευση, το 22.9% είχε τελειώσει το δημοτικό ή και το γυμνάσιο, το 42,9% των συμμετεχόντων έχε τελειώσει το Λύκειο και το 34.3% ήταν κάτοχοι πτυχίου τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνεργοι (37.1%), το ένα πέμπτο (20%) ήταν δημόσιοι υπάλληλοι και συνταξιούχοι (17.1%), το 5.7% δούλευε στον ιδιωτικό τομέα και το 14.3% δήλωσε ως απασχόληση τα οικιακά. Το 54.3% των συμμετεχόντων συναντιέται με τους φίλους του πάνω από τρεις φορές το μήνα, το 14.3% δύο φορές το μήνα, το 5.7% μία φορά το μήνα και το 25.7% καμία φορά. Το 42.9% των συμμετεχόντων δήλωσε τουλάχιστον μία συννοσηρότητα, κανένας δεν δήλωσε ότι κάνει ή έκανε χρήση ναρκωτικών ουσιών και το 37.1% δήλωσε ότι κάποιος πρώτου βαθμού συγγενής του έπασχε από διπολική διαταραχή ή κατάθλιψη. Αναφορικά με την χρήση αλκοόλ, διαπιστώθηκε ότι το ένα ένατο (11.4%) των συμμετεχόντων αντιμετώπιζε ή είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα προβλήματα με την κατανάλωση αλκοόλ. Τέλος, στις τελευταίες γραμμές του περιγραφικού πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσοι και το ενδοτεταρτομοριακό πλάτος των τιμών των σκορ των ερωτηματολογίων, «Temperament scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego» και ETI (Early Trauma Inventory-Self-Report-SF).

Πίνακας 1. Περιγραφική παρουσίαση ασθενών με διπολική διαταραχή

| Μεταβλητή | | Συχνότητα (%) Ή Διάμεσος (Ενδοτεταρτομοριακό πλάτος) |
|--|---------------------------|---|
| Φύλο | Άρρεν | 13 (37.1) |
| | Θήλυ | 22 (62.9) |
| Ηλικία | | 42.0 (13.8) |
| Ηλικία έναρξης | | 26.5 (16.3) |
| Δείκτης Μάζας Σώματος | | 28.7 (8.0) |
| Περιοχή διαμονής | Αστική | 23 (65.7) |
| | Αγροτική | 12 (34.3) |
| Καπνιστική συνήθεια | | 25 (71.4) |
| Αριθμός τσιγάρων/ημέρα | | 10.0 (19.3) |
| Οικογενειακή κατάσταση | Άγαμος/η | 16 (45.7) |
| | Παντρεμένος/η/σε σχέση | 11 (31.4) |
| | Διαζευγμένος/η | 7 (20.0) |
| | Χήρος/α | 1 (2.9) |
| Εκπαίδευση | Δημοτικό& Γυμνάσιο | 8 (22.9) |
| | Λύκειο | 15 (42.9) |
| | ΙΕΚ& ΤΕΙ& ΑΕΙ& Μετ. Σπ. | 12 (34.3) |
| Εργασία | Άνεργος | 13 (37.1) |
| | Ιδιωτικός υπάλληλος | 2 (5.7) |
| | Δημόσιος υπάλληλος | 7 (20.0) |
| | Συνταξιούχος | 6 (17.1) |
| | Οικιακά | 5 (14.3) |
| | Άλλο | 1 (2.9) |
| Φορές που βρίσκεται με φίλους ανά μήνα | 0 | 9 (25.7) |
| | 1 | 2 (5.7) |
| | 2 | 5 (14.3) |
| | >=3 | 19 (54.3) |
| Συννοσηρότητες | | 15 (42.9) |
| Ναρκωτικές ουσίες | | 0 (0.0) |
| Ιστορικό | | 13 (37.1) |
| Εντοπισμό δυσλειτουργιών εξαιτίας του αλκοόλ | | 4 (11.4) |
| TEMPS -A scores | Σκορ κυκλοθυμίας | 4.0 (6.0) |
| | Σκορ κατάθλιψης | 2.0 (3.0) |
| | Σκορ ευερεθιστότητας | 1.0 (2.0) |
| | Σκορ υπερθυμίας | 4.0 (4.0) |
| | Σκορ άγχους | 1.0 (3.0) |
| ETI (Early Trauma Inventory-Self-Report-SF) | Γενικό τραύμα | 3.0 (4.0) |
| | Σωματική κακοποίηση | 2.0 (2.0) |
| | Συναισθηματική κακοποίηση | 3.0 (5.0) |
| | Σεξουαλική κακοποίηση | 0.0 (2.0) |

Από τον πίνακα 2 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ιντερλευκίνης 6, των δημογραφικών και των απαντήσεων στα ερωτηματολόγια.

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταβλητών με τα επίπεδα της IL-6

| Μεταβλητή | | Διάμεσος (Ενδοτεταρτομοριακό πλάτος) Ή Spearman coefficient | Sig. |
|--|-----------------------------|---|-------|
| Φύλο | Άρρεν | 1.07 (0.94) | 0.191 |
| | Θήλυ | 1.28 (0.81) | |
| Ηλικία | | 0.03 | 0.861 |
| Ηλικία έναρξης | | -0.16 | 0.461 |
| Χρόνια ασθένειας | | 0.14 | 0.511 |
| Δείκτης Μάζας Σώματος | | 0.32 | 0.060 |
| Περιοχή διαμονής | Αστική | 1.19 (0.94) | 0.482 |
| | Αγροτική | 1.29 (0.71) | |
| Καπνιστική συνήθεια | Ναι | 1.25 (0.94) | 0.653 |
| | Όχι | 1.23 (0.44) | |
| Αριθμός τσιγάρων/ημέρα | | -0.24 | 0.167 |
| Οικογενειακή κατάσταση | Άγαμος/η | 1.16 (0.53) | 0.196 |
| | Παντρεμένος/η/σε σχέση | 1.38 (1.44) | |
| | Διαζευγμένος/η | 1.25 (0.83) | |
| | Χήρος/α | - | |
| Εκπαίδευση | Δημοτικό& Γυμνάσιο | 1.50 (1.11) | 0.669 |
| | Λύκειο | 1.25 (1.10) | |
| | ΙΕΚ& ΤΕΙ& ΑΕΙ& Μεταπτυχιακό | 1.26 (0.29) | |
| Εργασία | Άνεργος | 1.25 (0.98) | 0.581 |
| | Ιδιωτικός υπάλληλος | 0.97 (-) | |
| | Δημόσιος υπάλληλος | 1.16 (0.31) | |
| | Συνταξιούχος | 1.35 (0.94) | |
| | Οικιακά | 1.21 (1.27) | |
| | Άλλο | - | |
| Φορές που βρίσκεται με φίλους ανά μήνα | 0 | 1.19 (1.27) | 0.737 |
| | 1 | 1.20 (-) | |
| | 2 | 1.32 (0.92) | |
| | >=3 | 1.25 (0.95) | |
| Ιστορικό | Ναι | 1.21 (0.63) | 0.506 |
| | Όχι | 1.32 (0.93) | |
| Εντοπισμό δυσλειτουργιών εξαιτίας του αλκοόλ | Ναι | 1.04 (0.74) | 0.326 |
| | Όχι | 1.25 (0.83) | |
| TEMPS -A scores | Σκορ κυκλοθυμίας | $\rho=0.12$ | 0.512 |

| | | | |
|---|---------------------------|--------------|-------|
| | Σκορ κατάθλιψης | $\rho=0.13$ | 0.461 |
| | Σκορ ευερεθιστότητας | $\rho=-0.05$ | 0.776 |
| | Σκορ υπερθυμίας | $\rho=-0.30$ | 0.080 |
| | Σκορ άγχους | $\rho=0.21$ | 0.236 |
| ETI (Early Trauma Inventory-Self-Report- SF) | Γενικό τραύμα | $\rho=-0.04$ | 0.829 |
| | Σωματική κακοποίηση | $\rho=0.02$ | 0.914 |
| | Συναισθηματική κακοποίηση | $\rho=0.15$ | 0.391 |
| | Σεξουαλική κακοποίηση | $\rho=0.10$ | 0.581 |

Από τον πίνακα 3 παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο μεταξύ της ηλικίας έναρξης, του χρόνου (έτη) ασθένειας και των επιπέδων της CRP.

