

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γέννηση ενός παιδιού αποτελεί κορυφαίο και συνάμα σύνθετο ψυχοσωματικό γεγονός για τη ζωή της μητέρας. Η γυναίκα που βιώνει τη μετάβαση στη μητρότητα βρίσκεται ενώπιον μιας πολυδιάστατης αναγκαιότητας για προσαρμογή, σε επίπεδο βιολογικό, κοινωνικό και συναισθηματικό. Σύμφωνα με τους Kumar και Robson η τεκνοποίηση για κάποιες γυναίκες επιφυλάσσει παρατεταμένες συναισθηματικές δυσκολίες. Σχετικές μελέτες δείχνουν πως στις μέρες μας πολύ περισσότερες γυναίκες ζητούν ψυχιατρική βοήθεια το χρόνο αμέσως μετά τον τοκετό από ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι πρώτες αναφορές σε προβλήματα ψυχικής φύσης που σχετίζονται με τη λοχεία -δηλαδή, τη χρονική περίοδο που ακολουθεί τη γέννηση ενός παιδιού- ανάγονται στην αρχαιότητα. Συγκεκριμένα, λοχειακό θεωρείται σύμφωνα με την ψυχιατρική επιστήμη ένα επεισόδιο οποιασδήποτε ψυχικής διαταραχής όταν εκδηλωθεί εντός 4-6 εβδομάδων μετά από τον τοκετό, ενώ οι ψυχιατρικές καταστάσεις που συνοδεύουν τη λοχεία είναι κυρίως η θλίψη της μητρότητας, η λοχειακή κατάθλιψη και η λοχειακή ψύχωση. Οι ψυχικές διαταραχές στην κύηση και στην λοχεία διακρίνονται σε *μείζονες*, όπως η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή και σε *αγχώδεις*, όπως η διαταραχή του πανικού, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η μετατραυματική διαταραχή και οι διαταραχές πρόσληψης της τροφής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΡΟΣ Α. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ

Οι πρώτες αναφορές σε προβλήματα ψυχικής φύσης που σχετίζονται με τη λοχεία ανάγονται στον Ιπποκράτη. Αυτός μιλούσε για σχετιζόμενη με θηλασμό μανία στις γυναίκες. Το 1700 και 1800 μ.Χ. υπήρχαν περιγραφές περιστατικών λοχειακής τρέλας σε Γερμανία και Γαλλία. Στη δεκαετία του '70 η αφύπνιση του διεθνούς ενδιαφέροντος για θέματα ψυχικής υγείας της περιγεννητικής περιόδου στις γυναίκες οδήγησε στη δημιουργία της οργάνωσης Marce.

Λοχεία καλείται η χρονική περίοδος που έπεται της γέννησης ενός παιδιού. Σύμφωνα με ψυχιατρικά ταξινομητικά συστήματα λοχειακό θεωρείται για κάποια γυναίκα ένα επεισόδιο οποιασδήποτε ψυχικής διαταραχής, όταν εκδηλωθεί εντός 4 εβδομάδων ή εντός 6 εβδομάδων μετά από τον τοκετό.

Μολαταύτα, σύμφωνα με την οργάνωση Marce έχει προταθεί λοχειακή να ονομάζεται κάθε ψυχική διαταραχή, που εμφανίζεται μέσα σε έναν χρόνο από τον τοκετό.

Ακόμα, προσδιορίζοντας την περιγεννητική περίοδο, η διεθνής επιστημονική κοινότητα ορίζει πως πρόκειται για το διάστημα από την αρχή της κύησης μέχρι και την παρέλευση ενός έτους από τον τοκετό.

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

Η λοχειακή κατάθλιψη συχνά παρομοιάζεται με τη θλίψη της μητρότητας (blues). Ωστόσο, υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές καθώς τα λοχειακά blues διαρκούν κατά μέσο όρο δύο εβδομάδες με κορύφωση συνήθως την τέταρτη μέρα μετά από τη γέννα.

Χαρακτηρίζονται από συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και ευσυγκινησία. Επιπρόσθετα, εμφανίζεται γενικευμένο άγχος, δυσφορία, αϋπνία και ανορεξία. Η λοχειακή κατάθλιψη από την άλλη διαρκεί συνήθως έξι μήνες με κορύφωση τον δεύτερο με τρίτο μήνα της λοχείας. Επιπλέον, είναι λιγότερο συχνό φαινόμενο αφού το συναντάμε σε 10-20% των τοκετών, ενώ τα blues εμφανίζονται σε 30-80% των τοκετών (το εύρος αυτό δικαιολογείται από την πολυπαραγοντικότητα της νόσου). Η καταθλιπτική διάθεση, το άγχος, η ευσυγκινησία, η ανορεξία και η αϋπνία αποτελούν κοινά συμπτώματα, ωστόσο το αίσθημα ενοχής και η κόπωση σε συνδυασμό με τη διαταραχή της συγκέντρωσης χαρακτηρίζουν τη λοχειακή κατάθλιψη. Τέλος, η λοχειακή ψύχωση κάνει την εμφάνισή της εντός των πρώτων δύο εβδομάδων της λοχείας έχοντας αιφνίδια έναρξη. Χαρακτηρίζεται από αποδιοργανωμένη συμπεριφορά, εναλλαγή καταθλιπτικής και ευφοριακής διάθεσης, παραληρήματα και ψευδαισθήσεις. Η λοχειακή κατάθλιψη και η ψύχωση δεν έχουν μόνο επιπτώσεις στο άτομο που πάσχει αλλά επηρεάζουν άμεσα το παιδί (θεωρία δεσμού) και γενικότερα όλη την οικογένεια, για αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται

με τη βοήθεια ειδικού, ωστόσο η θλίψη της μητρότητας συνήθως εμφανίζεται αυτοΐαση με την πάροδο του χρόνου.

Συγκεκριμένα,

Λοχειακό blues

Ο όρος αποδόθηκε για πρώτη φορά από τον Victoroff το 1952, ο οποίος το παρομοίασε με το προεμμηνόρρυσιακό σύνδρομο. Επιπλέον, έχει χαρακτηριστεί ως άτυπη κατάθλιψη και πρόκειται για μια διαταραχή που συχνά αποδίδεται με τον ελληνικό όρο θλίψη της μητρότητας. Τα συμπτώματά της μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό με τη λοχειακή κατάθλιψη, ωστόσο η παραπάνω συναισθηματική μεταβολή των πρώτων ημερών μετά τον τοκετό, είναι συχνά μια αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση που φαίνεται να συσχετίζεται με τις ορμονικές μεταβολές, στις οποίες υπόκεινται οι γυναίκες τις πρώτες μέρες της λοχείας.

Λοχειακή ψύχωση

Είναι μια σπάνια κατάσταση (0.1-0.2% των τοκετών) που θυμίζει delirium. Έχει σημαντικές επιπτώσεις στη γενικότερη λειτουργία της οικογένειας. Χαρακτηρίζεται από παράδοξη συμπεριφορά, ιδέες δίωξης και μεγαλείου που προβάλλονται στο παιδί και ενίοτε απτικές, οσφρητικές και οπτικές ψευδαισθήσεις. Η παράδοξη συμπεριφορά δεν περιορίζεται εκεί αλλά συνάμα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αυτοκτονία της λεχιάδας ή ακόμα και παιδοκτονία.

Διπολική διαταραχή

Η λοχειακή ψύχωση προκαλεί αυξημένο κίνδυνο για επεισόδιο διπολικής διαταραχής. Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ πως οι γυναίκες στη λοχεία έχουν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν ένα πρώτο επεισόδιο διπολικής διαταραχής. Επιπλέον, διπλασιάζεται η πιθανότητα υποτροπής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΛΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί ένα συχνά αθόρυβο πρόβλημα υγείας της περιγεννητικής περιόδου, το οποίο είναι ωστόσο σημαντικό εξαιτίας της υψηλής συχνότητας και των επιπτώσεών του. Θεωρείται η συχνότερη ασθένεια της λοχειακής περιόδου και ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται σε γυναίκες με ιστορικό συναισθηματικών διαταραχών. Η νόσος συχνά υποεκτιμάται λόγω αρνητισμού των ασθενών ή ακόμα και άγνοιας. Η ίδια η λεχιάδα αλλά και το περιβάλλον της αιφνιδιάζονται από την ύπαρξη της νόσου, ιδίως σε περιπτώσεις ασθενών με ελεύθερο ατομικό ψυχιατρικό ιστορικό. Το ανακόλουθο μιας στερεοτυπικά και κοινωνικά ευτυχούς περιόδου στη ζωή της γυναίκας, υπερτονίζει τα συναισθήματα θλίψης και απώλειας ελπίδων που χαρακτηρίζουν τη λοχειακή κατάθλιψη. Οι λόγοι που εξηγούν την απροθυμία των λεχιάδων να ζητήσουν βοήθεια συνοψίζονται στο ότι δεν συνειδητοποιούν ότι πάσχουν από κάποια ασθένεια, νιώθουν ντροπή και αισθάνονται ότι απέτυχαν σαν μητέρες, φοβούνται ότι θα στιγματιστούν ή θα αποχωριστούν το βρέφος και για αυτό προτιμούν να μην μιλούν για όσα βιώνουν, ανατροφοδοτώντας έναν φαύλο κύκλο ενοχών .

ΑΙΤΙΕΣ ΛΟΧΕΙΑΚΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ως τώρα έρευνα για τη νόσο έχει επιβεβαιώσει τη σημασία των ψυχοκοινωνικών παραγόντων για τη γένεση της λοχειακής κατάθλιψης.

Έτσι, παράγοντες όπως η σχέση με τον σύζυγο φαίνεται να συντελούν στην εκδήλωση της ασθένειας. Μια δυσαρμονική σχέση ανάμεσα στο ζευγάρι από την οποία λείπει η συναισθηματική αλλά και η πρακτική υποστήριξη του συντρόφου, καθώς και το ατομικό ψυχιατρικό ιστορικό (π.χ. προηγηθέν ιστορικό λοχειακής κατάθλιψης ή οικογενειακό ιστορικό συναισθηματικών διαταραχών) επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την εμφάνιση της νόσου.

Αντίθετα, άλλοι παράγοντες όπως η κοινωνική τάξη δεν φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση λοχειακής κατάθλιψης. Επίσης, η

παρουσία στρεσογόνων γεγονότων ζωής στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κοντά στον τοκετό, καθώς και η απουσία κοινωνικών υποστηρικτικών συστημάτων φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της λοχειακής κατάθλιψης, ενώ δημογραφικά δεδομένα όπως η ηλικία, ο γάμος, το επίπεδο εκπαίδευσης, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση δεν έχει αποδειχθεί πως σχετίζονται με την εμφάνιση της εν λόγω ασθένειας.

Εξαίρεση σε αυτό αποτελεί το γεγονός ότι οι νέες μητέρες εφηβικής ηλικίας έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν λοχειακή κατάθλιψη, μιας και συνήθως δεν είναι προετοιμασμένες επαρκώς για τις μεγάλες αλλαγές που επιβάλλει στη ζωή τους η έλευση ενός παιδιού.

Επιπρόσθετα, συσχετίζονται με την εμφάνιση της λοχειακής κατάθλιψης ειδικά τα στρεσογόνα γεγονότα στη διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών και η παρουσία αυξημένων νευρωσικών συμπτωμάτων στη γυναίκα άνευ αιτίας. Η κατάθλιψη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα νόσησης λοχειακά. Επίσης, κάποιες φορές το λοχειακό blues (δες σχετικό υποκεφάλαιο) δεν υποχωρεί αλλά εξελίσσεται σε κατάθλιψη. Η θλίψη της μητρότητας κάποιες φορές συσχετίζεται με μεταγενέστερη λοχειακή κατάθλιψη.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί πως χαρακτηριστικά του νεογνού που το καθιστούν “δύσκολο” στη φροντίδα από τη μητέρα, όπως το χαμηλό

βάρος γέννησης και οι περιγεννητικές επιπλοκές, συντελούν στην εμφάνιση λοχειακής κατάθλιψης.

Πολιτισμικές διαφορές στην επίπτωση της λοχειακής κατάθλιψης δημιουργούν σκέψεις γύρω από τους παράγοντες που ευθύνονται για τη νόσο. Ο έντονος στιγματισμός της νέας μητέρας που αντιμετωπίζει ψυχική διαταραχή από μια αναχρονιστική κοινωνία που τη φορτώνει με ενοχές και αίσθημα ανικανότητας καθίσταται τροχοπέδη στην έγκαιρη εισαγωγή της στο νοσοκομείο.

Ακόμα, έχει αποδειχθεί πως στις αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση της λοχειακής ψύχωσης σε σχέση με τα ανεπτυγμένα κράτη. Ας αναλογιστούμε ακόμα κατά πόσο υπάρχουν υποστηρικτικές δομές κοινωνικής μέριμνας σε όλες τις χώρες. Μια γυναίκα στην Ουγκάντα, για παράδειγμα, έχει την ίδια δυνατότητα να συμβουλευτεί κάποιον ειδικό ώστε να εκφράσει και να αντιμετωπίσει αισθήματα αυτομομφής που την ταλανίζουν σε σχέση με μια Ευρωπαϊά λεχιά; Φυσικά, οι οργανικοί παράγοντες παραμένουν ιδιαίτερα σημαντικοί στη γένεση της ψύχωσης κατά τη λοχεία αλλά η επιρροή του ευρύτερου περιβάλλοντος κερδίζει συνεχώς έδαφος.

Συνοψίζοντας, οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για τη λοχειακή κατάθλιψη σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση είναι το άγχος κατά τη διάρκεια της κύησης, τα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής στην κύηση ή στην αρχή της λοχείας, η απουσία κοινωνικών στηριγμάτων και το ιστορικό προηγηθείσας κατάθλιψης.

ΛΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Έχει συχνά αναζητηθεί η σημασία των ορμονικών μεταβολών της λοχειακής περιόδου ως γενεσιουργού αιτίας της ασθένειας. Σαφέστατα, με τον τοκετό συμβαίνουν πολλές αλλαγές στις συγκεντρώσεις διαφόρων ορμονών, όπως της προγεστερόνης, της οιστραδιόλης, της κορτιζόλης και της προλακτίνης. Πιθανώς, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πτώσης της τιμής της προγεστερόνης μετά τον τοκετό και της ακόλουθης έναρξης της κατάθλιψης ή γενικότερα μιας αγχώδους διάθεσης. Η προτεινόμενη θεραπεία με προγεστερόνη για την αντιμετώπιση της λοχειακής κατάθλιψης επιβεβαιώνει την παραπάνω άποψη. Ωστόσο, πριν καθιερωθεί η προφυλακτική χορήγηση προγεστερόνης σε εγκυμονούσες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση λοχειακής κατάθλιψης, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η έλλειψη/ανεπάρκειά της.

Από την άλλη μεριά, η αξία αυτής της πρακτικής δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα.

Όσον αφορά τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα και τη σίελο, ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των καταθλιπτικών και μη γυναικών σε μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν την 1^η και 14^η μέρα προ τοκετού και βρέθηκαν αρκετά κοντά στις τιμές κορτιζόλης της 3^{ης} μέρας μετά τον τοκετό.

Ακόμα, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση λοχειακής κατάθλιψης. Έχει βρεθεί ότι παιδιά των οποίων οι μητέρες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν θετικά θυρεοειδικά αντισώματα υπεροξειδάσης εμφάνιζαν περισσότερες αναπτυξιακές διαταραχές, σε σχέση με εκείνα που είχαν αρνητικά αντισώματα, αλλά και οι ίδιες οι μητέρες βρέθηκαν υποκείμενες σε αυξημένο κίνδυνο για λοχειακή κατάθλιψη.

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΛΟΧΕΙΑΚΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Η πρώιμη σχέση βρέφους με τους γονείς και ιδίως τη μητέρα, θέτει τις βάσεις για τη μεταγενέστερη ανάπτυξη της νοητικής του ικανότητας και προσωπικότητας. Η γονεϊκή ψυχιατρική διαταραχή συνεπώς παίζει μεγάλο ρόλο στη δημιουργία συμπεριφορικών διαταραχών στο παιδί. Στα τέκνα καταθλιπτικών γυναικών έχουν βρεθεί ελλείμματα στην προσοχή και στη σταθερότητα του αντικειμένου καθώς και στην επίλυση κοινωνικών προβλημάτων. Ίσως, τα αίτια για τα παραπάνω να σχετίζονται με το γεγονός πως η κατάθλιψη στον πρώτο χρόνο της ζωής του παιδιού διαταράσσει την πρόσδεση μητέρας-βρέφους. Εξάλλου, είναι γνωστό πως οι μητέρες που πάσχουν από κατάθλιψη διαθέτουν μειωμένη ευαισθησία και ικανότητα να ανταποκριθούν στις ανάγκες και τη φροντίδα του παιδιού τους. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών σε σχέση με την αρνητική επίδραση της λοχειακής κατάθλιψης στη νοητική τους ανάπτυξη.