Πίνακας 3. Συσχέτιση μεταβλητών με τα επίπεδα της CRP

| Μεταβλητή | | Διάμεσος (Ενδοτεταρτομοριακό πλάτος) H Spearman coefficient | Sig. |
|------------------------|-----------------------------|---|-------|
| Φύλο | Άρρεν | 3.30 (1.64) | 0.699 |
| | Θήλυ | 3.30 (2.60) | |
| Ηλικία | | -0.11 | 0.527 |
| Ηλικία έναρξης | | 0.52 | 0.010 |
| Χρόνια ασθένειας | | -0.55 | 0.005 |
| Δείκτης Μάζας Σώματος | | 0.29 | 0.087 |
| Περιοχή διαμονής | Αστική | 3.30 (2.28) | 0.771 |
| | Αγροτική | 3.30 (1.87) | |
| Καπνιστική συνήθεια | Ναι | 3.30 (1.03) | 0.162 |
| | Όχι | 3.89 (8.32) | |
| Αριθμός τσιγάρων/ημέρα | | -0.29 | 0.095 |
| Οικογενειακή κατάσταση | Άγαμος/η | 3.30 (1.22) | 0.471 |
| | Παντρεμένος/η/σε σχέση | 3.30 (5.08) | |
| | Διαζευγμένος/η | 3.30 (0.83) | |
| | Χήρος/α | - | |
| Εκπαίδευση | Δημοτικό& Γυμνάσιο | 3.30 (2.86) | 0.602 |
| | Λύκειο | 3.30 (1.18) | |
| | IEK& TEI& AEI& Μεταπτυχιακό | 3.30 (2.28) | |
| Εργασία | Άνεργος | 3.30 (1.21) | 0.969 |
| | Ιδιωτικός υπάλληλος | 4.35 (-) | |
| | Δημόσιος υπάλληλος | 3.30 (2.28) | |
| | Συνταξιούχος | 3.30 (4.04) | |
| | Οικιακά | 3.30 (6.64) | |

| | | | |
|--|---------------------------|-------------|-------|
| | Άλλο | - | |
| Φορές που βρίσκεται με φίλους ανά μήνα | 0 | 3.30 (1.67) | 0.368 |
| | 1 | 7.74 (-) | |
| | 2 | 3.30 (4.65) | |
| | >=3 | 3.30 (2.28) | |
| Ιστορικό | Ναι | 4.48 (3.68) | 0.193 |
| | Όχι | 3.30 (0.42) | |
| Εντοπισμό δυσλειτουργιών εξαιτίας του αλκοόλ | Ναι | 3.92 (1.88) | 0.822 |
| | Όχι | 3.30 (2.28) | |
| TEMPS -A scores | Σκορ κυκλοθυμίας | 0.04 | 0.808 |
| | Σκορ κατάθλιψης | 0.13 | 0.460 |
| | Σκορ ευερεθιστότητας | -0.10 | 0.568 |
| | Σκορ υπερθυμίας | 0.01 | 0.969 |
| | Σκορ άγχους | -0.16 | 0.363 |
| ETI (Early Trauma Inventory-Self-Report-SF) | Γενικό τραύμα | 0.01 | 0.940 |
| | Σωματική κακοποίηση | -0.01 | 0.956 |
| | Συναισθηματική κακοποίηση | 0.06 | 0.742 |
| | Σεξουαλική κακοποίηση | 0.07 | 0.681 |

Από τον πίνακα 4 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ως προς τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 και της CRP μεταξύ σταθεροποιημένων ασθενών και μαρτύρων.

Πίνακας 4. Σύγκριση ιντερλευκίνης-6 μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγιών μαρτύρων

| Μεταβλητή | | Συχνότητα ή Διάμεσος (Ενδοτεταρτομοριακό πλάτος) | | Sig. |
|----------------|-------|--|-----------------|-------|
| | | Ασθενείς με διπολική διαταραχή | Υγιείς μάρτυρες | |
| Φύλο | Άρρεν | 13 | 25 | 0.886 |
| | Θήλυ | 22 | 45 | |
| Ηλικία | | 45.5 (15.8) | 45.0 (16.0) | 0.842 |
| Ιντερλευκίνη 6 | | 1.25 (0.87) | 1.37 (0.85) | 0.825 |
| CRP | | 3.30 (2.10) | 3.30 (0.01) | 0.156 |

Συζήτηση

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα από προηγούμενες μελέτες σχετικά με την παρουσία αυξημένων δεικτών φλεγμονής σε σταθεροποιημένους ασθενείς με διπολική διαταραχή (ευθυμική φάση) (196). Προηγούμενες μελέτες έχουν βρει συσχέτιση με την IL-6 και την οξεία συμπτωματολογία στη διπολική διαταραχή είτε πρόκειται για παρουσία μανιακού είτε καταθλιπτικού επεισοδίου (226). Συγκριτικά με

ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, τα επίπεδα IL-6 είναι αυξημένα είτε παρουσιάζουν κάποιο επεισόδιο είτε όχι (196). Έτσι μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η αυξημένη IL-6 φαίνεται να εξαρτάται από την κατάσταση στην οποία ο ασθενής με διπολική διαταραχή βρίσκεται.

Όσον αφορά τη CRP, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2015 Dargél et al. (235) προσπάθησε να ανιχνεύσει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ διπολικής διαταραχής και CRP. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση, τα επίπεδα CRP ήταν αυξημένα σε μανιακούς και ευθυμικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά όχι σε ασθενείς σε καταθλιπτική φάση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Πρόσφατες προοπτικές μελέτες κατέγραψαν μεταβολές της CRP σε διάφορες καταστάσεις διάθεσης (236), καθώς και πριν και μετά από διάφορες θεραπείες (237). Επιπλέον, μια αυξημένη CRP βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διπολικής διαταραχής όψιμης έναρξης σε μεγάλο δημογραφικό δείγμα της Δανίας (238). Προσθέτοντας σε αυτό το σύνολο γνώσεων, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η χρήση της CRP ως βιοδείκτη για την πρόβλεψη της έκβασης σε ένα περιβάλλον φροντίδας εξωτερικών ιατρείων δεν είναι τόσο εύκολα εφαρμόσιμη όσο φαίνεται.

Η ερμηνεία αυτής της μελέτης και των αποτελεσμάτων της πρέπει να λάβει υπόψη ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν την πιθανή ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων. Παράγοντες όπως η διατροφή και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά σε αλλαγές στους δείκτες φλεγμονής. Η αυξημένη επίπτωση ασθενειών και η αυξημένη θνησιμότητα σε μικρότερη ηλικία στην διπολική διαταραχή αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο (239). Η πλειονότητα αυτών των ασθενειών σχετίζονται με τη φλεγμονή, ιδιαίτερα καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη (239). Παρόλο που οι ασθενείς με σημαντικά ιατρικά προβλήματα αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας, ο έλεγχος για ιατρικές καταστάσεις, μεταβολικές αλλαγές και παράγοντες τρόπου ζωής δεν ήταν δυνατός.

Ένας άλλος πιθανός συγχυτικός παράγοντας σχετίζεται με τα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται από ασθενείς με διπολική διαταραχή. Φαίνεται ότι οι σταθεροποιητές διάθεσης γενικά (και το λίθιο ειδικότερα) εξασθενούν το προφλεγμονώδες περιβάλλον (pro-inflammatory milieu) (240).

Major Depression Inventory (MDI)

Παρακαλώ απαντήστε στις παρακάτω ερωτήσεις σημειώνοντας το τετράγωνο στα δεξιά που αντιστοιχεί καλύτερα σ' αυτό που ισχύει για εσάς την τελευταία εβδομάδα.

1. Αισθανόσαστε να έχετε πεσμένη διάθεση ή λυπημένος/η;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

2. Είχατε χάσει το ενδιαφέρον σας για τις καθημερινές σας δραστηριότητες;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

3. Αισθανόσαστε να σας λείπουν η δύναμη και η ενέργεια;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

4. Αισθανόσαστε λιγότερη αυτοπεποίθηση;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

5. Αισθανόσαστε τύψεις συνειδήσεως ή ενοχές;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

6. Αισθανόσαστε ότι δεν αξίζει η ζωή να ζει κανείς;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

7. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε πχ όταν διαβάζατε μια εφημερίδα ή βλέπατε τηλεόραση;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

8. Α. Αισθανόσαστε μεγάλη ανησυχία;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

B. Αισθανόσαστε υποτονικά;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

9. Είχατε προβλήματα στον ύπνο σας κατά τη διάρκεια της νύχτας;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

10. Α. Είχατε μειωμένη όρεξη για φαγητό;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

Β. Είχατε αυξημένη όρεξη για φαγητό;

Σπάνια 0 1 2 3 4 5 **Πολύ συχνά**

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΟΥ ΘΥΜΙΚΟΥ (MDQ)

Οδηγίες: Παρακαλούμε απαντήστε την κάθε ερώτηση με τον καλύτερο τρόπο που μπορείτε.

| | Ναι | Όχι |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Υπήρξε ποτέ περίοδος που δεν υπήρξες ο συνηθισμένος σου εαυτός και... | | |
| Ένωσες τόσο καλά ή τόσο ανεβασμένος/η που οι άλλοι πίστευαν πως δεν ήσουν ο κανονικός σου εαυτός ή που ήσουν τόσο ανεβασμένος/η και εξαιτίας αυτού είχες προβλήματα; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ήσουν τόσο ευερέθιστος/η που φώναξες σε άλλους ή ξεκίνησες καβγάδες ή διαφωνίες; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ένωσες περισσότερη αυτοπεποίθηση από ό,τι συνήθως; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Που κοιμόσουν λιγότερο από ό,τι συνήθως και ανακάλυπτες πως δε σου έλειπε ύπνος; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ήσουν πιο ομιλητικός/ή ή μιλούσες πιο γρήγορα από ό,τι συνήθως; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Είχες σκέψεις που έτρεχαν στο κεφάλι σου ή να μη μπορούσες να επιβραδύνεις το μυαλό σου; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Είχες εύκολα διάσπαση προσοχής λόγω γεγονότων τριγύρω σου έτσι ώστε να έχεις πρόβλημα να συγκεντρωθείς ή να συνεχίσεις να παρακολουθείς αυτά που συνέβαιναν; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Είχες περισσότερη ενέργεια από ό,τι συνήθως; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ήσουν πιο ενεργητικός/ή ή να έκανες πιο πολλά πράγματα από ό,τι συνήθως; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ήσουν περισσότερο κοινωνικός/ή ή εξωστρεφής από ό,τι συνήθως, όπως για παράδειγμα, να τηλεφωνείς σε φίλους στη διάρκεια της νύχτας; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ενδιαφερόσουν για το σεξ περισσότερο από ό,τι συνήθως; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Έκανες πράγματα που δε τα συνηθίζεις ή οι άλλοι να νόμιζαν πως ήσουν υπερβολικός/ή, ανόητος/ή ή ριψοκίνδυνος/η; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ξόδευες χρήματα και προκαλούσες προβλήματα σε σένα και την οικογένειά σου; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Αν απάντησες ΝΑΙ σε περισσότερες από μία από τις παραπάνω ερωτήσεις, έχουν αρκετά από αυτά συμβεί ταυτόχρονα την ίδια περίοδο; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Πόσο μεγάλο πρόβλημα σου προκάλεσαν όλα αυτά, όπως να μη μπορείς να δουλέψεις, να κάνεις οικογένεια, να έχεις οικονομικές ή νομικές υποθέσεις ή να μιλέκεσαι σε διαφωνίες ή καυγάδες; (Παρακαλώ σημειώστε μόνο μια απάντηση) | | |
| <input type="checkbox"/> Κανένα πρόβλημα <input type="checkbox"/> Ασήμαντο πρόβλημα <input type="checkbox"/> Μέτριο πρόβλημα <input type="checkbox"/> Σοβαρό πρόβλημα | | |
| 4. Έχει κάποιος από τους εξ αίματος συγγενείς (για παράδειγμα παιδιά, αδέρφια, γονείς, παππούς και γιαγιά, θείες, θείοι) μανιοκαταθλιπτική νόσο ή διπολική διαταραχή; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Σας έχει, οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή σας, κάποιος επαγγελματίας υγείας πει ότι έχετε μανιοκαταθλιπτική νόσο ή διπολική διαταραχή; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ερωτηματολόγιο [Questionnaire]

Το Τεστ Εντοπισμού Δυσλειτουργιών από την Χρήση Αλκοόλ: Εκδοχή Αυτοαναφοράς

Ασθενή, επειδή η χρήση του αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει την υγεία σας και να παρέμβει στην λήψη ορισμένων φαρμάκων και θεραπειών, θεωρούμε σημαντικό να σας κάνουμε μερικές ερωτήσεις για την δική σας χρήση αλκοόλ. Οι απαντήσεις σας θα παραμείνουν εμπιστευτικές γι αυτό σας παρακαλούμε να είστε ειλικρινείς στις απαντήσεις σας.

Σημειώστε με **X** στο κουτί που περιγράφει καλύτερα την απάντησή σας σε κάθε ερώτηση.

1 standard drink =



1 κανονικό ποτό =
μεσαίο ποτήρι μπύρας (285mls) ή μικρό κουτάκι κρασί (100mls) ή «σφηνάκι» οινοπνευματωδών (30mls)

1.5 standard drinks =



1.5 κανονικά ποτά =
1 μεγάλο ποτήρι μπύρας (425mls) ή 1 ι ποτήρι (375mls) ή 1 μικρή μπουκάλια (375mls)

Ηλικία: _____

Φύλο: Άνδρας Γυναίκα

- Πόσο συχνά πίνετε ποτό που περιέχει αλκοόλ;
 - Ποτέ [Πηγαίνετε στις Ερ. 9-10]
 - 1 φορά το μήνα ή λιγότερο
 - 2 ως 4 τέσσερις φορές το μήνα
 - 2 ως 3 φορές τη βδομάδα
 - 4 ή περισσότερες φορές τη βδομάδα
- Πόσα αλκοολούχα ποτά πίνετε σε μια συνηθισμένη ημέρα;
 - 1 ή 2
 - 3 ή 4
 - 5 ή 6
 - 7, 8, ή 9
 - 10 ή περισσότερα
- Πόσο συχνά πίνετε έξι ή περισσότερα ποτά κάθε φορά;
 - Ποτέ
 - Λιγότερο από 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά τη βδομάδα
 - Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Πέρυσι, πόσο συχνά βρήκατε ότι δε μπορούσατε να σταματήσετε να πίνετε από τη στιγμή που αρχίσατε να πίνετε;
 - Ποτέ
 - Λιγότερο από 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά τη βδομάδα
 - Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Πέρυσι, πόσο συχνά δεν πετύχατε να κάνετε ότι συνήθως κάνετε λόγω κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών;
 - Ποτέ
 - Λιγότερο από 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά τη βδομάδα
 - Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Πέρυσι, πόσο συχνά χρειάζασατε ένα πρώτο ποτό το πρωί για να μπορέσετε να αρχίσετε την ημέρα μετά από μεγάλη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών;
 - Ποτέ
 - Λιγότερο από 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά τη βδομάδα
 - Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Πέρυσι, πόσο συχνά είχατε συναίσθημα ενοχής ή τύψη μετά από κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών;
 - Ποτέ
 - Λιγότερο από 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά τη βδομάδα
 - Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Πέρυσι, πόσο συχνά δε μπορούσατε να θυμηθείτε τι συνέβηκε το προηγούμενο βράδυ λόγω κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών;
 - Ποτέ
 - Λιγότερο από 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά το μήνα
 - 1 φορά τη βδομάδα
 - Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Έχετε τραυματιστεί εσείς ή κάποιος άλλος λόγω της δικής σας κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών;
 - Όχι
 - Ναι, αλλά όχι πέρυσι
 - Ναι, πέρυσι
- Ανησυχούν οι συγγενείς, ή φίλοι ή γιατρός ή άλλος επαγγελματίας υγείας για την κατανάλωσή σας ποτού ή σας συνέστησαν να το μετριάσετε;
 - Όχι
 - Ναι, αλλά όχι πέρυσι
 - Ναι, πέρυσι

AUDIT © World Health Organization 1989

Temperament scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego

Autoquestionnaire Version (Temps-A)

Μετάφραση-Προσαρμογή: Φουντουλάκης ΚΝ, και συνεργάτες

Βάλτε σε κύκλο το Σ (Σωστό) για όλες τις προτάσεις που σας ταιριάζουν για μεγάλο διάστημα της ζωής σας. Βάλτε σε κύκλο το Λ (Λάθος) για όλες τις υπόλοιπες που δεν ταιριάζουν για μεγάλο διάστημα της ζωής σας.