Η επίδοση των παραπάνω αγοριών στα νοητικά τεστ είναι σταθερά μια μονάδα χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των κοριτσιών που μοιάζουν πιο προστατευμένα από τις επιπτώσεις της λοχειακής κατάθλιψης στη νοητική τους ανάπτυξη. Κάτι τέτοιο μπορεί να εξηγηθεί στη βάση του ότι τα αγόρια συνήθως είναι αναπτυξιακά πιο καθυστερημένα από τα

κορίτσια, με αποτέλεσμα η ικανότητα για ρύθμιση της προσοχής και του συναισθήματός τους, αλλά και η ένταξή τους στον κόσμο να εξαρτάται σε μεγαλύτερο βαθμό από την παρουσία ενός ευαίσθητου φροντιστή. Τέλος, κάποιες μελέτες συσχετίζουν τη λοχειακή κατάθλιψη με την κακή εξέλιξη της θρέψης του βρέφους, με βάση την υπόθεση πως η ασθενής μητέρα θα είναι λιγότερο ικανή να ανταποκριθεί στις διατροφικές ανάγκες του μωρού.



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΥΝ ΤΗ ΛΕΧΩΙΔΑ ΑΠΟ ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑ

- Νεότερη ηλικία της μητέρας
- Ύπαρξη και άλλων μεγαλύτερων, υγιών τέκνων
- Νοσηλεία μητέρας-βρέφους σε ανάλογο τμήμα (Γυναίκες που χρειάζονται νοσηλεία εντός 12 μηνών από τη γέννηση του παιδιού τους, θα πρέπει να εισάγονται σε ειδικό τμήμα μητέρας-βρέφους, εκτός και αν υπάρχει ειδικός λόγος για να μην γίνει αυτό, π.χ. ψύχωση)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑ ΣΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

- Βαριά ψυχική διαταραχή με πρώιμη έναρξη μετά τον τοκετό
- Γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας
- Προηγθείσα βίαιη απόπειρα αυτοκτονίας
- Προηγθείσα νοσηλεία σε ψυχιατρικό τμήμα χωρίς το μωρό
- Τέκνα μικρότερης ηλικίας ή ψυχικά υγιή παιδιά

ΥΠΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ας μην ξεχνάμε πως η περίοδος της εγκυμοσύνης και της λοχείας είναι μια ιδιαίτερη περίοδος στη ζωή κάθε γυναίκας και πως πολλά από τα συμπτώματα που μας προϊδεάζουν για καταθλιπτική συμπεριφορά όπως η γενικευμένη κούραση, η έλλειψη ύπνου και η ευσυγκινησία και η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία υπάρχουν ούτως ή άλλως στη λοχεία και πολλές φορές δεν αξιολογούνται ανάλογα. Αν στο παραπάνω γεγονός προσθέσουμε και την άρνηση αρκετών λεχιδών να αποδεχτούν τα αρνητικά συναισθήματα που τις διακατέχουν, δεν μας εκπλήσσει ότι τα 2/3 των λοχειακών καταθλίψεων παραμένουν αδιάγνωστα. Οι γυναίκες δεν συνειδητοποιούν ότι πάσχουν από κάποια αρρώστια, νιώθουν ντροπή και βιώνουν αισθήματα αποτυχίας απέναντι στον μητρικό ρόλο. Υπάρχει έντονος φόβος ότι θα στιγματιστούν ή ακόμα χειρότερα θα χωριστούν από το παιδί τους, ενώ οι οικείοι δεν αντιλαμβάνονται τα όσα τις απασχολούν και κάποιες φορές ακόμα και οι ειδικοί επαγγελματίες υγείας δεν έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση ή τα μέσα για να αναγνωρίσουν έγκαιρα τη νόσο.

Από τα παραπάνω εξάγεται το συμπέρασμα πως η χρήση ενός εργαλείου που θα προέβαινε στον έγκαιρο εντοπισμό γυναικών υψηλού κινδύνου καθίσταται επιτακτική ανάγκη.

ΚΛΙΜΑΚΑ EPDS

Το πιο διαδεδομένο διεθνώς εργαλείο διαλογής της λοχειακής κατάθλιψης αποτελεί η κλίμακα EPDS, η οποία πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από επαγγελματίες ειδικούς. Πρόκειται για μια ερευνητική κλίμακα για τον έγκαιρο εντοπισμό της λοχειακής κατάθλιψης στην πρωτοβάθμια περίθαλψη που κατασκευάστηκε από τον καθηγητή Cox και τους συνεργάτες του στο Εδιμβούργο της Σκωτίας το 1987. Είναι ένα απλό αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο 10 ερωτήσεων που αφορά χρονικά στην προηγούμενη εβδομάδα. Η γυναίκα μπορεί να σκοράρει από 0-3 ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο (12-13 με μέγιστο σκορ 30) η συμμετέχουσα είναι πιθανόν να πάσχει από κατάθλιψη και απαιτείται περαιτέρω ιατρική εκτίμηση. Παράλληλα με τη σημασία της διαλογής, στόχος της εξαιρετικά εκτεταμένης διεθνώς μετάφρασης και του ελέγχου αξιοπιστίας της EPDS είναι να ενοποιηθούν τα ερευνητικά εργαλεία σε διάφορες χώρες και πολιτισμούς ώστε να μας δοθεί η δυνατότητα διαπολιτισμικής μελέτης της λοχειακής κατάθλιψης. Τέτοια εργαλεία με βεβαιωμένη αξιοπιστία συνεισφέρουν στη διαπίστωση ομοιοτήτων και διαφορών γύρω από τη λοχειακή κατάθλιψη. Αυτά τα στοιχεία μπορούν να μας οδηγήσουν σε καλύτερη γνώση γύρω από τη νόσο και σε σφαιρικότερη κατανόηση της αιτιολογίας της. Καθίσταται λοιπόν προφανές πως ο αποτελεσματικός εντοπισμός της ασθένειας αποτελεί δείγμα ουσιαστικής γνώσης γύρω από τη νόσο. Αυτή τη στιγμή είναι υπό εξέλιξη κάποιες άλλες κλίμακες που στοχεύουν επίσης στον έγκαιρο εντοπισμό της λοχειακής κατάθλιψης, όπως η κλίμακα PDSS (Postpartum Depression Screening Scale). Η κλίμακα EPDS παραμένει, ωστόσο, το πιο διαδεδομένο εργαλείο διαλογής για τη λοχειακή κατάθλιψη, εδώ και 20 χρόνια.

Κλίμακα Λοχειακής Κατάθλιψης του Εβδομήντου (EPDS)

Μεταφραγή: Αγγελική Αλογοσκούφη, Ιωάννης Στέβης, Θεολογική Σχολή
 Θεολογική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθηνά, Ελλάδα
 Διεύθυνση: Καθηγήτρια Κ. Σολωμού

Οδηγίες:
 Διδομένου ότι πρόκειται για αυτοέκθεση, θα θέλαμε να ξεκινήσει από τον εαυτό σας.
 Εάν παρακαλώ να σημειώσετε με * την απάντησή σας στην ερώτηση που είναι πιο δύσκολη να απαντηθεί.
 Πως αισθάνεστε: **ΕΝΝΕΑ** ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΕΡΑΣΕ, δηλαδή από τον εαυτό σας, όπως αισθάνεστε αυτή τη στιγμή.

Εδώ σας δίνουμε τρεις παραδείγματα:

Εννοείται χαμηλή μνη:

Ναι, συνεχώς	
Ναι, αν περισσότερο καιρό	*
Όχι, ποτέ	
Όχι, καθόλου	

Αυτό σημαίνει: 'Εννοείται χαμηλή μνη αν περισσότερο καιρό' και οι δύο αυτές απαντήσεις εφόσον είναι το ίδιο.

Παρακαλώ να σημειώσετε τις απόψεις σας σχετικά με τον εαυτό σας.

ΕΝΝΕΑ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ

1. Μπορούσα να γελώ και να βλάψω την ουσία πάνω μου των πραγμάτων

Υπό, όσο μπορούσα πάντα	
Όχι, ποτέ	
Είθε να είχα περισσότερο	
Καθόλου	

2. Προσέλαβα διάφορα πράγματα με ευχαρίστηση

Υπό, όσο μου συνέβαινε πάντα	
Κάπως λιγότερο από πριν γεννηθείς	
Είθε να είχα περισσότερο από πριν γεννηθείς	
Καθόλου καθόλου	

3. Κατηγόρησα για κάτι λόγω του εαυτού μου για ό,τι ήθελα στροφή

Ναι, αν περισσότερο καιρό	
Ναι, συχνά	
Όχι, ποτέ	
Όχι, καθόλου	

4. Ήμουν ευχάριστη ή απίστευτη για τις σωματικές μου λέξεις

Όχι, καθόλου	
Σπάνια	
Ναι, μερικές φορές	
Ναι, πολύ συχνά	

5. Έννοείται φοβή ή πανικός για τις σωματικές μου λέξεις

Ναι, πολύ συχνά	
Ναι, μερικές φορές	
Όχι, ποτέ	
Όχι, καθόλου	

6. Δεν μπορούσα να ανταποκριθώ στις υποχρεώσεις μου

Ναι, αν περισσότερο καιρό ή αν μπορούσα καθόλου να ανταποκριθώ	
Ναι, μερικές φορές ή αν μπορούσα να ανταποκριθώ κάπως	
Όχι, αν περισσότερο καιρό ή αν μπορούσα να ανταποκριθώ κάπως	
Όχι, αν μπορούσα να ανταποκριθώ κάπως	

7. Ήμουν τόσο ικανοποιημένη που στο δούλεμά μου

Ναι, αν περισσότερο καιρό	
Ναι, μερικές φορές	
Όχι, ποτέ	
Όχι, καθόλου	

8. Έννοείται άγχος ή δυσφορία

Ναι, αν περισσότερο καιρό	
Ναι, συχνά	
Όχι, ποτέ	
Όχι, καθόλου	

9. Ήμουν τόσο ικανοποιημένη που σκέφτηκα

Ναι, αν περισσότερο καιρό	
Ναι, συχνά	
Μόνο μερικές φορές	
Όχι, καθόλου	

10. Ήμουν περίεργη ή απίστευτη για τον εαυτό μου

Ναι, συχνά	
Μερικές φορές	
Είθε να είχα	
Καθόλου	

EPDS ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΔΙΑΛΟΓΗΣ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Στη χώρα μας έχει γίνει μετάφραση της προαναφερθείσας κλίμακας από κάποιους ερευνητές, αλλά κύριο πρόβλημα στην ως τώρα χρήση της αποτελεί η απουσία στάθμισής της στην Ελλάδα, με αποτέλεσμα να αμφισβητείται η αξιοπιστία των ευρημάτων που προέκυπταν από τη χρήση της. Εφόσον, δεν είναι γνωστό για τη Ελλάδα ποιο σκορ θα πρέπει να αποτελέσει όριο πάνω από το οποίο αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα για την ύπαρξη λοχειακής κατάθλιψης ως τώρα χρησιμοποιείται αυθαίρετα το όριο 12/13 των Βρετανών. Παράγοντες, όπως η γλώσσα και η κουλτούρα επιδρούν σημαντικά στην αξιοπιστία των διάφορων ψυχολογικών εργαλείων διαλογής, για αυτό και κάθε ψυχολογικό τεστ ή κλίμακα έχει δημιουργηθεί για μια συγκεκριμένη ομάδα ανθρώπων, με συγκεκριμένη γλώσσα και πολιτισμικές επιρροές.

Επομένως, γίνεται αντιληπτό πως η μετάφραση μιας τέτοιας κλίμακας αποτελεί σημαντική και πολύπλοκη διαδικασία, απαραίτητη για την αξιόπιστη εφαρμογή της σε ένα διαφορετικό λαό.

ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΚΛΙΜΑΚΑΣ

Σε αυτό το σημείο οφείλουμε να αποσαφηνίσουμε την έννοια της αξιοπιστίας-εγκυρότητας. Η παραπάνω έννοια περιλαμβάνει την αξιολόγηση της ευαισθησίας και ειδικότητας μιας κλίμακας. Δηλαδή, για να είναι μια κλίμακα ικανή να εντοπίζει με αξιοπιστία αυτό για το οποίο φτιάχτηκε οφείλει να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Η **ευαισθησία** ενός τεστ ορίζεται ως ο αριθμός των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (π.χ. πάσχουσες από λοχειακή κατάθλιψη). Η ευαισθησία αποτελεί έναν δείκτη αυτών που σωστά διαγνώστηκαν από το τεστ ως πάσχοντες. Συνεπώς, υψηλή ευαισθησία σημαίνει ότι το τεστ δεν χάνει περιπτώσεις πασχόντων.

Η **ειδικότητα** μιας κλίμακας είναι ο αριθμός των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (π.χ. μη πάσχουσες από λοχειακή κατάθλιψη). Η ειδικότητα λοιπόν περιλαμβάνει τον αριθμό των ατόμων που ορθώς ταυτοποιήθηκαν από το τεστ ως υγιή και αποκλείει ψευδώς πάσχοντα από κατάθλιψη άτομα.

Στη διαδικασία ελέγχου εγκυρότητας μιας κλίμακας-τεστ, στόχος μας είναι ο προσδιορισμός του βέλτιστου διαχωριστικού σημείου (cut off point), πάνω από το οποίο η κλίμακα διαθέτει τον ιδανικό συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΡΟΣ Β. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η αναγνώριση του ρόλου των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια της ανθρώπινης νόσου έχει κάνει την κλινική γενετική έναν από τους πιο γρήγορα αναπτυσσόμενους κλάδους της ιατρικής. Έχει αποκαλυφθεί ότι γενετικοί παράγοντες έχουν σημαντική συμμετοχή στην αιτιολογία των σπουδαιότερων νοσημάτων, όπως η στεφανιαία νόσος και οι μείζονες ψυχώσεις. Συγχρόνως, πραγματοποιείται μια αληθινή έκρηξη γνώσεων στη βασική γενετική. Στην πρόοδο αυτή έχουν συμβάλλει σημαντικά τα πρόσφατα επιτεύγματα στον τομέα της μοριακής γενετικής και της χαρτογράφησης των γονιδίων. Μια σημαντική συνεισφορά αυτών των νέων εξελίξεων έχει σημειωθεί και στον τομέα της πρόληψης/αποφυγής νοσημάτων, δηλαδή στο κομμάτι που εστιάζει η σύγχρονη ιατρική. Το πρόγραμμα γενετικού ελέγχου για την ανεύρεση ατόμων σε κίνδυνο, η βελτιωμένη γενετική διάγνωση και η γενετική καθοδήγηση αποτελούν μερικές από τις σύγχρονες εφαρμογές της πρόσφατης γενετικής γνώσης στην ιατρική πρακτική.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΙΑΛΟΓΗΣ

Πέρα από την κλίμακα EPDS που όπως είδαμε παραμένει ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία διαλογής, μελετώντας διεξοδικά το γενεαλογικό δέντρο μιας γυναίκας μπορούμε να την πληροφορήσουμε για την ύπαρξη ή όχι προδιάθεσης για λοχειακή κατάθλιψη, ούτως ώστε να είναι τόσο ίδια, όσο και το στενό οικογενειακό της περιβάλλον προετοιμασμένοι για αυτό το ενδεχόμενο. Η εκπαίδευση των γυναικών πριν την εκδήλωση της νόσου καθίσταται ιδιαίτερα χρήσιμη αφού η εξασφάλιση προφυλακτικών φαρμακευτικών μέτρων και η στοιχειοθέτηση ενός επαρκούς δικτύου υποστήριξης καταρχήν στην οικογένεια και κατόπιν στην κοινωνία θα αποτελούσε αρωγό στην προσπάθειά τους.

Η γνώση της πιθανότητας και μόνο εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης ίσως ακούγεται ως κάτι δυσάρεστο, αλλά η σωστή διαχείριση μιας τέτοιας γνώσης σίγουρα αποτελεί σύμμαχο κατά τη μετάβαση στη μητρότητα.

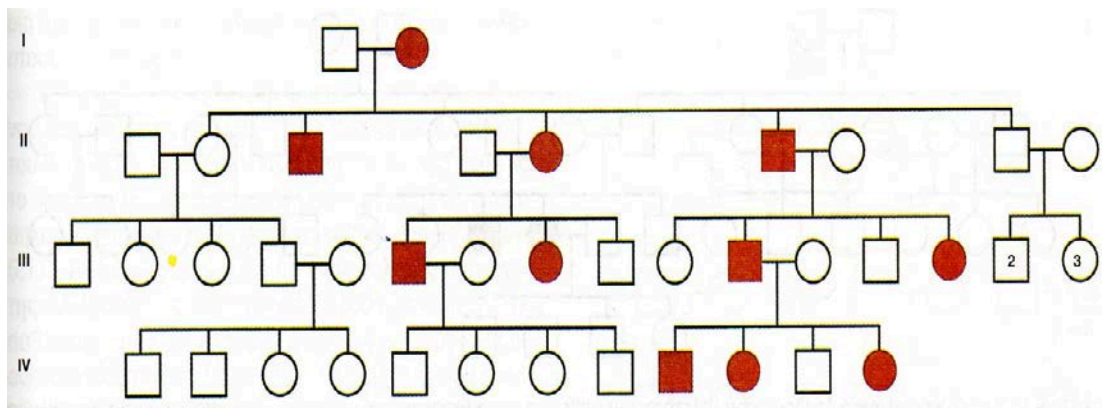
ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Η μελέτη των τύπων κληρονομικότητας, δηλαδή των τρόπων μεταβίβασης των κληρονομικών χαρακτηριστικών, διεξάγεται με μεγάλη δυσκολία στον άνθρωπο αφενός γιατί τα ζευγάρια έχουν μικρό αριθμό απογόνων, αφετέρου γιατί το δείγμα μας δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό λόγω μικρού αριθμού απογόνων σε κάθε οικογένεια, επιπλέον κάθε γενιά έχει μεγάλη διάρκεια (περίπου 20-30 χρόνια), ενώ δεν είναι εφικτό να γίνουν διερευνητικές διασταυρώσεις ανάλογες με εκείνες που πραγματοποίησε ο Mendel χρησιμοποιώντας το μωσχομπίζελο σαν πειραματικό υλικό. Έτσι, δεν βρίσκουν πάντα εφαρμογή οι αναλογίες των νόμων του Mendel (βλέπε σχετική παράγραφο στο τέλος του κεφαλαίου) Παρόλα αυτά η γενετική του ανθρώπου έχει προοδεύσει αρκετά λόγω του μεγάλου ενδιαφέροντος που υπάρχει για τον τρόπο κληρονόμησης διάφορων ασθενειών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η μελέτη του τύπου κληρονόμησης στον άνθρωπο πρέπει να πραγματοποιείται σε οικογένειες με μεγάλο αριθμό μελών. Όσα περισσότερα άτομα μπορούν να μελετηθούν σε μια οικογένεια τόσο ευκολότερα καθορίζεται ο τύπος κληρονόμησης μιας νόσου. Δηλαδή αναζητούμε στατιστικά σημαντικό δείγμα και παράλληλα είναι βασικό να τονιστεί πως στον άνθρωπο, τον μενδελικό τύπο κληρονομικότητας ακολουθούν οι χαρακτήρες που καθορίζονται από αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου. Οι παραπάνω χαρακτήρες ονομάζονται μονογονιδιακοί χαρακτήρες.

ΟΙ ΤΥΠΟΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΧΩΡΙΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΥΤΟΣΜΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΟΥΣ-ΕΠΙΚΡΑΤΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΥΣ

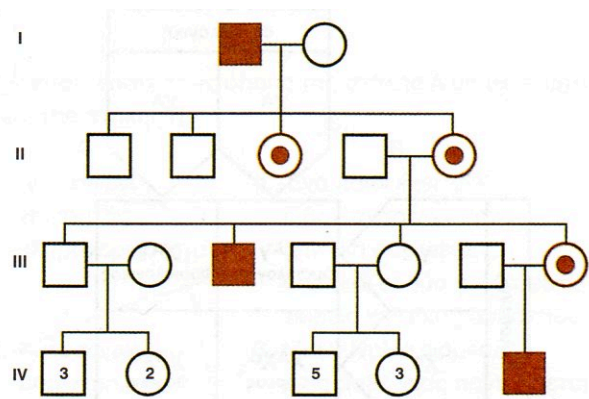
Ένας αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας εκδηλώνεται εκτός από το ομόζυγο άτομο και σε ετερόζυγο άτομο. Ομόζυγος ονομάζεται άνθρωπος με δύο ίδια αλληλόμορφα για μια συγκεκριμένη ιδιότητα, ενώ ο ετερόζυγος διαθέτει δύο διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια. Ο Mendel παρατήρησε ότι σε μερικά ετερόζυγα άτομα, το ένα αλληλόμορφο μπορεί να καλύπτει την έκφραση του άλλου. Αυτό που καλύπτει ονομάζεται επικρατές και αυτό που καλύπτεται λέγεται υπολειπόμενο.

Η συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο είναι αρκετά υψηλή. Στην κλασική αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα κάθε ασθενής στο γενεαλογικό δέντρο έχει τουλάχιστον έναν ασθενή γονέα. Συνήθως ο ένας γονέας είναι ετερόζυγος (Aa) και ο άλλος ομόζυγος για το φυσιολογικό αλληλόμορφο (aa). Άρα, κάθε απόγονος έχει 50% πιθανότητα να είναι και ο ίδιος ασθενής (Aa) και 50% πιθανότητα να κληρονομήσει το φυσιολογικό αλληλόμορφο και να είναι υγιής (aa).



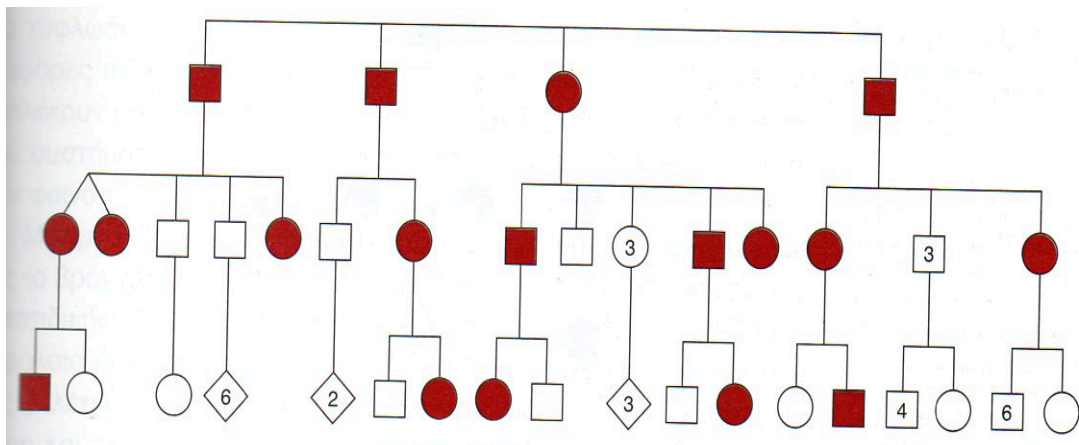
Σε αντίθεση με τις αυτοσωμικές επικρατείς ασθένειες στις οποίες τα ασθενή άτομα είναι συνήθως ετερόζυγα, οι αυτοσωμικές υπολειπόμενες ασθένειες εκφράζονται μόνο σε ομόζυγα άτομα που έχουν κληρονομήσει ένα παθολογικό αλληλόμορφο από κάθε γονέα. Συνήθως οι γονείς ενός ασθενούς έχουν φυσιολογικό φαινότυπο και είναι ετερόζυγοι. Ονομάζονται φορείς επειδή μπορούν να μεταβιβάσουν το υπολειπόμενο αλληλόμορφο στους απογόνους. Στην περίπτωση λοιπόν που και οι δύο γονείς είναι φορείς, η πιθανότητα γέννησης παιδιού που πάσχει είναι 25%. Αυτή η μικρή πιθανότητα αυξάνεται σε περίπτωση που οι δύο σύζυγοι είναι στενοί συγγενείς, όπως αδέρφια ή ξαδέρφια. Αυτό συμβαίνει γιατί τα άτομα με κοινούς προγόνους είναι πιθανότερο να έχουν τα ίδια υπολειπόμενα αλληλόμορφα σε σχέση με άτομα μη συγγενικά.

Στον άνθρωπο υπάρχει ένα ζεύγος χρωμοσωμάτων που ονομάζονται φυλετικά και διαφέρουν ανάμεσα σε αρσενικά και θηλυκά άτομα. Τα φυσιολογικά κορίτσια έχουν ένα ζεύγος όμοιων X χρωμοσωμάτων, ενώ τα φυσιολογικά αγόρια έχουν ένα X και ένα Y. Τα γονίδια που βρίσκονται στο X χρωμόσωμα και δεν έχουν αλληλόμορφα στο Y ονομάζονται φυλοσύνδετα και η κληρονομία τους ακολουθεί ένα εύκολα αναγνωρίσιμο πρότυπο.



Συγκεκριμένα, ένα φυλοσύνδετο υπολειπόμενο γονίδιο εκφράζεται φαινοτυπικά σε όλα τα αρσενικά άτομα που φέρουν το γονίδιο (X^aY) αλλά μόνο σε εκείνα τα θηλυκά που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο γονίδιο ($X^a X^a$). Συνεπώς, οι ασθένειες που ελέγχονται από υπολειπόμενα φυλοσύνδετα γονίδια εμφανίζονται συχνότερα στα αρσενικά άτομα και πολύ σπάνια στα θηλυκά. Επιπρόσθετα, η πάσχουσα μητέρα μεταδίδει τη νόσο σε όλα τα αρσενικά παιδιά της αλλά σε κανένα από τα κορίτσια που καθίστανται ασυμπτωματικοί φορείς.

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να διευκρινίσουμε πως το ζυγώ των ανώτερων οργανισμών περιέχει μόνο τα μιτοχόνδρια που προέρχονται από το ωάριο. Επομένως, η προέλευση μιτοχονδριακών γονιδίων είναι αποκλειστικά μητρική, άρα ασθένειες που κληρονομούνται μέσω μιτοχονδριακού DNA εμφανίζουν την ίδια αναλογία σε αγόρια και κορίτσια πάσχουσας μητέρας. Το γεγονός πως τα θηλυκά μπορούν να μεταδώσουν τις μιτοχονδριακές ασθένειες σε όλους τους απογόνους ανεξαρτήτου φύλου περιγράφεται στην κάτωθι εικόνα.



Δεδομένου ότι το μιτοχονδριακό DNA διπλασιάζεται αυτόνομα από το πυρηνικό και τα μιτοχόνδρια διαχωρίζονται στα θυγατρικά κύτταρα ανεξάρτητα από τα πυρηνικά χρωμοσώματα, οδηγούμαστε στην

εμφάνιση ετερογένειας. Αυτή η ετερογένεια ονομάζεται ετεροπλασμία και παίζει σημαντικό ρόλο στον φαινότυπο μιας μιτοχονδριακής ασθένειας.

Διευκρινήσεις στη μελέτη κληρονομικότητας

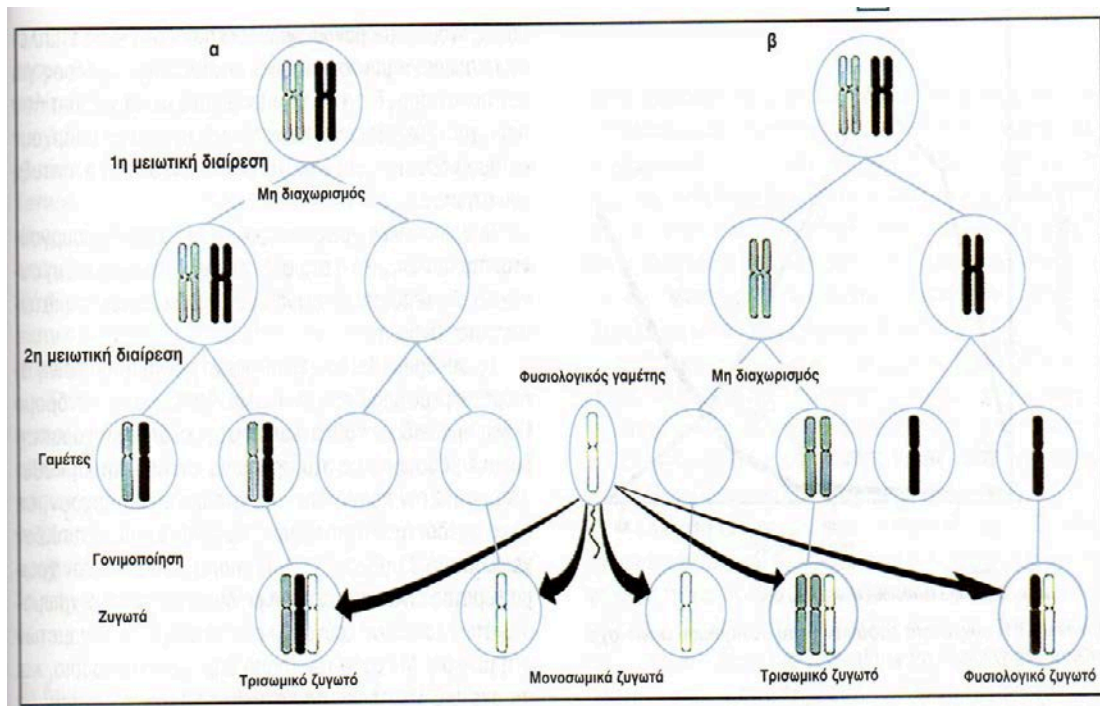
Αξίζει να αναφερθεί πως κάθε κύηση αποτελεί ανεξάρτητο γεγονός που δεν σχετίζεται με το αποτέλεσμα προηγούμενων κυήσεων και η θεωρητικά αναμενόμενη αναλογία φυσιολογικών-ασθενών που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό, μπορεί να είναι διαφορετική, όταν εξετάζεται μικρός αριθμός τέκνων σε μια οικογένεια, γεγονός που καθίσταται τροχοπέδη στην στατιστική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Φυσικά, ως μη ξεχνάμε πως συχνά τα παιδιά μιας οικογένειας δεν είναι πάντα συγγενείς εξ αίματος αφού μπορεί να έχουν προκύψει από δωρεά γενετικού υλικού (σπέρματος-ωάριων) στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, από υιοθεσία ή από μοιχεία οπότε ο υποτιθέμενος πατέρας δεν είναι ο πραγματικός βιολογικός πατέρας.

ΤΥΠΟΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΤΟ ΜΕΝΔΕΛΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ

Χαρακτηριστικά που μεταβιβάζονται με ατελώς επικρατή ή συνεπικρατή αλληλόμορφα διαταράσσουν τις φαινοτυπικές αναλογίες της μενδελικής κληρονομικότητας μιας και στην πρώτη περίπτωση ο φαινότυπος που προκύπτει είναι ενδιάμεσος μεταξύ των δύο διαφορετικών αλληλομόρφων του γονότυπου (μελαχρινός άντρας και γυναίκα με άσπρα μαλλιά αποκτούν γκριζομάλλικο παιδί) αλλά και στη δεύτερη περίπτωση ο φαινότυπος εκφράζει ταυτόχρονα και τα δύο διαφορετικά αλληλόμορφα του γονότυπου.(γαλιανομάτα γυναίκα και ο σύζυγος της που διαθέτει πράσινα μάτια αποκτούν παιδί με γαλαζοπράσινα μάτια). Ακόμα, θνησιγόνα αλληλόμορφα ευθύνονται για πρόωρο εμβρυικό θάνατο μέσα στις πρώτες εβδομάδες κύησης όταν εμφανιστούν σε ομοζυγωτία και αποτελούν συνηθισμένη αιτία

για επανειλημμένες αποβολές όταν οι γονείς είναι φορείς των συγκεκριμένων αλληλομόρφων, γεγονός που συχνά αγνοούν. Έτσι συχνά συναντάμε περιπτώσεις κατά τις οποίες η ασθένεια εμφανίζεται για πρώτη φορά στην οικογένεια χωρίς να είμαστε από την αρχή σε θέση να πιθανολογήσουμε με ακρίβεια την αιτία και για αυτό σε τέτοιες περιπτώσεις προχωρούμε σε γενετικό έλεγχο των γονέων. Επιπρόσθετα, υπάρχουν χαρακτήρες-ιδιότητες που ελέγχονται από πολλαπλά αλληλόμορφα ,δηλαδή τρία ή περισσότερα αλληλόμορφα υπεύθυνα για μια γενετική θέση. Με αυτόν τον τρόπο κληρονομούνται οι ομάδες αίματος (σύστημα A,B, O,AB) και η β-θαλασσαιμία. Συνάμα, ασθένειες που χαρακτηρίζονται ως πολυπαραγοντικές-πολυγονιδιακές (γίνεται εκτενής αναφορά σε αυτές παρακάτω) π.χ. ο κληρονομικός καρκίνος ακολουθούν πολυπλοκότερο μηχανισμό εκδήλωσης σε σχέση με τη μενδελική κληρονομικότητα και πυροδοτούνται από διάφορους μεταλλαξογόνους παράγοντες (π.χ. κοσμική ή υπεριώδης ακτινοβολία, χημικές ουσίες όπως φορμαλδεΐδη, χρωστικές και αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες με πιο συχνό την καφεΐνη) που οδηγούν στη συσσώρευση γενετικών αλλαγών.

Τέλος, ασθένειες που οφείλονται σε de novo- αυτόματες μεταλλάξεις μπορούν να εξηγηθούν με βάση τη θεωρία του μη διαχωρισμού των αλληλομόρφων ή οφείλονται σε λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA. Συγκεκριμένα, η θεωρία του μη διαχωρισμού υποστηρίζει πως αν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιηθεί φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων , φαινόμενο που ονομάζεται μη διαχωρισμός, τότε δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογών γαμετών, με φυσιολογικό γαμέτη έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με λανθασμένη ποσότητα γενετικής πληροφορίας, το οποίο δεν αναπτύσσεται σωστά.