1. Η ικανότητά μου να σκέπτομαι αλλάζει σημαντικά, άλλοτε είναι οξεία και άλλοτε εξασθενημένη, χωρίς εμφανή λόγο. Σ. Λ.
2. Συνεχώς από γεμάτος ζωντάνια γίνομαι νοθρός Σ. Λ.
3. Συχνά παρουσιάζω ξαφνικές αλλαγές στη διάθεση και την ενεργητικότητά μου. Σ. Λ.
4. Κάποιες φορές βλέπω τα πράγματα με έντονα χρώματα και άλλες φορές χωρίς καθόλου χρώμα. Σ. Λ.
5. Η διάθεση μου αλλάζει συχνά χωρίς κανένα λόγο. Σ. Λ.
6. Αμφιταλαντεύομαι ανάμεσα στο να είμαι κοινωνικός και να είμαι κλεισμένος στον εαυτό μου. Σ. Λ.
7. Η διάθεση και η ενεργητικότητά μου βρίσκονται είτε ψηλά είτε χαμηλά, σπάνια σε ενδιάμεση κατάσταση. Σ. Λ.
8. Αμφιταλαντεύομαι ανάμεσα σε αισθήματα υπερβολικής αυτοπεποίθησης και αισθήματα αβεβαιότητας για τον εαυτό μου. Σ. Λ.
9. Η ανάγκη μου για ύπνο ποικίλλει πολύ από λίγες μόνο ώρες σε περισσότερες από 9 ώρες. Σ. Λ.
10. Μερικές φορές πέφτω να κοιμηθώ νοιώθοντας θαυμάσια, αλλά ξυπνώ το πρωί νοιώθοντας ότι η ζωή δεν αξίζει. Σ. Λ.
11. Μπορώ πραγματικά να συμπαθώ πολύ κάποιον και μετά να χάνω τελείως το ενδιαφέρον μου για αυτόν. Σ. Λ.
12. Είμαι ο τύπος του ανθρώπου που μπορεί να νιώθει ταυτόχρονα λυπημένος και χαρούμενος. Σ. Λ.
13. Μου λένε ότι δεν μπορώ να δω τα πράγματα από την εύθυμη πλευρά τους. Σ. Λ.
14. Είμαι ο τύπος του ανθρώπου που αμφιβάλει για όλα. Σ. Λ.
15. Είμαι ένα πολύ δύσπιστο άτομο. Σ. Λ.
16. Είμαι από χαρακτήρα ένα ανικανοποίητο άτομο. Σ. Λ.
17. Είμαι ένα λυπημένο, δυστυχισμένο άτομο. Σ. Λ.
18. Νομίζω ότι τα πράγματα συχνά εξελίσσονται άσχημα. Σ. Λ.
19. Τα παρατάω εύκολα. Σ. Λ.
20. Παραπονιέμαι πολύ. Σ. Λ.
21. Μου λένε ότι εκρήγνυμαι χωρίς λόγο. Σ. Λ.
22. Μπορεί να γίνω τόσο έξαλλος που μπορεί ακόμη και να χτυπήσω κάποιον. Σ. Λ.
23. Συχνά γίνομαι τόσο έξαλλος που θα μπορούσα να σπάσω οτιδήποτε. Σ. Λ.
24. Όταν κάποιος χωθεί στο δρόμο μου, μπορώ να φθάσω σε έντονο καβγά. Σ. Λ.

25. Όταν διαφωνώ με κάποιον, μπορεί να φθάσω και σε ζωνηρή λογομαχία. Σ. Λ.
26. Όταν είμαι θυμωμένος ξεσπώ σε άλλους. Σ. Λ.
27. Είμαι γνωστός για ότι βρίζω πολύ. Σ. Λ.
28. Μου έχουν πει ότι γίνομαι βίαιος με λίγα μόνο ποτά. Σ. Λ.
29. Έχω ευφράδεια στο λόγο, πείθω και εμπνέω τους άλλους. Σ. Λ.
30. Συχνά έχω πολλές και σημαντικές ιδέες. Σ. Λ.
31. Μου αρέσει να καταπιάνομαι με καινούργια πράγματα ακόμη και αν είναι επικίνδυνα. Σ. Λ.
32. Μου αρέσει να λέω ανέκδοτα. Οι άλλοι λένε ότι έχω χιούμορ. Σ. Λ.
33. Έχω ικανότητες και επιδεξιότητες σε πολλούς τομείς. Σ. Λ.
34. Είμαι εντελώς «άνετος» ακόμη και με ανθρώπους που ξέρω ελάχιστα. Σ. Λ.
35. Μου αρέσει να βρίσκομαι με πολλούς ανθρώπους. Σ. Λ.
36. Είμαι ο τύπος του ανθρώπου που επιθυμεί να είναι το αφεντικό. Σ. Λ.
37. Συχνά με καταλαμβάνει ένας φόβος ότι ένα μέλος της οικογένειάς μου θα πάθει μια σοβαρή αρρώστια. Σ. Λ.
38. Πάντα σκέφτομαι ότι κάποιος μπορεί να μου φέρει ξαφνικά άσχημα νέα για κάποιο μέλος της οικογένειάς μου.
Σ. Λ.
39. Όταν κάποιος αργεί να επιστρέψει σπίτι, φοβάμαι ότι του συνέβη κάποιο ατύχημα. Σ. Λ.

A/A....



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΕΛΤΙΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος δηλώνω ότι ενημερώθηκα από τους επιστήμονες σχετικά με την έρευνα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με τίτλο «Κλινικές συσχετίσεις της διαταραχής χρήσης αλκοόλ σε καταθλιπτικούς ασθενείς με μονοπολική και διπολική διαταραχή και σύγκριση βιοδεικτών μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγιών μαρτύρων» η οποία είναι τμήμα της διατριβής με θέμα «Επιδημιολογική μελέτη της νοσηρότητας και της θνησιμότητας νευρολογικών και ψυχικών νοσημάτων, αυτοκτονιών, βίαιων θανάτων και ατυχημάτων και η γεωγραφική και πληθυσμιακή αποτύπωση αυτών, στη Θεσσαλία» και συναινώ ότι με την παρούσα δήλωση, τα στοιχεία που θα συλλέξουν οι ερευνητές (από τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και από το βιολογικό υλικό (αίμα)) να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για επιστημονικούς ερευνητικούς λόγους και τηρουμένης της απαραίτητης εχεμύθειας και εμπιστευτικότητας των παρεχόμενων πληροφοριών.

Ημερομηνία/...../.....