Όσον αφορά τα λάθη που μπορεί να συμβούν κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού, υπάρχει επιδιορθωτικός μηχανισμός ενζύμων που επιβλέπει και διορθώνει όσα δεσοξυ-ριβονουκλεοτίδια τοποθετούνται κατά παράβαση του κανόνα της συμπληρωματικότητας που ορίζει πως απέναντι από κάθε αδενίνη τοποθετείται θυμίνη και αντίστροφα, ενώ απέναντι από κάθε γουανίνη πρέπει να συναντάμε πάντα κυτοσίνη. Τα ένζυμα αυτά καλούνται επιδιορθωτικά ένζυμα και η δράση τους περιορίζει τον αριθμό των λαθών στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς σε ένα στα 10^{10} . Παράλληλα, οι dna πολυμεράσες επιμηκύνουν τα πρωταρχικά τμήματα και τοποθετούν συμπληρωματικά δεσοξυριβονουκλεοτίδια απέναντι από τις μητρικές αλυσίδες dna. Μόλις ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία, ελέγχουν και απομακρύνουν τα νουκλεοτίδια που οι ίδιες έτυχε αν τοποθετήσουν κατά παράβαση της συμπληρωματικότητας αντικαθιστώντας τα με τα σωστά.

NOMOI MENDEL

Ως μενδελικές ορίζονται οι ασθένειες που είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού μεταλλαγμένου γονιδίου, το οποίο επηρεάζει σημαντικά τον

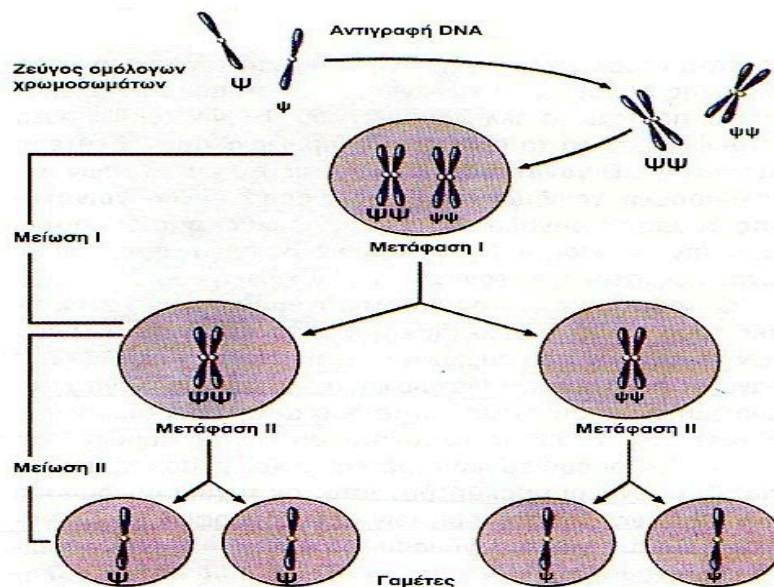
φαινότυπο του ατόμου που πάσχει. Όπως έχουμε προαναφέρει τα νοσήματα που ακολουθούν τη μενδελική κληρονομικότητα είναι αυτοσωμικά αν κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται σε ένα από τα 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και φυλοσύνδετα αν κωδικοποιούνται από ένα μεταλλαγμένο γονίδιο στο X χρωμόσωμα.

1.Νόμος διαχωρισμού των αλληλόμορφων γονιδίων

Κατά την παραγωγή γαμετών, διαχωρίζονται τα δύο ομόλογα χρωμοσώματα και συνεπώς τα αλληλόμορφα γονίδια. Οι απόγονοι προκύπτουν από τον τυχαίο συνδυασμό των γαμετών

ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΔΙΣΤΑΥΡΩΣΗΣ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΝ ΑΤΟΜΩΝ 1-2-1

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΔΙΣΑΥΡΩΣΗΣ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΝ ΑΤΟΜΩΝ 9-3-3-1



1

Ο υπολογισμός της πιθανότητας νόσου πολλών τέκνων μιας οικογένειας προσδιορίζεται μέσα από το γινόμενο της πιθανότητας για το κάθε παιδί ξεχωριστά. Για παράδειγμα, από δύο γονείς φορείς μιας

υπολειπόμενης αυτοσωμικής ασθένειας η πιθανότητα να πάσχουν και τα τρία τους παιδιά προσδιορίζεται με το γινόμενο των επι μέρους πιθανοτήτων. $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$

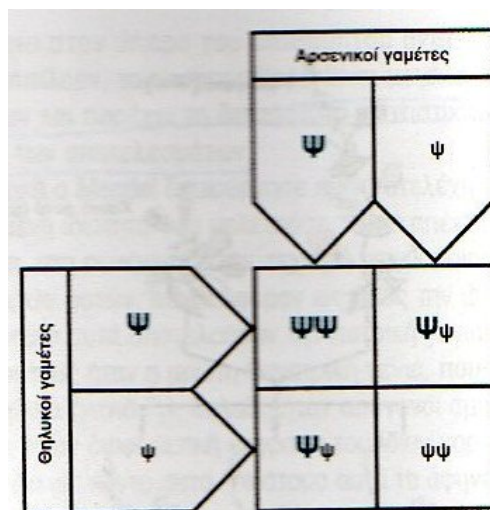
2.Νόμος της ανεξάρτητης μεταβίβασης των γονιδίων

Το γονίδιο που ελέγχει έναν χαρακτήρα δεν επηρεάζει τη μεταβίβαση ενός άλλου γονιδίου που ελέγχει έναν διαφορετικό χαρακτήρα. Στις μέρες μας, είναι γνωστό ότι αυτό ισχύει μόνο για γονίδια που βρίσκονται σε διαφορετικά ζεύγη ομόλογων χρωμοσωμάτων.

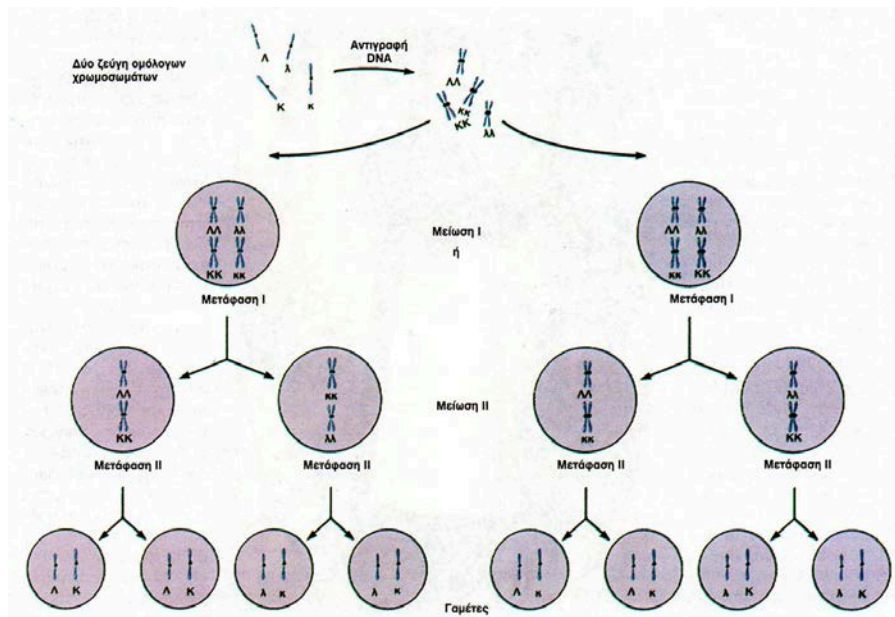
Ο ανεξάρτητος διαχωρισμός των γονιδίων συμβαίνει επειδή τα χρωμοσώματα κάθε γονέα συνδυάζονται με τυχαίο τρόπο κατά τη δημιουργία γαμετών. Οι διασταυρώσεις αυτού του τύπου, όπου μελετάτε ο τρόπος κληρονόμησης δύο χαρακτηριστικών λέγονται διασταυρώσεις διυβριδισμού. Σύμφωνα με την αρχή του ανεξάρτητου διαχωρισμού, η πιθανότητα της συνδυασμένης εμφάνισης δύο ή περισσότερων ανεξάρτητων χαρακτηριστικών (π.χ. δαλτονισμός και αιμορροφιλία), ισούται με το γινόμενο των ξεχωριστών τους πιθανοτήτων, όπως δείξαμε και στο προαναφερθέν παράδειγμα.

ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΗΣ ΔΙΠΛΑ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΝ ΑΤΟΜΩΝ

Τετράγωνο του Punnet



ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΔΙΣΤΑΥΡΩΣΗΣ ΔΙΠΛΑ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΝ ΑΤΟΜΩΝ
ΓΙΑ ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΝΟΣΟ-9-3-3-1



ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η συλλογή του δείγματος περιλαμβάνει 30 γυναίκες γενικού πληθυσμού που είχαν επισκεφτεί τα τελευταία χρόνια το ειδικό ιατρείο του τμήματος ψυχικής υγείας γυναικών, στο Αιγινήτειο νοσοκομείο με σκοπό να ζητήσουν βοήθεια. Στις προαναφερθείσες, είχε διαγνωστεί επιλόχειος κατάθλιψη. Για τη λήψη όσο το δυνατό πιο αντιπροσωπευτικού δείγματος επιλέχθηκαν γυναίκες διαφορετικών ηλικιών, μορφωτικού επιπέδου, οικονομικής κατάστασης και κοινωνικής διαστρωμάτωσης. Σε κάθε μια από αυτές πραγματοποιήθηκε λήψη οικογενειακού ιστορικού προκειμένου να γίνει γενετική ανάλυση με τη μέθοδο των γενεαλογικών δέντρων, με σκοπό να ανιχνευτεί η πιθανότητα εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης σε θήλεα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας της ίδιας οικογένειας. Κωδικοποιήσαμε τα επίθετα των γυναικών δίνοντας σε καθεμία από αυτές ένα διψήφιο αύξοντα αριθμό από το 01 έως το 30, ούτως ώστε όποτε παραστεί η ανάγκη να αναφερθούμε σε κάποια από τις συμμετέχουσες στην παρούσα εργασία, να μην χρειαστεί να εκθέσουμε τα προσωπικά της στοιχεία.

Οι συναντήσεις-συνεντεύξεις έλαβαν χώρα στο τμήμα ψυχικής υγείας γυναικών κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας με τις ενδιαφερόμενες και μονάχα σε δύο περιπτώσεις πραγματοποιήθηκαν εξ αποστάσεως μιας και οι εν λόγω κυρίες είχαν πλέον αλλάξει τόπο μόνιμης κατοικίας και διέμεναν το τελευταίο διάστημα στην επαρχία. Οι συναντήσεις διαρκούσαν κατά μέσο όρο λιγότερο από μία ώρα και κάποιες φορές γίνονταν επαναληπτικά ραντεβού, αφού πολλές γυναίκες επέστρεφαν με περισσότερες πληροφορίες για το οικογενειακό τους ιστορικό, γιατί μετά την πρώτη συνάντηση είχαν μπει στη διαδικασία να αναζητήσουν παραπάνω στοιχεία για τυχόν συναισθηματικές διαταραχές των προγόνων τους. Κατόπιν έγκρισης των συμμετεχουσών, οι συνεντεύξεις

μαγνητοφωνήθηκαν ώστε να μην χαθεί κάποιο δεδομένο και η απομαγνητοφώνηση τους συνέβαλλε στην λεπτομερέστερη κατασκευή του γενεαλογικού δέντρου.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε έλεγχος σε κάθε συμμετέχουσα ξεχωριστά για την ύπαρξη ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την επιλόχεια κατάθλιψη.

Συγκεκριμένα, στα πλαίσια των βιολογικών παραγόντων ελέγξαμε το ιστορικό προηγηθείσας περιγεννητικής κατάθλιψης, το οικογενειακό ιστορικό ψυχικών διαταραχών, τις ορμονικές ανωμαλίες κατά τη λοχεία και τέλος την περίπτωση προηγηθείσας κατάθλιψης ανεξάρτητη της περιόδου λοχείας.

Λαμβάνοντας υπόψη μας τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες που σχετίζονται με την επιλόχεια κατάθλιψη, σύμφωνα με τους Kumar και Robson ο-Hara, ρωτήσαμε τις γυναίκες για την ύπαρξη ή απουσία κοινωνικών στηριγμάτων, την ποιότητα της συζυγικής σχέσης, την αμφιθυμία απέναντι στην εγκυμοσύνη και τέλος την ύπαρξη ή μη στρεσογόνων γεγονότων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επιλέξαμε να θέσουμε τις παραπάνω ερωτήσεις στα πλαίσια συζήτησης που προηγήθηκε της κατασκευής του γενεαλογικού δέντρου αντί της χρήσης ερωτηματολογίου, προκειμένου να τις κάνουμε να νιώσουν περισσότερο άνετα και να δημιουργήσουμε ένα φιλικό κλίμα, αφού πολλές από αυτές αισθάνονταν ακόμα ενοχές για τα αρνητικά συναισθήματα που βίωσαν κατά τη λοχεία. Σκοπός μας ήταν η διεξαγωγή της συζήτησης σε ένα λιγότερο τυπικό πλαίσιο αλλά με σαφή και ευδιάκριτα όρια μιας και οι ερωτώμενες εμφάνιζαν κατά γενική ομολογία την τάση να πλατειάζουν στην αφήγηση τους, κάποιες από αυτές χαρακτηρίζονταν από αποδιοργανωμένη σκέψη και αρκετές εστίαζαν σε στοιχεία μη αξιοποιήσιμα από τη γενετική ανάλυση. Άλλες πάλι φορές, οι γυναίκες θεωρούσαν ασήμαντες ή δευτερεύουσες πληροφορίες που όμως είχαν

ιδιαίτερη αξία στην προσπάθειά μας να σχεδιάσουμε το γενεαλογικό τους δέντρο(βλέπε παρακάτω τη σπουδαιότητα της αρνητικής πληροφορίας).Το σίγουρο ήταν πως όλες τους ήταν πολύ πρόθυμες να μας μιλήσουν και να μοιραστούν το βίωμά τους σχετικά με την επιλόχεια κατάθλιψη.

ΡΟΛΟΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Το οικογενειακό ιστορικό παίζει κυρίαρχο ρόλο στην κλινική γενετική. Αν ληφθεί και ερμηνευτεί σωστά, είναι ένα από τα πιο χρήσιμα και εύκολα προσβάσιμα εργαλεία στη διάθεση των γιατρών οι οποίοι αντιμετωπίζουν ασθένειες με γενετική συνιστώσα. Το οικογενειακό ιστορικό πρώτον, παρέχει βοήθεια για να φτάσει κανείς στη σωστή διάγνωση, επιπλέον μπορεί να καθορίσει με ακρίβεια την πρόγνωση της μελλοντικής πορείας της ασθένειας η τρίτη και πιο σημαντική χρήση του έγκειται στην προσυμπτωματική διάγνωση της ασθένειας και την πρόληψη ή αποφυγή της εκδήλωσής της. Η σωστή ερμηνεία των πληροφοριών του οικογενειακού ιστορικού επιτρέπει να δοθεί γενετική συμβουλευτική σε άτομα ή οικογένειες σε κίνδυνο επιτρέποντας την πρώιμη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών με γενετική βάση.

ΠΩΣ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΕΙΤΑΙ Η ΛΗΨΗ ΕΝΟΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Το οικογενειακό ιστορικό δεν πρέπει να είναι μακροσκελές αλλά να επικεντρώνεται στο παρόν πρόβλημα. Παρόλο που στο οικογενειακό ιστορικό συνήθως περιλαμβάνεται και το περασμένο ιατρικό ιστορικό, το κοινωνικό ιστορικό και η επιθεώρηση συστημάτων, είναι περισσότερο σχετικό και χρήσιμο όταν αποτελεί τμήμα της παρούσας νόσου. Έτσι, όταν κάποιος λαμβάνει οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει αρχικά να ρωτά για το ίδιο το νόσημα και όχι για έναν κατάλογο ασθενειών οικογενούς τάσης. Επιπρόσθετα, πρέπει να ρωτήσουμε ειδικά για τους συγγενείς πρώτου βαθμού(γονείς, αδέρφια, παιδιά) που μοιράζονται 50%των γονιδίων με το άτομο δείκτη.

Θα πρέπει να πληροφορηθούμε για την ηλικία τους και την κατάσταση υγείας και σε περίπτωση που έχουν πεθάνει την ηλικία και την αιτία θανάτου. Επιπλέον, απαραίτητες αν και επίπονες θεωρούνται οι ερωτήσεις σχετικά με θανάτους βρεφών, επειδή αυτοί κάποιες φορές δεν αναφέρονται.

Αν μιλάμε για μια γενετική ασθένεια είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ρωτήσουμε σχετικά με τους πληροφοριακούς συγγενείς. Για παράδειγμα, θα πρέπει να ζητήσουμε στοιχεία σχετικά με τους αρσενικούς συγγενείς της οικογένειας από τη μεριά της μητέρας, όταν υποψιαζόμαστε μια φυλοσύνδετη στο Χ χρωμόσωμα υπολειπόμενη ασθένεια. Αντίθετα, θα πρέπει αν εστιάσουμε ειδικά στα αδέρφια όταν υποψιαζόμαστε ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα και σε όλους τους πρώτου βαθμού συγγενείς στην προσβεβλημένη πλευρά της οικογένειας στην περίπτωση μιας αυτοσωμικής επικρατούς ασθένειας.