Υπογραφή συναινούντος

Βιβλιογραφία

1. Καπρίνης, Γεώργιος, Γκιούζεπας Ι, Ιακωβίδης Α, Κανδύλης Δ, Φωκάς Κ. Κλινική Ψυχιατρική. Θεσσαλονίκη: Παρισινού; 2009. 568 p.
2. American Psychiatric Association. American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. 2013.
3. Mental disorders [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
4. Mental health [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1
5. Mental Health ATLAS 2020 [Internet]. [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036703>
6. WHO. International classification of diseases : [9th] ninth revision, basic tabulation list with alphabetic index. WHO, editor. 1978.
7. Dementia [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
8. World Alzheimer Reports | Alzheimer's Disease International [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report>
9. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: Estimates from the framingham study. Stroke. 2006 Feb;37(2):345–50.
10. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's and Dementia. 2020 Mar 1;16(3):391–460.
11. World Alzheimer Report 2013: An analysis of long-term care for dementia | Alzheimer's Disease International [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2013>
12. Bruti G, Cavallucci E, Mancini M, Bitossi A, Baldereschi M, Sorbi S. A systematic review of the quality of studies on dementia prevalence in Italy. BMC Health Serv Res. 2016 Oct 26;16(1):1–10.
13. Pérès K, Brayne C, Matharan F, Grasset L, Helmer C, Letenneur L, et al. Trends in Prevalence of Dementia in French Farmers from Two Epidemiological Cohorts. J Am Geriatr Soc. 2017 Feb 1;65(2):415–20.
14. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, Pérez-Arechaederra D, Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, et al. Cognitive impairment and dependence of patients with diabetes older than 65 years old in an urban area (DERIVA study) Neurology, stroke and cognition. BMC Geriatr. 2016 Feb 1;16(1).
15. Nunes B, Silva RD, Cruz VT, Roriz JM, Pais J, Silva MC. Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. BMC Neurol. 2010 Jun 11;10.
16. Kosmidis MH, Vlachos GS, Anastasiou CA, Yannakoulia M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, et al. Dementia Prevalence in Greece. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2018;32(3):232–9.
17. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. Biomed Res Int. 2014;2014.

18. Σχιζοφρένεια - Βικιπαίδεια [Internet]. [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://el.wikipedia.org/wiki/Σχιζοφρένεια>
19. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? Vol. 64, *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association; 2007. p. 1123–31.
20. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Spellman M, O’Hare A, Walsh D. The Roscommon Family Study: II. The Risk of Nonschizophrenic Nonaffective Psychoses in Relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(8):645–52.
21. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Vol. 374, *The Lancet*. 2009. p. 635–45.
22. Schizophrenia [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
23. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1195–203.
24. Bhugra D. The Global Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May 31;2(5):e151.
25. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992;20:1–97.
26. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. Vol. 10, *Annual Review of Clinical Psychology*. Annual Reviews Inc.; 2014. p. 425–48.
27. Epidemiology and risk factors of schizophrenia - PubMed [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994378/>
28. Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, et al. The need for speed: An update on methamphetamine addiction. Vol. 31, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Canadian Medical Association; 2006. p. 301–13.
29. Lecomte T, Dumais A, Dugré JR, Potvin S. The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2018 Oct 1;268:189–92.
30. Akindipe T, Wilson D, Stein DJ. Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: Prevalence and risk factors. *Metab Brain Dis*. 2014;29(2):351–7.
31. Farnia V, Shakeri J, Tatari F, Juibari TA, Bajoghli H, Golshani S, et al. Demographic and mental history-related data predicted occurrence of psychosis in metamphetamine users. *Psychiatry Res*. 2016 Jun 30;240:431–4.
32. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. 2006 Oct;101(10):1473–8.
33. Matsumoto T, Tachimori H, Tanibuchi Y, Takano A, Wada K. Clinical features of patients with designer-drug-related disorder in Japan: A comparison with patients with methamphetamine- and hypnotic/anxiolytic-related disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(5):374–82.
34. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: A systematic review. Vol. 128, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Acta Psychiatr Scand; 2013. p. 179–93.

35. Krahn GL. WHO World Report on Disability: A review [Internet]. Vol. 4, Disability and Health Journal. Disabil Health J; 2011 [cited 2020 Sep 18]. p. 141–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21723520/>
36. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: A Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931–9.
37. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jun 1;131(6):417–25.
38. Pini S, De Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology*. 2005 Aug;15(4):425–34.
39. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241–51.
40. Pini S, De Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology*. 2005 Aug;15(4):425–34.
41. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. Vol. 46, *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc.; 2005. p. 8–13.
42. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Sep;8(9):251–69.
43. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. Vol. 37, *Revista Brasileira de Psiquiatria*. Associacao Brasileira de Psiquiatria; 2015. p. 155–61.
44. Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. Vol. 5, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. Bentham Science Publishers; 2009. p. 3.
45. Esan O, Esan A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. Vol. 51, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2016. p. 93–100.
46. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Vol. 19, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2017. p. 84–96.
47. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: Systematic review and meta-analysis. Vol. 209, *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists; 2016. p. 454–9.
48. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: A systematic review. Vol. 5, *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord; 2003. p. 231–42.
49. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. Vol. 193, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2016. p. 165–74.
50. Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(6):829–36.

51. Understanding Alcohol Use Disorder | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/understanding-alcohol-use-disorder>
52. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. Vol. 373, *The Lancet*. Lancet; 2009. p. 2223–33.
53. Bellos S, Petrikis P, Malliori M, Mavreas V, Skapinakis P. Prevalence of Alcohol Use Disorders and Their Association with Sociodemographic Determinants and Depression/Anxiety Disorders in a Representative Sample of the Greek General Population. *Psychiatry J*. 2020 Feb 10;2020:1–11.
54. Cheng ATA, Gau SF, Chen THH, Chang JC, Chang YT. A 4-Year Longitudinal Study on Risk Factors for Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Feb 1;61(2):184–91.
55. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>
56. Πρωτόκολλο.
57. Yang P, Tao R, He C, Liu S, Wang Y, Zhang X. The risk factors of the alcohol use disorders-through review of its comorbidities. *Front Neurosci*. 2018 May 11;12(MAY):303.
58. Reid AG, Lingford-Hughes AR, Cancela LM, Kalivas PW. Substance abuse disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2012. p. 419–31.
59. Statistical Bulletin 2020 — prevalence of drug use | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://www.emcdda.europa.eu/data/stats2020/gps>
60. Greek national focal point | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cited 2021 Jul 3]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/about/partners/reitox/greece_en
61. NIDA. What are risk factors and protective factors? [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/publications/preventing-drug-use-among-children-adolescents/chapter-1-risk-factors-protective-factors/what-are-risk-factors>
62. Mental health [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_2
63. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Jan 17];18(5):459. Available from: [/pmc/articles/PMC6459001/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
64. World Federation of Neurology, World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse. Atlas, country resources for neurological disorders. :71.
65. Meningitis | CDC [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/index.html>
66. J A, R H, DJ C, JG W. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA*. 1999 Jul 14;282(2):175–81.

67. Ginsberg L. DIFFICULT AND RECURRENT MENINGITIS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar;75(Suppl 1):i16.
68. Μηνιγγίτιδα Βακτηριακή - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://eody.gov.gr/disease/minigitida-vaktiriaki/>
69. Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N, Glennie L, Wright C, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Dec 1;17(12):1061–82.
70. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson’s disease: Genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011 Feb 28;6:193–222.
71. Understanding Parkinson’s | Parkinson’s Foundation [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons>
72. Parkinson’s Disease Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Parkinsons-Disease-Information-Page>
73. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):939–53.
74. Martino R, Candundo H, Lieshout P van, Shin S, Crispo JAG, Barakat-Haddad C. Onset and progression factors in Parkinson’s disease: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2017 Jul 1;61:132–41.
75. V L, Y BS, E C, S F, R W, CE C. Measuring the burden and mortality of hospitalisation in Parkinson’s disease: A cross-sectional analysis of the English Hospital Episodes Statistics database 2009–2013. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 May 1;21(5):449–54.
76. Luetic G, Menichini ML. Multiple sclerosis prevalence in Santa Fe province, Argentina. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun 1;41.
77. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Vol. 26, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 27–40.
78. Jamali A, Sadeghi-Demneh E, Fereshtenajad N, Hillier S. Somatosensory impairment and its association with balance limitation in people with multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2017 Sep 1;57:224–9.
79. Nicoletti A, Rascunà C, Boumediene F, Vasta R, Cicero CE, Lo Fermo S, et al. Incidence of multiple sclerosis in the province of Catania. A geo-epidemiological study. *Environ Res*. 2020 Mar 1;182.
80. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Vol. 83, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1022–4.
81. Milonas I, Tsounis S, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand*. 1990;81(1):43–7.
82. Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *Eur Neurol*. 2003;49(1):8–12.

83. Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Western Greece: A 23-year survey. *Neuroepidemiology*. 2008 May;30(3):167–73.
84. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):129–35.
85. Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north - incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970-2010. *BMC Neurol*. 2014 Dec 4;14(1).
86. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Vol. 7, *The Lancet Neurology*. *Lancet Neurol*; 2008. p. 268–77.
87. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1728–35.
88. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review. Vol. 22, *International Review of Psychiatry*. *Int Rev Psychiatry*; 2010. p. 2–13.
89. Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: A demographic study of 8,000 patients and changes over time. *Eur Neurol*. 2010 Dec;64(6):331–6.
90. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis-A critical analysis of potential environmental factors. Vol. 10, *Autoimmunity Reviews*. *Autoimmun Rev*; 2011. p. 495–502.
91. Börü ÜT, Duman A, Kulualp AŞ, Güler N, Taşdemir M, Yılmaz Ü, et al. Multiple sclerosis prevalence study the comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine (United States)*. 2018 Oct 1;97(42).
92. Epilepsy - Symptoms and causes - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2021 Sep 4]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
93. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr 1;46(4):470–2.
94. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296–303.
95. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020 Mar 1;54(2):185–91.
96. WA H, JF A, LT K. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–8.
97. P C, C C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015 Jun 1;17(2):117–23.
98. Risk Factors of Epilepsy | Epilepsy Foundation [Internet]. [cited 2021 Sep 20]. Available from: <https://www.epilepsy.com/learn/about-epilepsy-basics/what-are-risk-factors>

99. Snow J. On the mode of communication of cholera 2nd edn. John Churchill, New Burlington Street, London, England. 1855;
100. Kwan MP, Lee J. Geovisualization of human activity patterns using 3D GIS: a time-geographic approach. *Spatially integrated social science*. 2004;27:721–44.
101. Curtis AJ, Lee WAA. Spatial patterns of diabetes related health problems for vulnerable populations in Los Angeles. *Int J Health Geogr*. 2010 Aug 27;9(1):1–10.
102. Cromley EK. GIS and Disease. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.publhealth24012902141019> [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2022 Jan 5];24:7–24. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.publhealth.24.012902.141019>
103. Κεντρική Σελίδα ΕΛΣΤΑΤ - ELSTAT [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.statistics.gr/el/home>
104. Gordis L. Epidemiology. In: *The occurrence of disease*. Fithh. Elsevier Saunders; 2014. p. 75–81.
105. Ramsay CR, Matowe L, Grilli R, Grimshaw JM, Thomas RE. Interrupted time series designs in health technology assessment: Lessons from two systematic reviews of behavior change strategies. Vol. 19, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. Cambridge University Press; 2003. p. 613–23.
106. Shepherd H, Livingston G, Chan J, Sommerlad A. Hospitalisation rates and predictors in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019 Jul 15;17(1):130.
107. Wolf D, Rhein C, Geschke K, Fellgiebel A. Preventable hospitalizations among older patients with cognitive impairments and dementia. *Int Psychogeriatr*. 2019 Jan 1;31(3):383–91.
108. Pickens S, Naik AD, Catic A, Kunik ME. Dementia and Hospital Readmission Rates: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017 Oct 19;7(3):346–53.
109. Thomas S, Senior ST, Analyst H, Rowe P. A cross sectional analysis of the Mental Health Services Data Set and the English Hospital Episode Statistics data set.
110. Olfson M, Ascher-Svanum H, Faries DE, Marcus SC. Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2011;62(10):1138–45.
111. Care of adults with mental health and substance abuse disorders in U.S. community hospitals, 2004 | IGH Hub [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://ighhub.org/resource/care-adults-mental-health-and-substance-abuse-disorders-us-community-hospitals-2004>
112. Moggi F. Epidemiology, etiology and treatment of patients with psychosis and co-morbid substance use disorder. Vol. 75, *Therapeutische Umschau*. Verlag Hans Huber AG; 2018. p. 37–43.
113. Alcohol Related Psychosis - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459134/>
114. Bamba C. Yesterday once more? Unemployment and health in the 21st century. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2010;64(3):213–5.

115. Agriculture, Livestock, Fishery - ELSTAT [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.statistics.gr/en/statistics/agr>
116. Lindström M, Rosvall M. Marital status, social capital, economic stress, and mental health: A population-based study. *Social Science Journal*. 2012;49(3):339–42.
117. Goel N, Behere P. Effect of Marriage on Clinical Outcome of Persons with Bipolar Affective Disorder: A Case-control Study. *Int J Sci Study*. 2016;4(2):46–50.
118. Goodwin FK, Jamison KR. Personality, personality disorders, and interpersonal functioning. In: *Manic-depressive illness Bipolar disorders and recurrent depression*. Second. New York: Oxford University Press; 2007. p. 323–54.
119. Bauwens F, Tracy A, Pardoën D, Vander Elst M, Mendlewicz J. Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients: A comparison with age- and sex-matched controls. *British Journal of Psychiatry*. 1991;159(AUG.):239–44.
120. Guze SB, Woodruff RA, Clayton PJ. 'Secondary' affective disorder: A study of 95 cases. *Psychol Med*. 1971;1(5):426–8.
121. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network - II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67(1–3):45–59.
122. Skapinakis P, Bellos S, Koupidis S, Grammatikopoulos I, Theodorakis PN, Mavreas V. Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry*. 2013 Jun 4;13(1):163.
123. Isaac M, Chand P, Murthy P. Schizophrenia outcome measures in the wider international community. *British Journal of Psychiatry*. 2007;191(SUPPL. 50).
124. Gariépy G, Honkaniemi H, Quesnel-Vallée A. Social support and protection from depression: Systematic review of current findings in western countries. *British Journal of Psychiatry*. 2016;209(4):284–93.
125. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014 May 1;14(5):397–405.
126. Fujioka S, Fukae J, Ogura H, Mishima T, Yanamoto S, Higuchi MA, et al. Hospital-based study on emergency admission of patients with Parkinson's disease. *eNeurologicalSci*. 2016 Sep 1;4:19–21.
127. JA T, PD T. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J*. 2006 Aug;36(8):524–6.
128. Nusrat S, Levinthal D, Bielefeldt K. Hospitalization Rates and Discharge Status in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2013;2013:1–7.
129. Moghaddam VK, Sarmadi M, Tatari M, Najafi F, Esmaeili A, Hadei M. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Torbat-e Heydarieh (Northeast of Iran) during 1982-2016. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug 1;24:184–9.
130. Pirttialo AL, Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Adult hospital admissions associated with multiple sclerosis in Finland in 2004–2014. *Ann Med*. 2018 May 19;50(4):354–60.

131. Maia C, Costa A, Abreu P, Sá MJ. All-cause hospitalizations in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol*. 2019 Mar 16;68(6):229–35.
132. Carmona R, Linares C, Recio A, Ortiz C, Díaz J. Emergency multiple sclerosis hospital admissions attributable to chemical and acoustic pollution: Madrid (Spain), 2001–2009. *Science of the Total Environment*. 2018 Jan 15;612:111–8.
133. CE B, TL D. The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia*. 2015 Sep 1;56(9):1376–87.
134. ML B, C B, N M, D P, C H. Seizure-related hospital admissions, readmissions and costs: Comparisons with asthma and diabetes in South Australia. *Seizure*. 2017 Aug 1;50:73–9.
135. Khoo A, Frasca J, Whitham E. Epilepsy and Seizure-Related Hospital Admissions to an Australian Neurology Unit: A Prospective Observational Study. <https://doi.org/101080/0018586820201828010>. 2020 Jan 1;99(1):29–36.
136. Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, Green AR, Camargo CA, et al. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med*. 2008 Jun;1(2):97.
137. Dickson JM, Jacques R, Reuber M, Hick J, Campbell MJ, Morley R, et al. Emergency hospital care for adults with suspected seizures in the NHS in England 2007–2013: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018 Oct 1;8(10):e023352.
138. Holmquist L, Russo CA, Elixhauser A. Hospitalizations for Epilepsy and Convulsions, 2005. *Agency for Healthcare Research and Quality*. 2008;2007(46):1–11.
139. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1. 2018 Mar 8;4(1):1–16.
140. Ribeiro JS, Pereira D, Salagre E, Coroa M, Oliveira PS, Santos V, et al. Risk Calculators in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Brain Sciences* 2020, Vol 10, Page 525. 2020 Aug 6;10(8):525.
141. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Sep 1;128(3):179–93.
142. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2015 Aug 30;228(3):925–7.
143. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2021 Dec 24];12:2057–62. Available from: <https://www.dovepress.com/mean-platelet-volume-in-bipolar-disorder-the-search-for-an-ideal-bioma-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>
144. Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB, Maruschak NA, Lee Y, McIntyre RS. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. *J Affect Disord*. 2015 Dec 1;188:149–59.
145. Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2019 Aug 18 [cited 2021 Dec 26];73(6):372–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31304832/>

146. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Małecka M, Samochowiec J, Jarosz K, et al. Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Mar 9];88:870–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278851/>
147. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Mar 9];11(7):726–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19839997/>
148. Brietzke E, Kauer-Sant’Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Mar 9];23(8):1079–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406226/>
149. Huang TL, Lin FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Mar 30 [cited 2022 Mar 9];31(2):370–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17064834/>
150. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Mar 9];15(4):384–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19488045/>
151. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res* [Internet]. 2006 Feb 16 [cited 2022 Mar 9];1073–1074(1):25–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16448631/>
152. Köhler O, Sylvia LG, Bowden CL, Calabrese JR, Thase M, Shelton RC, et al. White blood cell count correlates with mood symptom severity and specific mood symptoms in bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jun 2];51(4):355–65. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867416644508?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
153. Cassidy F, Wilson WH, Carroll BJ. Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states: evidence for immune activation. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 2];105(1):60–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086227/>
154. Darko DF, Rose J, Christian Gillin J, Golshan S, Baird SM. Neutrophilia and lymphopenia in major mood disorders. *Psychiatry Res* [Internet]. 1988 [cited 2022 Jun 2];25(3):243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3186859/>
155. Çakır U, Tuman TC, Yıldırım O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatr Danub*. 2015 Jun;27(2):180–4.
156. Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, Öztürk A, Bahçeci B, Soyuçok E, et al. Effect of Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Decreased Mean Platelet Volume (MPV) Values on Inflammation in Acute Mania. *Noro Psikiyatrs Ars* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Dec 24];53(4):317. Available from: </pmc/articles/PMC5353037/>

157. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Cimpoesu P, Filioli PG, Aguglia E, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sciences* 2021, Vol 11, Page 58 [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Dec 24];11(1):58. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/1/58/htm>
158. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jun 8;84:229–36.
159. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];20(23):6212–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271081/>
160. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Dec 21 [cited 2022 Jun 2];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000729/>
161. Tong YS, Tan J, Zhou XL, Song YQ, Song YJ. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med* [Internet]. 2017 Oct 31 [cited 2022 Jun 2];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089030/>
162. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2015 Aug 5 [cited 2022 Jun 2];236(4):297–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250537/>
163. Erdogan M, Erdöl MA, Öztürk S, Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0274> [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2022 Jun 2];14(16):1553–61. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/bmm-2020-0274>
164. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. <p>Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression</p>. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2021 Jan 11 [cited 2022 Jun 2];16:97–105. Available from: <https://www.dovepress.com/association-between-systemic-immune-inflammation-index-and-diabetic-de-peer-reviewed-fulltext-article-CIA>
165. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, Movileanu RC, Moisa E, Manea M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 1924 [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Jun 2];10(9):1924. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1924/htm>
166. Tsopelas C, Konstantinidou D, Douzenis A. [Self-assessment questionnaires for the investigation of bipolarity]. *Psychiatriki*. 21(3):226–39.
167. Fountoulakis KN, Iocovides A, Kleanthous S, Samoulis S, Gougoulis K, Tsiptsios I, et al. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Major Depression Inventory. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2003 Jan 29 [cited 2022 Mar 11];3(1):1–8. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244x-3-2>

168. Guidelines on standard operating procedures for haematology [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205198>
169. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy WHO Library Cataloguing-in-Publication Data WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010;
170. Wolf JM. Elevated blood neutrophil concentration in mania. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1986 Jun [cited 2022 Jun 7];47(6):331. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3711035/>
171. Ahmetpahic D, Brinker D, Alferink J. Depression-Associated Cellular Components of the Innate and Adaptive Immune System. *Inflammation and Immunity in Depression: Basic Science and Clinical Applications*. 2018 Jan 1;1–16.
172. Wysokiński A, Margulska A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. <http://dx.doi.org/10.3109/080394882014984755> [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Jun 6];69(5):346–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08039488.2014.984755>
173. Osimo EF, Cardinal RN, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence and correlates of low-grade systemic inflammation in adult psychiatric inpatients: An electronic health record-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 May 1;91:226–34.
174. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* [Internet]. 2004 Jul [cited 2022 Jun 7];130(4):601–30. Available from: /record/2004-15935-004
175. Khanfer R, Phillips AC, Carroll D, Lord JM. Altered human neutrophil function in response to acute psychological stress. *Psychosom Med* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Jun 7];72(7):636–40. Available from: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2010/09000/Altered_Human_Neutrophil_Function_in_Response_to.6.aspx
176. Ignacchiti MDC, Sesti-Costa R, Marchi LF, Chedraoui-Silva S, Mantovani B. Effect of academic psychological stress in post-graduate students: The modulatory role of cortisol on superoxide release by neutrophils. <https://doi.org/10.3109/102538902010545459> [Internet]. 2011 May [cited 2022 Jun 7];14(3):290–300. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10253890.2010.545459>
177. Khanfer R, Lord JM, Phillips AC. Neutrophil function and cortisol:DHEAS ratio in bereaved older adults. *Brain Behav Immun*. 2011 Aug 1;25(6):1182–6.
178. Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Hampson P, Lord JM. Depressive symptoms are associated with reduced neutrophil function in hip fracture patients. *Brain Behav Immun*. 2013 Oct 1;33:173–82.
179. Barbosa IG, Rocha NP, Assis F, Vieira ELM, Soares JC, Bauer ME, et al. Monocyte and Lymphocyte Activation in Bipolar Disorder: A New Piece in the Puzzle of Immune Dysfunction in Mood Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jun 7];18(1):1–7. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article/18/1/pyu021/650836>
180. Hughes HK, Ashwood P. Overlapping evidence of innate immune dysfunction in psychotic and affective disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Feb 1;2:100038.

181. Ferrari P, Parisi MM, Colombo R, Becker M, Fries G, Ascoli BM, et al. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum from Individuals with Bipolar Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2022 Jun 7];16(1):103–8. Available from: <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2018.16.1.103>
182. Ascoli BM, Parisi MM, Bristot G, Antqueviezc B, Géa LP, Colombo R, et al. Attenuated inflammatory response of monocyte-derived macrophage from patients with BD: a preliminary report. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 7];7(1):1–11. Available from: <https://journalbipolarorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-019-0148-x>
183. Barbosa IG, Rocha NP, Vieira EL, Camkurt MA, Huguet RB, Guimarães FTL, et al. Decreased percentage of CD4+ lymphocytes expressing chemokine receptors in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 7];31(5):246–51. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/decreased-percentage-of-cd4-lymphocytes-expressing-chemokine-receptors-in-bipolar-disorder/08681909CC64CC29567F9C4BC5456600>
184. Drexhage RC, Weigelt K, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, et al. Immune and Neuroimmune Alterations in Mood Disorders and Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2011 Jan 1;101:169–201.
185. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. *J Affect Disord* [Internet]. 2022 Jul 15 [cited 2022 Jun 7];309:221–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722004311>
186. Kirlioglu SS, Balcioglu YH, Kalelioglu T, Erten E, Karamustafalioglu N. Comparison of the complete blood count-derived inflammatory markers in bipolar patients with manic and mixed episodes. *Bratislava Medical Journal*. 2019;120(3):195–9.
187. Özdin S, Usta MB. A comparison of inflammatory markers in manic and euthymic states of bipolar disorder. <https://doi.org/10.1080/0803948820201807048> [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 24];75(2):124–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08039488.2020.1807048>
188. Fusar-Poli L, Amerio A, Cimpoesu P, Grimaldi Filioli P, Natale A, Zappa G, et al. Gender Differences in Complete Blood Count and Inflammatory Ratios among Patients with Bipolar Disorder. *Brain Sciences* 2021, Vol 11, Page 363 [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2022 Jun 7];11(3):363. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/3/363/htm>
189. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. <https://doi.org/10.3109/095371042014979340> [Internet]. 2014 Oct 3 [cited 2022 Jun 7];26(7):680–1. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09537104.2014.979340>
190. Huang Y, Gao Y, Wu Y, Lin H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: A meta-analysis. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2020 Oct 12 [cited 2022 Jun 7];20(1):1–8. Available from: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-020-01590-4>
191. Ji Y, Wang H. Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2020 Aug 7 [cited 2022 Jun 7];18(1):1–11. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-020-01974-w>

192. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Xu H, Yin L, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Jun 7];22(1):1–18. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-03775-9>
193. Andreazza AC, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 May 11];111(2–3):135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539338/>
194. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: A review. *Psychiatric Services* [Internet]. 2009 Jan 13 [cited 2022 May 11];60(2):147–56. Available from: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2009.60.2.147>
195. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 May 11];30(1):77–85. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/yMzDgXTbCqmkZFsWpZ83jXs/?lang=pt>
196. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 May 11];33(3):268–74. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/v4SKWBtrFWKMN4yV4RRcPPk/?lang=en>
197. Lu YR, Rao YB, Mou YJ, Chen Y, Lou HF, Zhang Y, et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine (United States)* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Jul 26];98(7). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/02150/High_concentrations_of_serum_interleukin_6_and.24.aspx
198. D’Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, Dicay M, Le T, MacNaughton WK, et al. Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2015 Jul 29 [cited 2022 Jul 26];35(30):10821–30. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/35/30/10821>
199. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Jul 26];72(3):268–75. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2091919>
200. Mao R, Zhang C, Chen J, Zhao G, Zhou R, Wang F, et al. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2018 Sep 1;237:65–72.
201. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 2016 21:12 [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2022 Jul 26];21(12):1696–709. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp20163>
202. Isgren A, Sellgren C, Ekman CJ, Holmén-Larsson J, Blennow K, Zetterberg H, et al. Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes. *Brain Behav Immun*. 2017 Oct 1;65:195–201.

203. Wysokiński A, Margulska A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. <http://dx.doi.org/10.3109/080394882014984755> [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Jul 26];69(5):346–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08039488.2014.984755>
204. Munkholm K, Jacoby AS, Lenskjold T, Bruunsgaard H, Vinberg M, Kessing LV. Leukocytes in peripheral blood in patients with bipolar disorder – Trait and state alterations and association with levels of cytokines and C-reactive protein. *Psychiatry Res.* 2018 Mar 1;261:383–90.
205. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The Blood Brain Barrier and the Role of Cytokines in Neuropsychiatry. *Psychiatry (Edmont)* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jul 26];6(11):18. Available from: </pmc/articles/PMC2801483/>
206. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732–41.
207. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Jul 26];135(5):373–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.12698>
208. Wei J, Liu Y, Zhao L, Yang X, Ni P, Wang Y, et al. Plasma complement component 4 increases in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 26];14:37. Available from: </pmc/articles/PMC5741988/>
209. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015 Oct 1;49:206–15.
210. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, Locatelli C, de Wit H, Wijkhuijs AJM, et al. Higher Baseline Proinflammatory Cytokines Mark Poor Antidepressant Response in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2022 Jul 26];78(8):4015. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/cytokines-mark-poor-antidepressant-response>
211. Memon AA, Sundquist K, Ahmad A, Wang X, Hedelius A, Sundquist J. Role of IL-8, CRP and epidermal growth factor in depression and anxiety patients treated with mindfulness-based therapy or cognitive behavioral therapy in primary health care. *Psychiatry Res.* 2017 Aug 1;254:311–6.
212. Turnbull A v., Rivier C. Regulation of the HPA Axis by Cytokines. *Brain Behav Immun.* 1995 Dec 1;9(4):253–75.
213. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular Psychiatry* 1999 4:4 [Internet]. 1999 Sep 10 [cited 2022 May 11];4(4):317–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/4000586>
214. Yang K, Xie G, Zhang Z, Wang C, Li W, Zhou W, et al. Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1 β , tumour necrosis factor- α and leptin and their correlation in depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2007 Mar 26 [cited 2022 May 11];41(3):266–73. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/00048670601057759?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

215. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006 Jan 1;27(1):24–31.
216. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Jun 30;31(5):1044–53.
217. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009 Aug 1;116(3):214–7.
218. Cunha ÂB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Gonçalves CA, et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2008 Aug 23 [cited 2022 Aug 5];258(5):300–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-007-0797-0>
219. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 May 9;31(4):952–5.
220. Maes M, Smith R, Simon S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1995 Jan 1;20(2):111–6.
221. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Aug 5];70(1):31–41. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1356541>
222. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732–41.
223. Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski AK. Changes in Acute-Phase Proteins during Lithium Potentiation of Antidepressants in Refractory Depression. *Neuropsychobiology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Aug 5];35(3):123–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/119332>
224. Becking K, Boschloo L, Vogelzangs N, Haarman BCM, Riemersma-Van Der Lek R, Penninx BWJH, et al. The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2013 3:10 [Internet]. 2013 Oct 22 [cited 2022 Aug 5];3(10):e314–e314. Available from: <https://www.nature.com/articles/tp201387>
225. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun 2 [cited 2022 May 11];70(8):1078–90. Available from: <http://europepmc.org/article/MED/19497250>
226. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009 Aug 1;116(3):214–7.
227. Brietzke E, Kauer-Sant’Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with Bipolar Disorder. *Brain Behav Immun.* 2009 Nov 1;23(8):1079–82.

228. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1994. 886, xxvii, 886–xxvii p.
229. Volume 28 Issue 1 - Rates of childhood trauma in a sample of university students in Greece: The Greek version of the Early Trauma Inventory-Self Report [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: https://www.psychiatriki-journal.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=1338&Itemid=912&lang=en
230. Περιοδικό Ψυχιατρική [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: https://www.psychiatriki-journal.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=277&Itemid=107&lang=el
231. Fountoulakis KN, Siamouli M, Magiria M, Pantoula E, Moutou K, Kemeridou M, et al. Standardization of the TEMPS-A in the Greek general population. *J Affect Disord*. 2014 Apr 1;158:19–29.
232. Interleukin-. Human IL-6 ELISA. [cited 2022 Aug 9]; Available from: www.bmgrp.com
233. Document Library - Siemens Healthineers [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://doclib.siemens-healthineers.com/home>
234. Alex Kaplan RJKEOBT and AWL. Κλινική χημεία. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης; 231–232 p.
235. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 25 [cited 2022 Aug 5];76(2):3919. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/bipolar/c-reactive-protein-alterations-bipolar-disorder-meta>
236. Jacoby AS, Munkholm K, Vinberg M, Pedersen BK, Kessing LV. Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder – Results from a prospective study. *J Affect Disord*. 2016 Jun 1;197:167–74.
237. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res*. 2015 Aug 30;228(3):386–92.
238. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Aug 5];208(2):138–45. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/elevated-creactive-protein-and-lateonset-bipolar-disorder-in-78-809-individuals-from-the-general-population/4030FC20CB0D9645FCEF7486A69E1338>
239. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: A review. *Psychiatric Services*. 2009;60(2):147–56.
240. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun 2 [cited 2022 Jul 25];70(8):9049. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/medical/comorbidity/inflammation-phenomenology-pathophysiology-comorbidity>