Επειδή μερικές γενετικές ασθένειες εμφανίζουν εντυπωσιακές διαφορές στη συχνότητα τους σε διαφορετικές φυλετικές και εθνικές ομάδες (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία) είναι χρήσιμο να καταγραφεί η φυλετική και εθνική προέλευση της οικογένειας. Τέλος, αν και η αιμομιξία είναι ασυνήθιστη στις μέρες μας, θα πρέπει κανείς να εξετάσει και αυτή της πιθανότητα όσον αφορά τους γονείς ενός ατόμου που υποπτευόμαστε πως έχει μια σπάνια υπολειπόμενη ασθένεια.

Το οικογενειακό ιστορικό δεν είναι στατικό. Καθώς τα άτομα μεγαλώνουν αυξάνουν οι πιθανότητες να εκδηλώσουν γενετικές ασθένειες όψιμης έναρξης. Καθώς οι οικογένειες που βρίσκονται σε κίνδυνο να αποκτήσουν παιδιά με γενετικές ασθένειες, αυξάνουν σε μέλη, μπορούν να ληφθούν περισσότερες πληροφορίες. Επομένως, οι πληροφορίες του οικογενειακού ιστορικού πρέπει να ανανεώνονται.

ΤΑ 7 ΒΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΗ ΛΗΨΗ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

- ✓ Συσχετείστε το με την παρούσα νόσο
- ✓ Ρωτήστε σχετικά με προλαμβανόμενες ασθένειες πρώιμης έναρξης
- ✓ Ρωτήστε συγκεκριμένα για όλους τους συγγενείς πρώτου βαθμού
- ✓ Ρωτήστε σχετικά με πληροφοριακούς συγγενείς
- ✓ Καταγράψτε τη φυλετική και εθνική προέλευση του ατόμου
- ✓ Ρωτήστε σχετικά με την πιθανή ύπαρξη αιμομιξίας
- ✓ Διατηρείστε το ενημερωμένο

ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΑ ΔΕΝΤΡΑ

Οι πληροφορίες που συλλέγονται από το ιστορικό μιας οικογένειας για ένα ορισμένο χαρακτήρα-νόσημα αναπαριστώνται σε ένα γενεαλογικό δέντρο που περιγράφει τις σχέσεις γονέων και παιδιών σε πολλές γενιές. Το γενεαλογικό δέντρο δηλαδή, είναι η διαγραμματική απεικόνιση των μελών μιας οικογένειας για πολλές γενιές, στην οποία αναπαριστώνται οι γάμοι, η σειρά των γεννήσεων, το φύλο των ατόμων και ο φαινότυπος σε σχέση με έναν συγκεκριμένο χαρακτήρα-νόσημα. Τα γενεαλογικά δέντρα συνεισφέρουν σημαντικά στη μελέτη του τρόπου κληρονομής διάφορων χαρακτήρων-ασθενειών και συμβάλλουν στη γενετική καθοδήγηση. Κάθε άτομο που απεικονίζεται στο γενεαλογικό δέντρο χαρακτηρίζεται από δύο αριθμούς, έναν λατινικό που προσδιορίζει τη γενιά του ατόμου -σε σχέση με την πατρική- και έναν αραβικό, ο οποίος δηλώνει τη σειρά γέννησης του ατόμου σε έναν γάμο. Τα αρσενικά άτομα αναπαριστώνται με τετράγωνο και τα θηλυκά με κύκλο. Για τα άτομα που δεν γνωρίζουμε το φύλο χρησιμοποιούμε τον ρόμβο. Όλα τα βασικά σύμβολα παρατίθενται στην κάτωθι εικόνα.



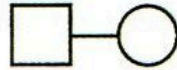
αρσενικό άτομο
φυσιολογικό ή που δεν εμφανίζει
το χαρακτηριστικό



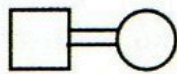
θηλυκό άτομο
μη φυσιολογικό ή που εμφανίζει
το χαρακτηριστικό



αρσενικό άτομο
που έχει αποβιώσει



γάμος



αιμομειξία



τρία αρσενικά άτομα
δύο θηλυκά άτομα



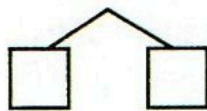
τρία άτομα αγνώστου
φύλου



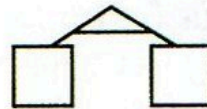
αρσενικό ετερόζυγο άτομο για ένα αυτοσωμικό
υπολειπόμενο χαρακτήρα



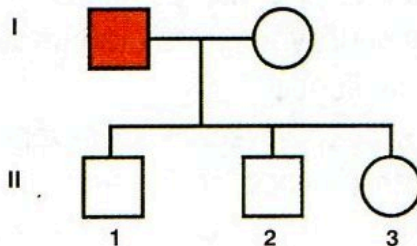
θηλυκό άτομο φορέας ενός φυλοσύνδετου
υπολειπόμενου χαρακτήρα



διζυγωτικοί δίδυμοι

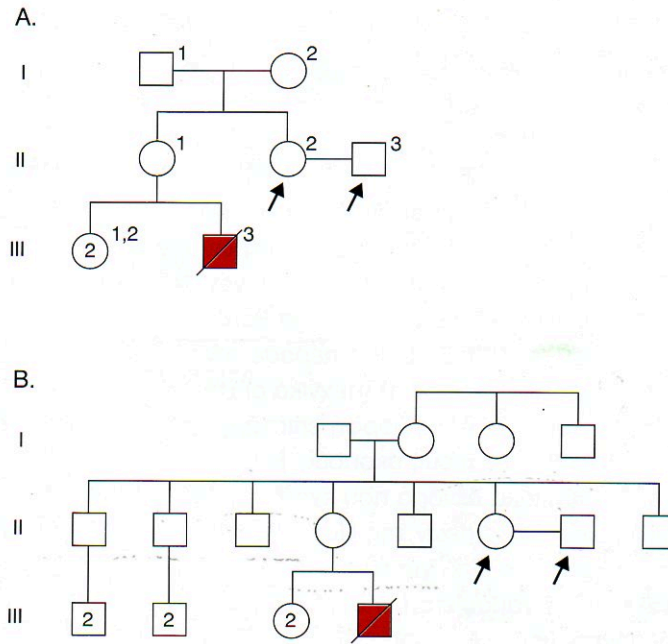


μονοζυγωτικοί δίδυμοι
(πανομοιότυποι)



Το γενεαλογικό δέντρο που εμφανίζεται στο τέλος της παραγράφου υποδεικνύει τη σπουδαιότητα της αξιόπιστης αρνητικής πληροφορίας. Παραδειγματική αναφορά θα μπορούσε να αποτελέσει το εξής: Ένας νεαρός γιατρός και η γυναίκα του (που υποδεικνύονται με βέλη) ζήτησαν γενετική συμβουλευτική γιατί η αδελφή της συζύγου(II-1) είχε ένα γιο που πέθανε από μυϊκή δυστροφία Duchenne. Το επάνω μισό της εικόνας (A) δείχνει τις διαθέσιμες πληροφορίες του οικογενειακού ιστορικού στο χρόνο της αρχικής επαφής με την κλινική. Με βάση αυτή την πληροφορία είναι αδύνατο να καθοριστεί αν η ασθένεια του προσβεβλημένου αγοριού είναι αποτέλεσμα νέας μετάλλαξης ή έχει κληρονομηθεί από μια μητέρα φορέα. Αν συνέβαινε το τελευταίο, η σύζυγος; Του γιατρού θα διέτρεχε αυξημένο κίνδυνο να είναι επίσης φορέας και να αποκτήσει παιδί με μυϊκή δυστροφία Duchenne. Στο κάτω μισό της εικόνας(B) εμφανίζεται η πληροφορία που λήφθηκε όταν το ζευγάρι υποβλήθηκε σε γενετική συμβουλευτική και έτσι λήφθηκε ένα περισσότερο λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό.

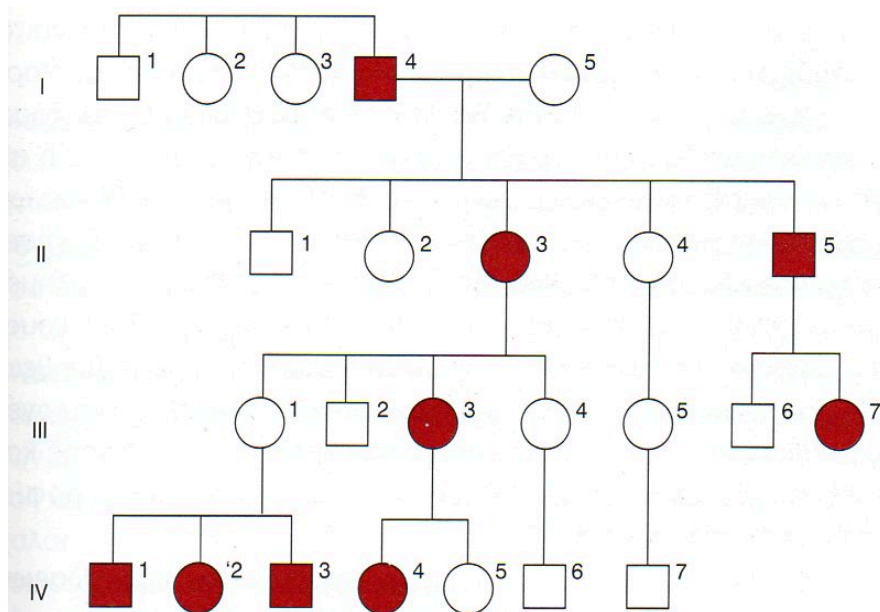
Από το μεγαλύτερο γενεαλογικό δέντρο γίνεται αντιληπτό ότι τώρα είναι λιγότερο πιθανό η μητέρα της συζύγου(I-2) να είναι φορέας της μυϊκής δυστροφίας Duchenne, καθώς έχει 5 γιους που δεν είναι προσβεβλημένοι. Έτσι, το πιθανότερο είναι πως ούτε οι 2 κόρες της είναι φορείς και συνεπώς η νόσος του πάσχοντος παιδιού θεωρείται αποτέλεσμα μιας νέας μετάλλαξης.



ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΣΥΧΝΑ ΜΠΕΡΔΕΥΟΥΝ ΤΟΝ ΓΕΝΕΤΙΣΤΗ

Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις εκείνες που δημιουργούν σύγχυση στον κλινικό γενετιστή, κατά τη μελέτη ενός γενεαλογικού δέντρου και η παρερμηνεία τους οδηγεί σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Θα παραθέσουμε εδώ τις πιο συχνές από αυτές τις περιπτώσεις: Μια αυτοσωμική επικρατής ασθένεια είναι πιθανό να προκαλέσει θάνατο πριν την αναπαραγωγική ηλικία ή να βλάπτει σημαντικά την ικανότητα για αναπαραγωγή οπότε οι περιπτώσεις αυτής της νόσου θα εμφανίζονται μόνο ως αποτέλεσμα νέων μεταλλάξεων. Μια δεύτερη κατάσταση στην οποία ένα πάσχον παιδί φαίνεται να έχει φυσιολογικούς γονείς, μπορεί να είναι αποτέλεσμα ελαττωμένης διεισδυτικότητας του παθολογικού γονιδίου. Η διεισδυτικότητα αποτελεί φαινόμενο του όλου ή του μηδενός και πρόκειται για μια τεχνητή έννοια που αντιπροσωπεύει την ικανότητα μας να αναγνωρίσουμε την έκφραση ή τον φαινότυπο ενός μεταλλαγμένου γονιδίου. Το άτομο που φέρει το μεταλλαγμένο γονίδιο ενδέχεται να

μην εκφράσει την ασθένεια και έτσι η κατάσταση χαρακτηρίζεται μη διεισδυτική. Ορίζουμε λοιπόν τη διεισδυτικότητα ποσοτικά, καθορίζοντας το ποσοστό των υποχρεωτικών φορέων ενός μεταλλαγμένου αλληλομόρφου που εκφράζουν τον παθολογικό φαινότυπο. Στο παρακάτω γενεαλογικό δέντρο βλέπουμε μια οικογένεια που πάσχει από μια αυτοσωμική επικρατούσα ασθένεια. Απεικονίζεται ωστόσο μη διεισδυτικότητα αφού αν παρατηρήσουμε προσεχτικά το άτομο III-1 είναι κλινικά υγιές αλλά ταυτόχρονα αποτελεί υποχρεωτικό ετεροζυγώτη για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο.



Ωστόσο, τα σαφή χαρακτηριστικά ενός γενεαλογικού δέντρου για μια αυτοσωμική επικρατή νόσο είναι η εμφανής κάθετη κληρονομικότητα, η συμμετοχή και των δύο φύλων με ίση πιθανότητα και κατά μέσο όρο οι μισοί από τους απόγονους ενός προσβεβλημένου γονέα να πάσχουν,

ενώ να μην είναι ασθενής κανένας από τους απόγονους του μη προσβεβλημένου γονέα. Αυτός ο τρόπος μεταβίβασης σε τουλάχιστον τρεις γενεές υποδεικνύει αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης.

Ακόμα, ένας αριθμός σημαντικών αυτοσωμικών νοσημάτων δεν εμφανίζονται κατά τη γέννηση, αλλά εκδηλώνονται μόνο αργότερα στη ζωή (καθυστερημένη έναρξη των συμπτωμάτων). Από τις πιο χαρακτηριστικές περιπτώσεις είναι αυτή της νόσου του Huntington, μιας νευρολογικής νόσου που χαρακτηρίζεται από ανώμαλες κινήσεις και προοδευτική άνοια. Ο μέσος όρος εμφάνισης συμπτωμάτων της παραπάνω κλινικής κατάστασης είναι περίπου τα 35 έτη. Έτσι συχνά δημιουργείται η εσφαλμένη εντύπωση πως η ασθένεια έχει υπερπηδήσει μια γενιά ή ότι το πάσχον άτομο έχει έναν μη προσβεβλημένο γονέα αλλά στην πραγματικότητα ο παράγοντας που προκαλεί σύγχυση είναι η όψιμη ηλικία εμφάνισης συμπτωμάτων.

Τέλος, θα πρέπει να επιχειρήσουμε μια διάκριση των όρων γενετικός και συγγενής. Οι παραπάνω έννοιες δεν είναι συνώνυμες. Οι γενετικές νόσοι δεν χρειάζεται να είναι συγγενείς. Αντιστρόφως, μια συγγενής ανωμαλία δεν είναι υποχρεωτικά γενετική, για παράδειγμα οι συγγενείς δυσπλασίες που προκαλούνται από το φάρμακο φορμαλδεΰδη δεν φαίνεται να έχουν γενετική βάση.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Η πληθυσμιακή γενετική είναι η μελέτη της κατανομής των γονιδίων σε πληθυσμούς και των παραγόντων που διατηρούν ή αλλάζουν τη συχνότητα των γονιδίων και των γονότυπων που προκύπτουν από αυτά, από γενιά σε γενιά.

Η πολυπαραγοντική κληρονομικότητα ασχολείται με χαρακτηριστικά και νοσήματα που δεν κληρονομούνται με απλή Μενδελική

κληρονομικότητα, ούτε έχουν άμεση σχέση με χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλά και πάλι, στην αιτιολογία τους σημαντικό ρόλο παίζουν γενετικοί παράγοντες.

Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα καθίστανται ιδιαίτερα χρήσιμα για την κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης στην ασθένεια και για την παροχή γενετικής συμβουλευτικής σε ασθενείς και οικογένειες με τα νοσήματα αυτά.

ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ Hardy-Weinberg

Για τον ασχολούμενο με την πληθυσμιακή γενετική, η πιο σπουδαία έννοια είναι η ισορροπία Hardy-Weinberg. Η χρησιμότητα της έγκειται στο γεγονός πως εξηγεί γιατί σε έναν μεγάλο πληθυσμό με τυχαίες συζεύξεις, οι συχνότητες των αλληλομόρφων δεν αλλάζουν από γενιά σε γενιά.

Αν θεωρήσουμε ένα μοναδικό αυτοσωμικό γενετικό τόπο με δύο αλληλόμορφα (A και a), των οποίων οι πληθυσμιακές συχνότητες στα σπερματοζωάρια και στα ωάρια είναι p =συχνότητα του αλληλομόρφου A και q =συχνότητα του αλληλομόρφου a. Επειδή υπάρχουν μόνο δύο αλληλόμορφα ισχύει $p+q=1$. Η τυχαία διασταύρωση είναι μαθηματικά ισοδύναμη με την τυχαία μίξη και ένωση σπερματοζωαρίων και ωαρίων. Έτσι, οι συχνότητες των γονοτύπων στους απογόνους είναι

$$AA=p^2$$

$$Aa=2pq$$

$$Aa=q^2$$

Η εν λόγω σχέση έχει σημαντικές εφαρμογές σε προγράμματα γενετικού ελέγχου. Αλλά η πιο σημαντική εφαρμογή της ισορροπίας Hardy-Weinberg στην Ιατρική είναι ο καθορισμός της συχνότητας των

αλληλομόρφων και ο προσδιορισμός της συχνότητας των ετερόζυγων ατόμων (φορέων) σε ένα πληθυσμό, για τον οποίο η συχνότητα ενός χαρακτηριστικού-ασθένειας είναι γνωστή.

Για φυλοσύνδετα γονίδια, ο υπολογισμός των συχνοτήτων των αλληλομόρφων είναι διαφορετικός από αυτόν που ισχύει για αυτοσωμικά γονίδια, καθώς οι αρρένες είναι ημιζυγώτες για τα φυλοσύνδετα στο χ γονίδια (XY) και έτσι η συχνότητα των προσβεβλημένων αρρένων είναι ίση με τη συχνότητα του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου q. Για μια σπάνια φυλοσύνδετη νόσο ο λόγος των προσβεβλημένων αρρένων ως προς τα ομόζυγα πάσχοντα θήλεα είναι πολύ υψηλός. Αντίθετα, για σπάνια φυλοσύνδετα επικρατή νοσήματα, η συχνότητα των προσβεβλημένων αρρένων είναι περίπου η μισή από εκείνη των προσβεβλημένων θήλεων.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΟΥΝ ΤΙΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ

Η ισορροπία Hardy-Weinberg ισχύει επακριβώς μόνο για μεγάλους πληθυσμούς, στους οποίους υπάρχει τυχαία σύζευξη και δεν εμφανίζονται στοιχεία όπως επιλογή, μετάλλαξη ή μετανάστευση. Απόκλιση από οποιαδήποτε από τις συνθήκες αυτές μπορεί να μεταβάλλει τη συχνότητα των αλληλομόρφων σε ένα πληθυσμό και να οδηγήσει σε αύξηση ή μείωση των συχνοτήτων των αλληλομόρφων από μια γενιά στην άλλη.

Μη τυχαία σύζευξη

Στους ανθρώπινους πληθυσμούς η σύζευξη είναι σπάνια τυχαία. Συνήθως, χαρακτηρίζεται ως επιλεκτική επειδή τα μέλη ενός ειδικού υποπληθυσμού, ανεξάρτητα αν αυτός χαρακτηρίζεται από φυλετικά, εθνικά, θρησκευτικά ή άλλα κριτήρια, είναι περισσότερο πιθανό να ζευγαρώσουν με άλλα μέλη του ίδιου υποπληθυσμού.

Μια ειδική μορφή μη τυχαίας σύζευξης στον ανθρώπινο πληθυσμό είναι η αιμομιξία ή η σύζευξη ανάμεσα σε στενούς συγγενείς.

Αιμομιξία

Η αιμομιξία δεν αλλάζει τις ίδιες συχνότητες των αλληλομόρφων αλλά αυξάνει την αναλογία των ομοζυγωτών στην επόμενη γενιά εις βάρος των ετεροζυγωτών, με αποτέλεσμα να επιλέγονται οι μειονεκτικοί υπολειπόμενοι φαινότυποι. Οι αιμομικτικοί γάμοι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο όχι μόνο να οδηγήσουν στη γέννηση απογόνων ομόζυγων για ένα παθολογικό υπολειπόμενο γονίδιο, αλλά και απογόνους με μεγαλύτερη ευπάθεια για πολυγονιδιακά – πολυπαραγοντικά νοσήματα ή συγγενείς ανωμαλίες.

Ο βαθμός της αιμομιξίας περιγράφεται με τον συντελεστή συγγένειας r που εκφράζει την πιθανότητα να έχουν κληρονομήσει δύο άνθρωποι ένα ορισμένο αλληλόμορφο από κοινό πρόγονο. Επίσης, αντιπροσωπεύει την αναλογία όλων των γονιδίων που είναι πανομοιότυπα, επειδή προέρχονται από ένα κοινό πρόγονο. Όσο πιο σπάνιο είναι το νόσημα, τόσο πιο πιθανή είναι η γονική αιμομιξία.

ΣΧΕΣΗ	ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑΣ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ r
Γονέας-παιδί	Πρώτος	$\frac{1}{2}$
Αδέρφια	Πρώτος	$\frac{1}{2}$
Θείος-Ανιψιά	Δεύτερος	$\frac{1}{4}$
Πρώτα ξαδέρφια	Τρίτος	$\frac{1}{8}$
Δεύτερα ξαδέρφια	Πέμπτος	$\frac{1}{32}$

Μικροί πληθυσμοί

Για πολιτικούς, θρησκευτικούς ή γεωγραφικούς λόγους, ένα μικρό υποσύνολο του πληθυσμού μπορεί να απομονωθεί φυσικά ή κοινωνικά από τον υπόλοιπο πληθυσμό, δημιουργώντας μια γενετικά απομονωμένη κοινωνία. Η πραγματική συχνότητα σε έναν τέτοιο πληθυσμό θα διαφέρει πάρα πολύ από τη μια γενιά στην επόμενη. Ένα φαινόμενο που ονομάζεται γενετική παρέκκλιση.

Κατά τύχη ένα αλληλόμορφο μπορεί να αποτύχει να μεταφερθεί στις επόμενες γενιές και έτσι να εξαφανιστεί, αφήνοντας μόνο το εναλλακτικό αλληλόμορφο. Ένας τέτοιος μηχανισμός που ονομάζεται αποτέλεσμα της αρχής του ιδρυτή μπορεί να εξηγήσει την υψηλή συχνότητα ορισμένων σπάνιων νοσημάτων σε γενετικά απομονωμένους πληθυσμούς.

Επιλογή

Η επιλογή αποτελεί αποτέλεσμα διαφορών στη βιολογική προσαρμοστικότητα (fitness) των διαφόρων φαινοτύπων. Η βιολογική προσαρμοστικότητα είναι μέτρο της γονιμότητας και επομένως της συνεισφοράς στη δεξαμενή γονιδίων της επόμενης γενιάς. Έτσι, η επιλογή μπορεί να λειτουργήσει οποιαδήποτε στιγμή από τη σύλληψη ως το τέλος της αναπαραγωγικής περιόδου. Οι περισσότερο βλαβερές επικρατείς μεταλλάξεις έχουν τιμή προσαρμοστικότητας μεταξύ 0 (γενετικά θνησιγόνο αλληλόμορφο) και 1 (τέλεια προσαρμοστικότητα του φυσιολογικού αλληλομόρφου). Αντίθετα, η επιλογή σε μεταλλαγμένα αλληλόμορφα που κωδικοποιούν αυτοσωμικά υπολειπόμενα νοσήματα λειτουργεί πολύ πιο αργά.

Μετάλλαξη

Μετάλλαξη είναι μια αλλαγή στο γενετικό υλικό. Ο ρυθμός μεταλλαξιογένεσης μ είναι η συχνότητα μιας τέτοιας αλλαγής και εκφράζεται ως ο αριθμός των μεταλλάξεων ανά γενετικό τόπο ανά γαμέτη ανά γενιά. Για σπάνια αυτοσωμικά επικρατή χαρακτηριστικά ο ρυθμός μεταλλαξιογένεσης είναι $\mu = n/2N$ όπου n ο αριθμός των προσβεβλημένων ασθενών με μη προσβεβλημένους γονείς και N ο συνολικός αριθμός των γεννήσεων. Ο παρονομαστής είναι $2N$ και όχι N επειδή μετάλλαξη οποιουδήποτε από τα δύο αλληλόμορφα σε ένα αυτοσωμικό γενετικό τόπο, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον μεταλλαγμένο φαινότυπο.

Πολυμορφισμός

Ως πολυμορφισμός ορίζεται η εμφάνιση δύο ή περισσότερων γενετικά καθορισμένων εναλλακτικών φαινοτύπων σε έναν πληθυσμό, σε τέτοια συχνότητα ώστε ο σπανιότερος δεν θα μπορούσε να διατηρηθεί μόνο με αλληπάλληλες μεταλλάξεις. Πρακτικά ένας γενετικός τύπος θεωρείται πολυμορφικός αν ένα ή περισσότερα σπάνια αλληλόμορφα έχουν μια συχνότητα τουλάχιστον 0,01 με αποτέλεσμα οι ετεροζυγώτες που το φέρουν να εμφανίζονται σε συχνότητα μεγαλύτερη από 2%. Ως παραδείγματα αναφέρονται οι γενετικοί τύποι που κωδικοποιούν τις ομάδες αίματος (σύστημα ABO), MN και Rh. Το εκτεταμένο φαινόμενο του πολυμορφισμού επιτρέπει πολλαπλούς συνδυασμούς αλληλομόρφων σε διαφορετικούς γενετικούς τύπους και συνεπώς αποτελεί βασική αιτία της τεράστιας γενετικής ποικιλομορφίας και της γενετικής μοναδικότητας των ατόμων στον πληθυσμό. Θεωρείται πως αυτή η γενετική ποικιλομορφία εξηγεί τις διαφορές στη γενετική ευπάθεια για μια ποικιλία νοσημάτων.

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Αν και πολλά ανθρώπινα νοσήματα κληρονομούνται ως απλοί μενδελικοί χαρακτήρες ή έχουν σχέση με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι περισσότερες από τις συνήθεις ασθένειες της ενήλικης ζωής (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης και σχιζοφρένεια) δεν ανήκουν σε αυτές τις κατηγορίες. Η γενετική προδιάθεση για μια ασθένεια θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει το αθροιστικό αποτέλεσμα της γενετικής ποικιλομορφίας σε αρκετούς και πιθανά πολλαπλούς γενετικούς τύπους, που ο καθένας τους ξεχωριστά έχει μικρή επίδραση στον φαινότυπο.

Πολυγονιδιακά ονομάζουμε τα χαρακτηριστικά ή τις ασθένειες που προκαλούνται από την επίδραση πολλών διαφορετικών γονιδίων, καθένα από τα οποία έχει περιορισμένη επίδραση στον φαινότυπο.

Πολυπαραγοντικά καλούμε τα χαρακτηριστικά ή τα νοσήματα που

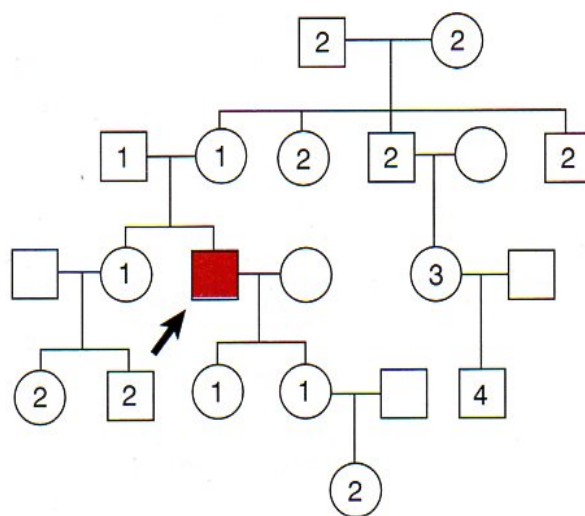
δημιουργούνται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών περιβαλλοντικών παραγόντων, με πολλαπλά γονίδια. Στην πράξη οι παραπάνω όροι χρησιμοποιούνται συχνά ως συνώνυμοι.

Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των διαφορετικών γενετικών τύπων που συνεισφέρουν σε ένα χαρακτηριστικό και όσο περισσότερο πολυμορφικοί είναι οι γενετικοί τύποι (δηλαδή όσο περισσότερα διαφορετικά αλληλόμορφα υπάρχουν σε κάθε γενετικό τύπο) τόσο περισσότερο η κατανομή του χαρακτηριστικού θα πλησιάζει την κανονική καμπύλη. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να τροποποιήσουν επιπροσθέτως τη μορφή της καμπύλης συχνότητων.

ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ

Αν και κάθε άτομο, εκτός από τους μονοζυγωτικούς δίδυμους είναι γενετικά μοναδικό, ο καθένας μοιάζει περισσότερο με τους συγγενείς του, παρά με άτομα με τα οποία δεν έχει καμιά συγγένεια. Επομένως, καθίσταται σημαντικό να καθοριστεί η γενετική σχέση ανάμεσα σε συγγενείς.

Αυτή η σχέση εμφανίζεται στο παρακάτω γενεαλογικό δέντρο.



Ο αριθμός μέσα στο σύμβολο υποδηλώνει το βαθμό συγγένειας με το άτομο-δείκτη που σημειώνεται με το βέλος και με το σκιασμένο τετράγωνο. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς μοιράζονται το $\frac{1}{2}$ των γονιδίων τους με το άτομο-δείκτη, οι δεύτερου βαθμού συγγενείς μοιράζονται το $\frac{1}{4}$ των γονιδίων τους και οι τρίτου βαθμού συγγενείς το $\frac{1}{8}$ των γονιδίων τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι το κλάσμα των γονιδίων που μοιράζονται είναι το ίδιο με τον συντελεστή συγγένειας r (βλέπε κάτωθι πίνακα) Οι σύζυγοι και οι λοιποί συγγενείς εξ αγχιστείας, θεωρούνται πως δεν έχουν κάποια συγγένεια με το άτομο δέκτη μεγαλύτερη από ότι με οποιοδήποτε άλλο άτομο που λαμβάνεται τυχαία από τον πληθυσμό.

Στους ανθρώπους το καλύτερο παράδειγμα ενός καθαρά πολυγονιδιακού χαρακτηριστικού, είναι ο αριθμός των ακροδακτυλικών κορυφών. Αυτός αποτελεί το συνολικό αριθμό των κορυφών των 10 ακροδακτύλων, που μετριέται σύμφωνα με ορισμένους κανόνες. Το σχέδιο των ακροδακτυλικών κορυφών, καθορίζεται στην αρχή της ανάπτυξης και δέχεται καταφανώς ελάχιστη επιρροή από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο πολυγονιδιακός του χαρακτήρας υποδεικνύεται από την κανονική κατανομή του χαρακτηριστικού αυτού στον πληθυσμό και από το γεγονός ότι ο βαθμός συσχέτισης του αριθμού των ακροδακτυλικών κορυφών ανάμεσα στους συγγενείς, αντιστοιχεί πολύ καλά με τον αριθμό των κοινών τους γονιδίων.

ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ	ΠΑΡΑΤΗΡ.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΑΝΑΜΕΝ.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ
Μονοζυγ.δίδυμοι	0,95_+0,07	1,00
Διζυγωτ.δίδυμοι	0,49_+0,08	0,50
Αδέλφια	0,50_+0,04	0,50
Γονείς-παιδιά	0,48_+0,04	0,50
Σύζυγοι	0,05_+0,07	0,00

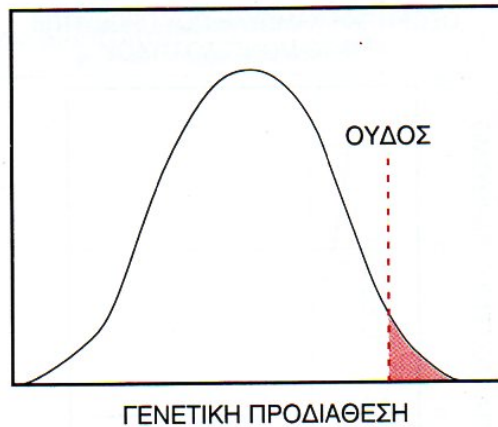
Ο ΡΟΛΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΝΗΛΙΚΗΣ ΖΩΗΣ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΔΥΜΩΝ

Αν μια ασθένεια είναι αμιγώς γενετική, τότε το 100% των μονοζυγωτικών διδύμων ή γενετικά πανομοιότυπων διδύμων, θα πρέπει να εμφανίζουν τα αντίστοιχα συμπτώματα. Το 50% των διζυγωτικών διδύμων ή μη πανομοιότυπων διδύμων οι οποίοι μοιράζονται το 50% των γονιδίων τους (αλλά επίσης μοιράζονται και κοινό περιβάλλον) θα πρέπει αν είναι συμπτωτικοί. Αν ένα χαρακτηριστικό είναι σαφώς μη γενετικό, η συμπτωματικότητα ανάμεσα σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους θα είναι περίπου ίση και σημαντικά μικρότερη από 100%. Τέλος, αν ένα χαρακτηριστικό είναι πολυπαραγοντικό με μια γενετική συνιστώσα οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι θα είναι συμπτωτικοί σε λιγότερες από το 100% των περιπτώσεων αλλά σημαντικά συχνότερα από ότι οι διζυγωτικοί δίδυμοι. Ενδεικτικά αναφέρουμε πως η σχιζοφρένεια εμφανίζει συμπτωματικότητα σε μονοζυγωτικούς διδύμους 46% ενώ σε διζυγωτικούς 14%.

ΑΣΥΝΕΧΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΣΥΝΕΧΩΣ ΚΑΤΑΝΕΜΗΜΕΝΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ- ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ ΟΥΔΟΥ

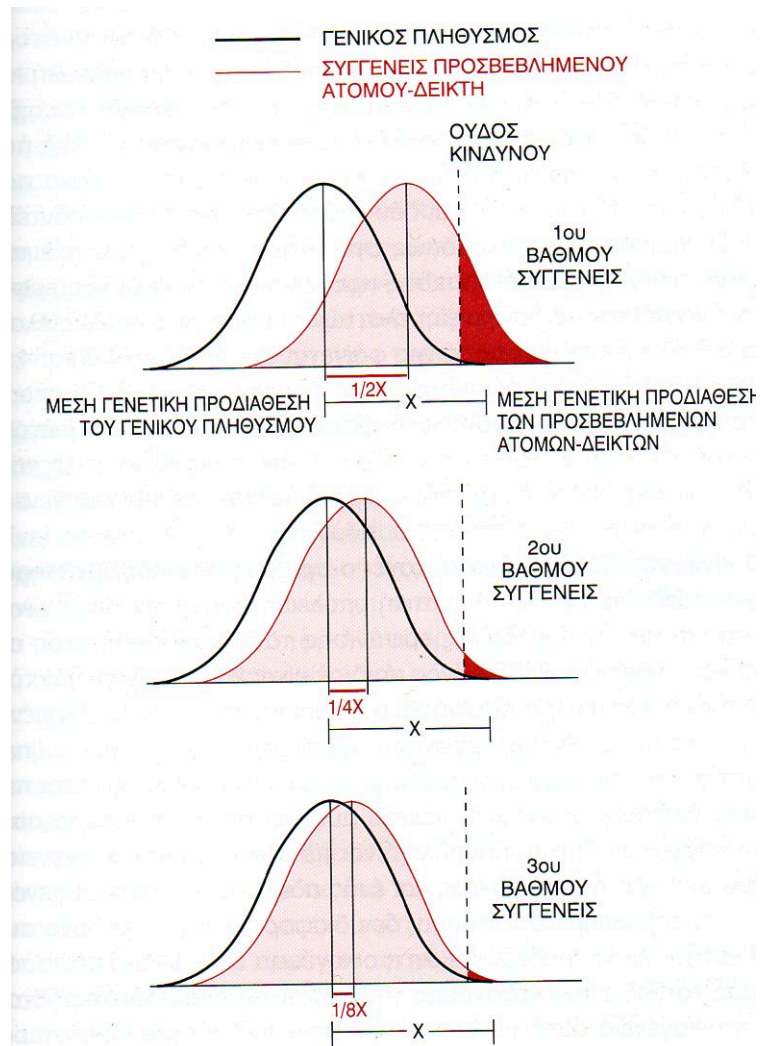
Μέχρι τώρα έχει γίνει αντιληπτό πως σημαντικοί γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με την αιτιολογία πολλών νοσημάτων αλλά παράλληλα καθίσταται απαραίτητη η παρουσία κατάλληλων περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένα μοντέλο βασισμένο σε επιδημιολογικές μελέτες προτείνει πως για μια συγκεκριμένη ασθένεια, υπάρχει μια συνεχώς κατανεμημένη γενετικά καθοριζόμενη προδιάθεση. Την ασθένεια θα αναπτύξει κάποιο ποσοστό ατόμων που βρίσκονται πάνω από ένα συγκεκριμένο ουδό γενετικής προδιάθεσης, ιδιαίτερα αν εκτεθούν στα κατάλληλα περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Ένα τέτοιο μοντέλο ουδού εξηγεί την εμφάνιση ασυνεχών χαρακτηριστικών ή ασθενειών, μέσα από μια συνεχώς κατανεμημένη γενετικά καθοριζόμενη προδιάθεση.

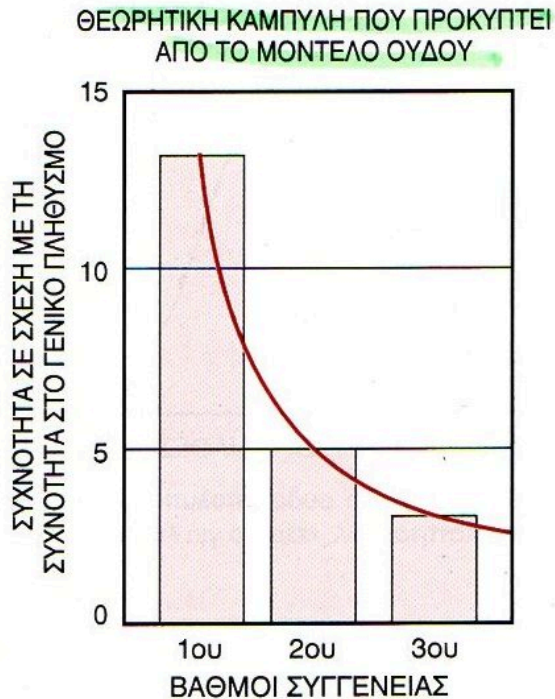


Αυτό το μοντέλο υποθέτει πως τα προσβεβλημένα άτομα βρίσκονται στο δεξιό άκρο της κατανομής της προδιάθεσης.

Έτσι, στους συγγενείς πρώτου βαθμού ενός προσβεβλημένου ατόμου, που μοιράζονται το $\frac{1}{2}$ των γονιδίων τους με αυτό, η κατανομή της γενετικής προδιάθεσης για την δεδομένη ασθένεια θα είναι σημαντικά μετατοπισμένη προς τα δεξιά, σε σχέση με την κατανομή του γενικού πληθυσμού. Στους συγγενείς δευτέρου βαθμού, που έχουν κοινό το $\frac{1}{4}$ των γονιδίων τους με το πάσχον άτομο, η καμπύλη της κατανομής της γενετικής προδιάθεσης για την εν λόγω ασθένεια θα είναι και πάλι μετατοπισμένη προς τα δεξιά αλλά θα πλησιάζει περισσότερο τον μέσο όρο του γενικού πληθυσμού. Τέλος, στους συγγενείς τρίτου βαθμού (μόνο το $\frac{1}{8}$ των γονιδίων τους είναι κοινό με το προσβεβλημένο άτομο), η κατανομή της γενετικής προδιάθεσης βρίσκεται πολύ κοντά σε αυτή του γενικού πληθυσμού.



Συνοψίζοντας, γίνεται αντιληπτό πως η αναλογία των συγγενών πρώτου, δεύτερου και τρίτου βαθμού που θα βρίσκεται πάνω από τον ουδό για ένα δεδομένο νόσημα με γενετική συνιστώσα, θα είναι προοδευτικά μικρότερη, όσο μικραίνει ο βαθμός συγγένειας προς τον ασθενή.



ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΟΥΔΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

- Οι κίνδυνοι εμφάνισης ασθενειών αντιπροσωπεύουν τους μέσους όρους κινδύνου και διαφέρουν ανάμεσα σε διαφορετικές οικογένειες.
- Ο κίνδυνος αυξάνει όσο αυξάνει ο αριθμός των προσβεβλημένων συγγενών
- Ο κίνδυνος μεγαλώνει ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας
- Ο εξατομικευμένος κίνδυνος στους συγγενείς ενός προσβεβλημένου ατόμου αυξάνει όσο μειώνεται η συχνότητα της ασθένειας στο γενικό πληθυσμό
- Όταν η αναλογία του φύλου στα πάσχοντα άτομα αποκλίνει σημαντικά από τη μονάδα, οι απόγονοι ασθενών του λιγότερο συχνά προσβαλλόμενου φύλου εμφανίζουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΨΥΧΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος μας προσέφερε τη δυνατότητα ανίχνευσης γονιδίων και πολυμορφικών δεικτών που σχετίζονται με την ύπαρξη ασθενειών, κυρίως μονογονιδιακών, αλλά οι ψυχικές διαταραχές αποτελούν σύνδρομα που προκύπτουν είτε από τη συνένωση πολλών σπάνιων μενδελιανών νόσων είτε είναι αποτέλεσμα ταυτόχρονης δράσης πολλών γονιδίων.

Όσον αφορά τις μείζονες ψυχικές διαταραχές, η γενετική συνιστώσα είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου που έχει ταυτοποιηθεί. Παραδειγματική αναφορά αποτελεί η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου ανάλογα με το βαθμό συγγένειας του πάσχοντος. Στην μονοπολική κατάθλιψη όσο νωρίτερα συναντάμε την ηλικία έναρξης της νόσου, τόσο συχνότερες οι υποτροπές και τόσο βαρύτερη η συμπτωματολογία. Επιπρόσθετα, η οικογενής προδιάθεση για διπολική διαταραχή εκδηλώνεται είτε ως διπολική διαταραχή είτε ως μείζων κατάθλιψη.

Επομένως, η ταυτόχρονη ανάλυση εκατοντάδων χιλιάδων πολυμορφικών δεικτών για πολυγονιδιακές ασθένειες μέσω μελετών συνδυασμού, όχι σε μεμονωμένα γονίδια αλλά σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) αποτελεί την ενδεδειγμένη γενετική προσέγγιση.

Μελέτες GWAS

Τα GWAS συνδυάζουν τα πλεονεκτήματα των μελετών συνδυασμού και των μελετών σύνδεσης αλλά προσεγγίζουν τους κοινούς SNP και όχι σπάνιους πολυμορφικούς δείκτες. Τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον κατευθύνεται στην ανακάλυψη νέων πολυμορφισμών που θα ενσωματωθούν σε μελέτες GWAS

Μελέτες συνδυασμού

Εδώ μελετώνται μεμονωμένα υποψήφια γονίδια, όπως αυτό της

υδροξυλάσης της τυροσίνης και τα γονίδια των υποδοχέων της σεροτονίνης. Ακόμα, μετα-αναλύσεις υποδεικνύουν ως συνδεόμενα με την κατάθλιψη γονίδια τα APOE, GNB3 και MTHFR.

Μελέτες σύνδεσης

Πραγματοποιούνται σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Για την μονοπολική κατάθλιψη υπάρχουν ενδείξεις για συγκεκριμένες περιοχές διαφόρων χρωμοσωμάτων όπως 1 p36, 7p, 12q 23, 18q, 15q 25. Ειδικότερα, εξετάζονται οι περιοχές στο χρωμόσωμα 15 που περιλαμβάνει το γονίδιο της νευροτρυφίνης 3 (NTRK3) και στο χρωμόσωμα 17 που περιλαμβάνει το γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης (5HTT).

Μελέτη αναζήτησης επιγενετικών τροποποιήσεων

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί προκαλούν αλλαγές στη δομή της χρωματίνης επομένως παρατηρούνται μεταβολές στην έκφραση διαφόρων γονιδίων. Οι ιστόνες και το micro RNA επηρεάζουν τις λειτουργίες του γενετικού υλικού. Μεταβολές στα επίπεδα του micro RNA και η μεθυλίωση γονιδίων έχει παρατηρηθεί και σε εγκεφάλους καταθλιπτικών ασθενών. Ως εκ τούτου, μελλοντικός στόχος καθίσταται η χρήση φαρμάκων που θα δρουν στους επιγενετικούς μηχανισμούς των ψυχικών διαταραχών.

Ενδοφαινότυποι

Πρόκειται για μετρήσιμα χαρακτηριστικά που το καθένα αντανακλά ένα διακριτό νευροβιολογικό μηχανισμό ο οποίος εμπλέκεται στη παθοφυσιολογία της διαταραχής. Τοποθετούνται ανάμεσα στα γονίδια και την ασθένεια και επεξηγούν το πολύπλοκο φαινοτυπικό φάσμα των ψυχιατρικών διαταραχών. Οι ενδοφαινότυποι αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για τη νόσο, συνεισφέρουν στην ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου που βρίσκονται σε πρόδρομα στάδια της νόσου.

Στοιχεία όπως το άγχος και η καταθλιπτική συμπτωματολογία είναι κοινά σε πολλές ασθένειες όπως η διπολική διαταραχή, η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές.

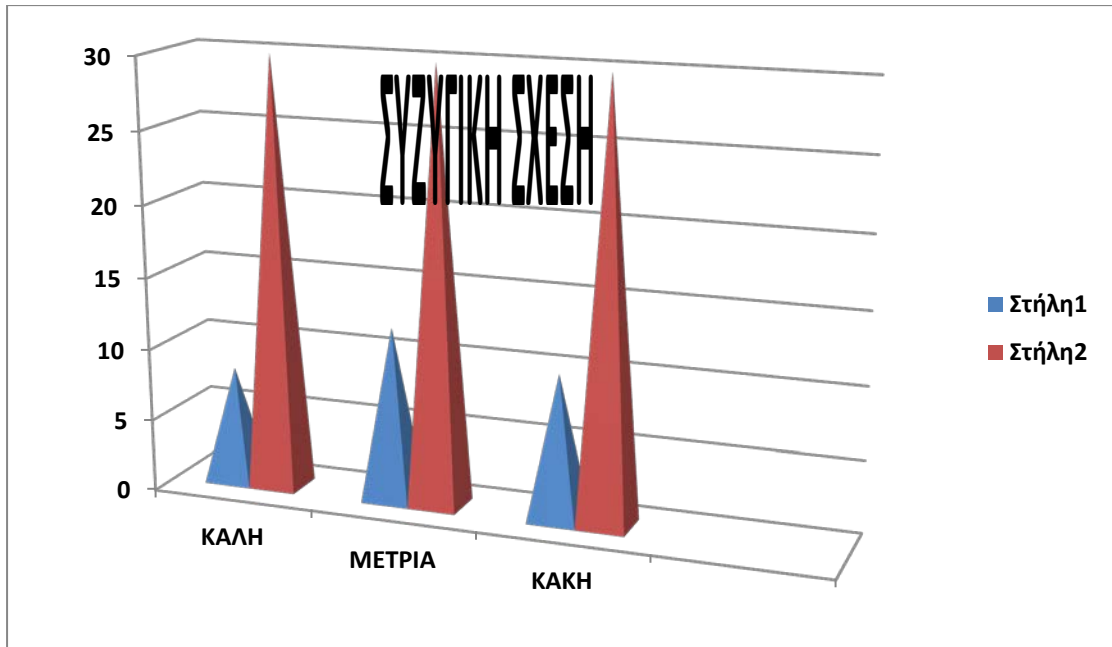
ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Σε μοριακό επίπεδο, η αλληλεπίδραση περιγράφηκε σε μελέτη του πολυμορφισμού του επαγωγέα του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης. Υπάρχουν δύο αλληλόμορφα το L και το s. Το s ελαττώνει τη δραστηριότητα του μεταφορέα ως προς την επαναπρόληψη σεροτονίνης. Η παρουσία του αλληλομόρφου σε ομοζυγωτία (ss) σχετίζεται με κατάθλιψη μόνο αν υπάρχει ιστορικό κακοποίησης στην παιδική ηλικία ή ψυχοτραυματικά γεγονότα στην ενήλικη ζωή. Η απουσία κοινωνικών στηριγμάτων, τα διάφορα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής και η κακή συζυγική σχέση ανήκουν στους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες κατά Kumarkai Robson O Hara.

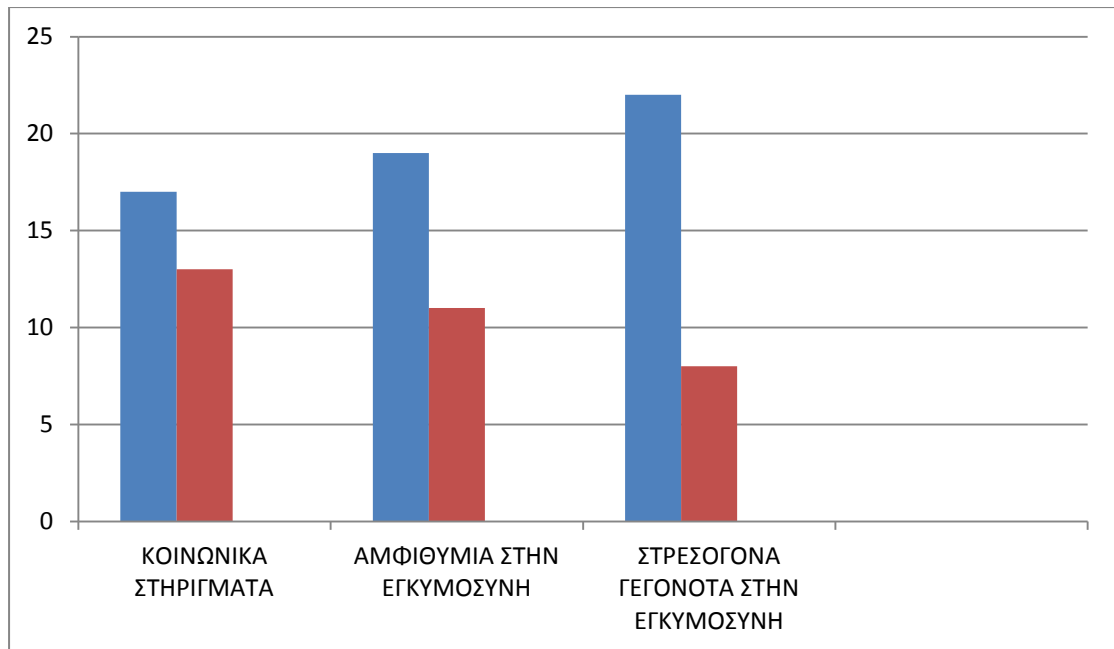
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως προαναφέραμε ρωτήσαμε τις συμμετέχουσες σχετικά με την ύπαρξη ψυχοκοινωνικών και βιολογικών παραγόντων που σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ενοχοποιούνται για την εμφάνιση περιγεννητικής κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα των συνεντεύξεων καταχωρήθηκαν σε ένα λογιστικό φύλλο (excel) και από την επεξεργασία τους προέκυψαν τα παρακάτω γραφήματα.

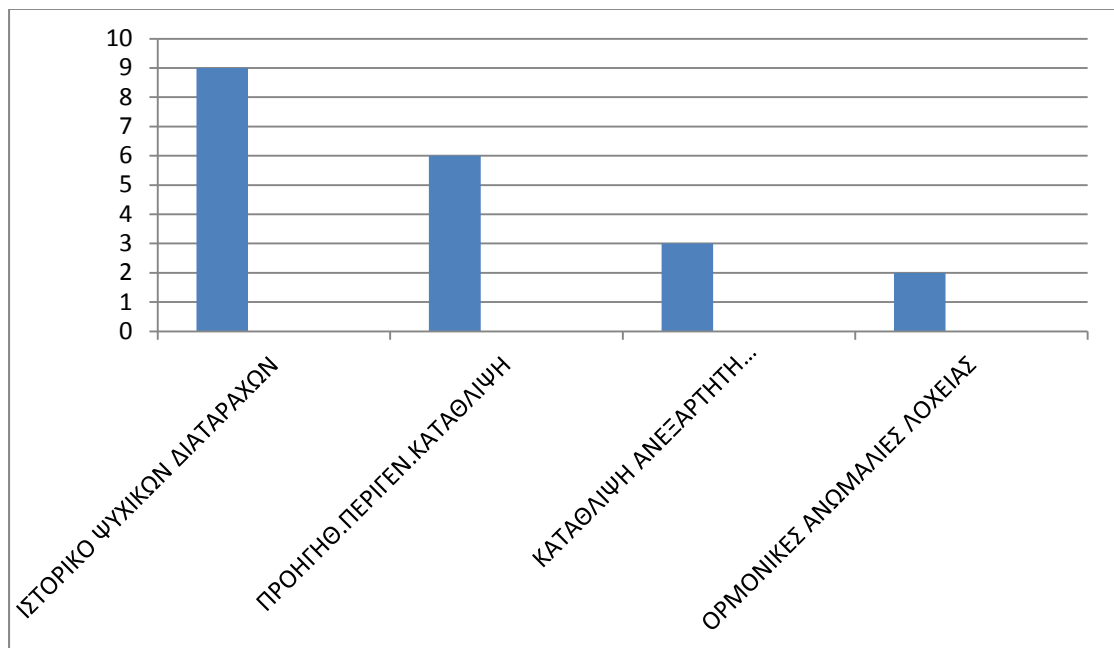
ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



Με μπλε αναφερόμαστε σε όσες γυναίκες απάντησαν θετικά σε σχέση με την ύπαρξη των παραπάνω παραγόντων, ενώ με κόκκινο αναπαριστούμε όσες απάντησαν αρνητικά δηλαδή δήλωσαν απουσία των εν λόγω παραγόντων.



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ



ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΜΗ ΤΥΧΑΙΑΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ-ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Από τη μελέτη των γενεαλογικών δέντρων των γυναικών προκύπτει ότι δεν είναι εύκολος ο προσδιορισμός του τρόπου κληρονομής ενός πολυπαραγοντικού-πολυγονιδιακού νοσήματος όπως η επιλόχειος κατάθλιψη μιας και πληθώρα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων επηρεάζουν σημαντικά την εμφάνισή του.

Η μη τυχαία σύζευξη σε μικρούς, γενετικά απομονωμένους πληθυσμούς διαταράσσει τις αναμενόμενες αναλογίες ασθενών/μη προσβεβλημένων ατόμων. Παραδειγματική αναφορά θα μπορούσε να αποτελέσει η περίπτωση της κας. Χ με αύξοντα αριθμό 29 . Η ίδια έπασχε από επιλόχεια κατάθλιψη, όπως και η μητέρα της. Η κόρη της σε νεαρή ηλικία εμφάνισε κατάθλιψη σε συνδυασμό με επιληπτικές κρίσεις , ενώ ο αδερφός της είχε διπολική διαταραχή και ο κουνιάδος της εμφανίζει κατάθλιψη και αρρωστοφοβία. Επιπλέον, ο πατέρας της ήταν μανιοκαταθληπτικός και ένα θείος της από τη μεριά της μητέρας υπέφερε από κρίσεις άγχους και επιληψία.(δες γενεαλογ.δέντρο 7). Η εν λόγω κυρία διαμένει σε ένα απομονωμένο χωριό της Κρήτης απέναντι από την Πλάκα, το οποίο οι κάτοικοι των γύρω οικισμών αποκαλούν, σύμφωνα με την περιγραφή της «τρελοχώρι» γιατί σχεδόν σε κάθε οικογένεια υπάρχει και ένα μέλος που αντιμετωπίζει ψυχιατρικά προβλήματα ή συναισθηματικές διαταραχές. Είναι γεγονός πως οι κάτοικοι του χωριού, εδώ και πολλές γενιές, προτιμούν να παντρεύονται συγχωριανούς τους και ως εκ τούτου γίνεται αντιληπτό πως οι περισσότερες οικογένειες του χωριού έχουν συγγενικές σχέσεις μεταξύ τους. Σύμφωνα λοιπόν με την αρχή του ιδρυτή, εξηγείται η υψηλή συχνότητα ορισμένων σπάνιων νοσημάτων σε γενετικά απομονωμένους πληθυσμούς.

ΤΥΠΟΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΛΟΧΕΙΑΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Μελετώντας τα γενεαλογικά δέντρα των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα οδηγούμαστε στο να αποκλείσουμε τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας αφού λείπει η χαρακτηριστική κάθετη κληρονόμηση με ίση συνεισφορά των 2 φύλλων.

Επιπλέον, απορρίπτουμε την αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα μιας και οι αναλογίες υγιών-ασθενών διαφέρουν πολύ από τις αναμενόμενες.

Επομένως, υποψιαζόμαστε φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

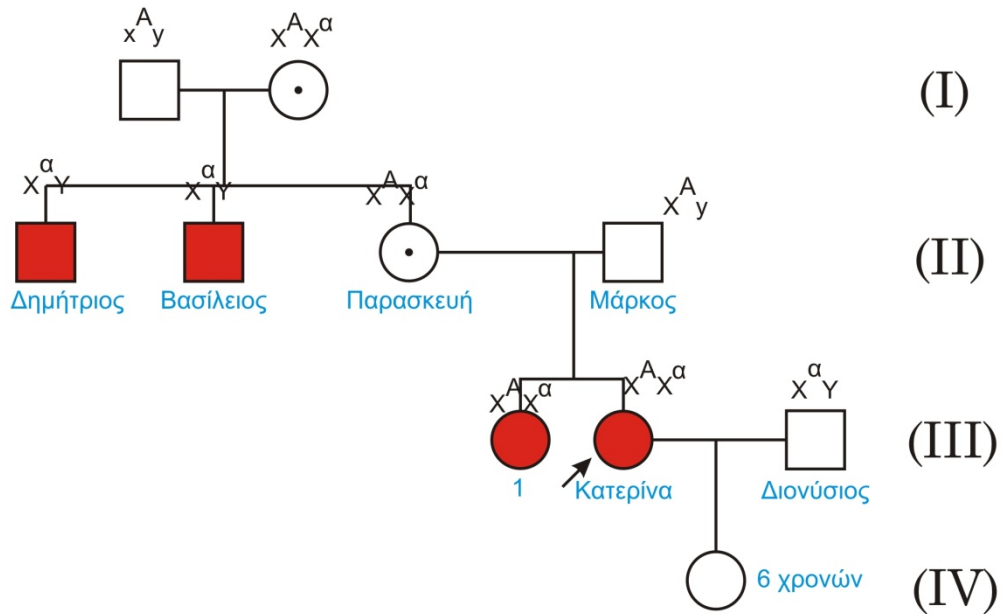
ΥΠΟΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Αν θέσουμε X^A το φυσιολογικό αλληλόμορφο και X^a αυτό που σχετίζεται με την κατάθλιψη τότε προκύπτουν αρσενικά άτομα φαινοτυπικά φυσιολογικά με γονότυπο X^AY και άνδρες που πάσχουν με γονότυπο X^aY .

Όσον αφορά τα θηλυκά άτομα, υπάρχουν ομόζυγες φυσιολογικές ως προς το χαρακτηριστικό που εξετάζουμε, με γονότυπο X^AX^A , ετερόζυγες φορείς X^AX^a και ομόζυγες πάσχουσες X^aX^a .

Υποθέτουμε πως οι γυναίκες που είναι φορείς του X^a έχουν αυξημένη προδιάθεση να εκδηλώσουν επιλόχεια κατάθλιψη σε σχέση με τις ομόζυγες φυσιολογικές όταν συνυπάρχουν οι επιβαρυντικοί παράγοντες που αναλύσαμε παραπάνω και 50% πιθανότητα να μεταβιβάσουν το μη φυσιολογικό αλληλόμορφο στους απογόνους τους, ωστόσο οι ομόζυγες λεχώιδες θα εμφανίσουν εντονότερα συμπτώματα περιγεννητικής κατάθλιψης και έχουν 100% πιθανότητα να μεταβιβάσουν την ευπάθεια στη νόσο σε κάθε τέκνο τους.

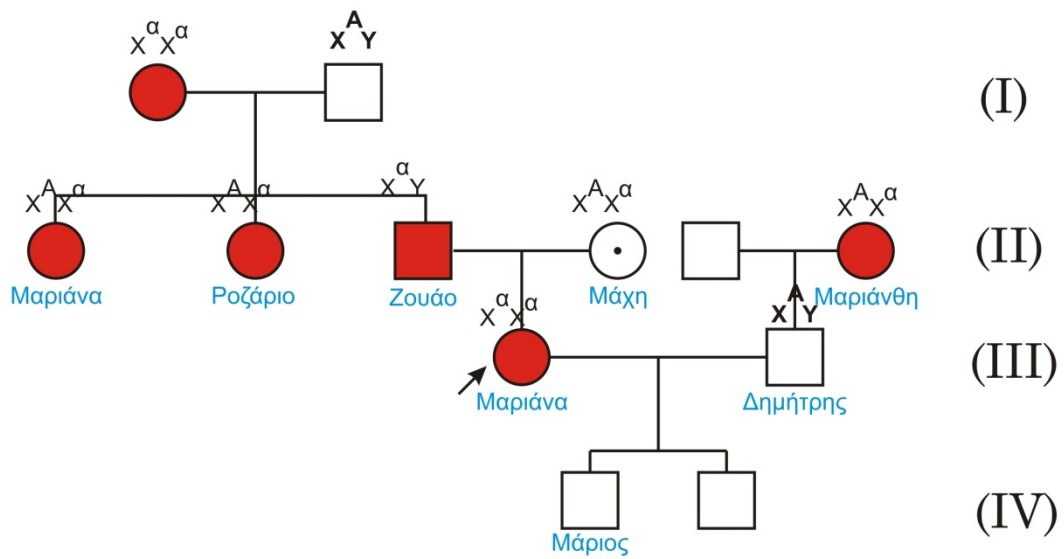
Οι άνδρες που έχουν κληρονομήσει από τη μητέρα τους το μη φυσιολογικό αλληλόμορφο πάσχουν όχι φυσικά από περιγεννητική κατάθλιψη αλλά από ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών όπως διπολική διαταραχή, αγχώδεις διαταραχές, κρίσεις πανικού και μανιοκατάθλιψη. Κάτι τέτοιο εξηγείται στα πλαίσια των ενδοφαινότυπων, που τοποθετούνται ανάμεσα στα γονίδια και την ασθένεια και δημιουργούν τεράστια γκάμα φαινοτύπων ως προς τις ψυχικές ασθένειες.

ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΑ ΔΕΝΤΡΑ



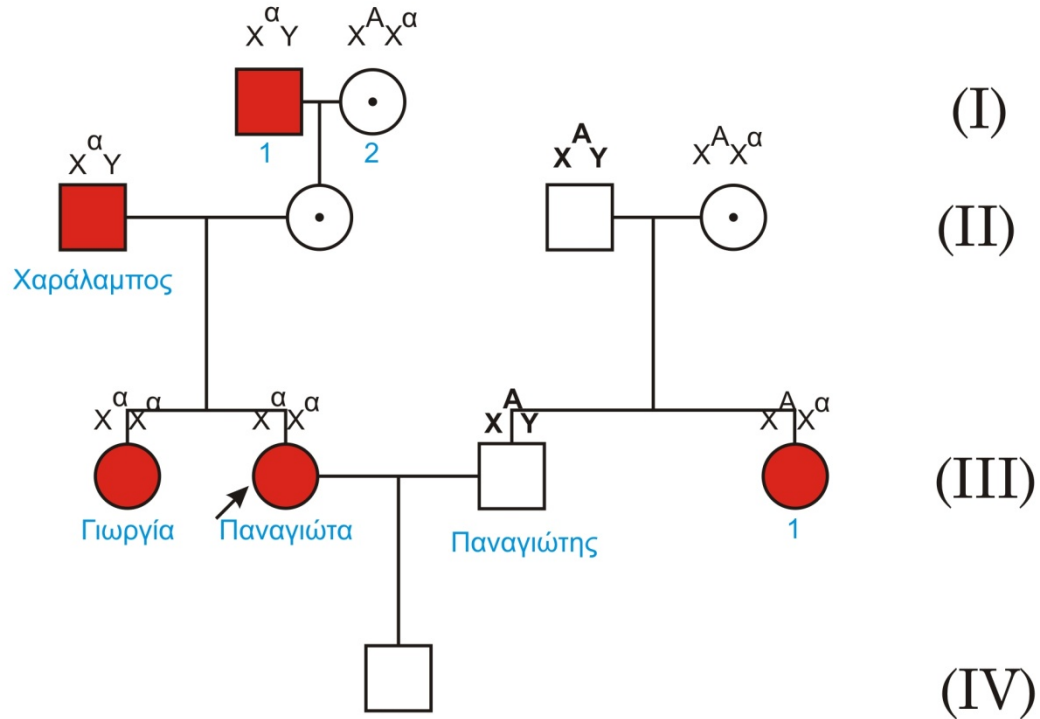
Βασίλειος: Αγχώδεις διαταραχές
 Δημήτριος: Κατάθλιψη
 Κατερίνα: Επιλόχεια κατάθλιψη
 III1: Επιλόχεια κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές

Ο φυλοσύνδετος υπολειπόμενος τύπος κληρονόμησης της επιλόχειας κατάθλιψης επιβεβαιώνεται σε όλα τα γενεαλογικά δέντρα που έχουμε κατασκευάσει.



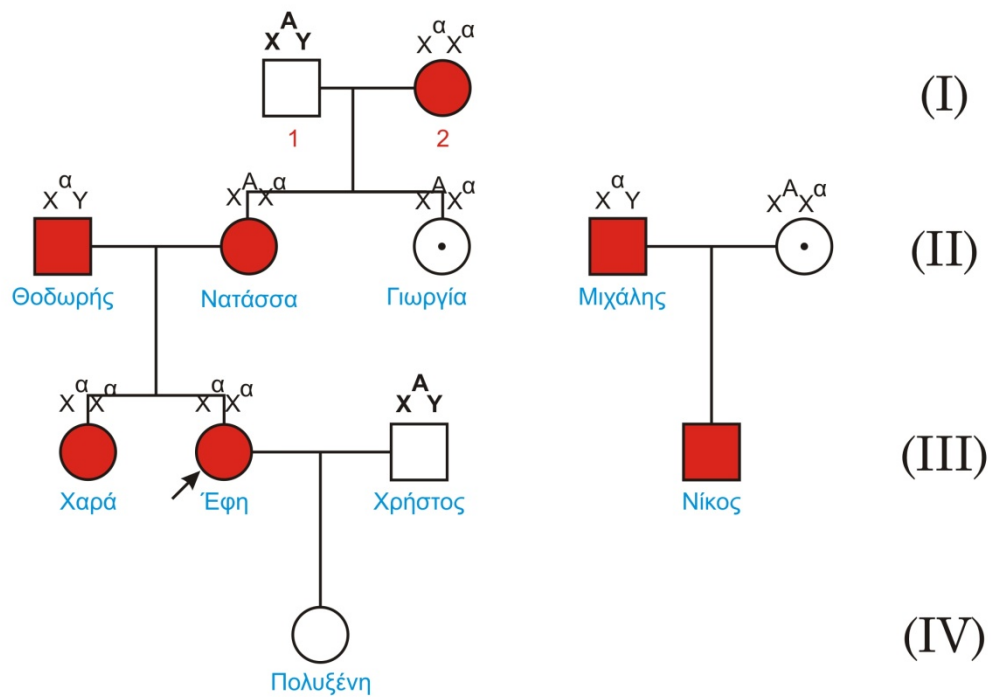
Μαριάννα III: Κρίσεις πανικού απο τα 18 έτη, διαταραχές του θυροειδούς και κατάθλιψη
 Ζουάο: Μειζ. κατάθλιψη
 Ροζάριο: Κατάθλιψη-νοσηλεία σε ψυχιατρείο
 Μαριάννα II: Καταθλιπτική και μητρομανής
 Μαριάνθη: Ψυχαναγκαστική συμπεριφορά, νευρολογικές διαταραχές και κατάθλιψη

Οι γυναίκες φορείς της επιλόχειας κατάθλιψης άλλοτε εμφανίζουν φυσιολογικό φαινότυπο και άλλοτε πάσχουν. Αυτό εξαρτάται από ψυχοκοινωνικές και βιολογικές παραμέτρους, αποδεικνύοντας έτσι την πολυπαραγοντικότητα του εν λόγω νοσήματος.



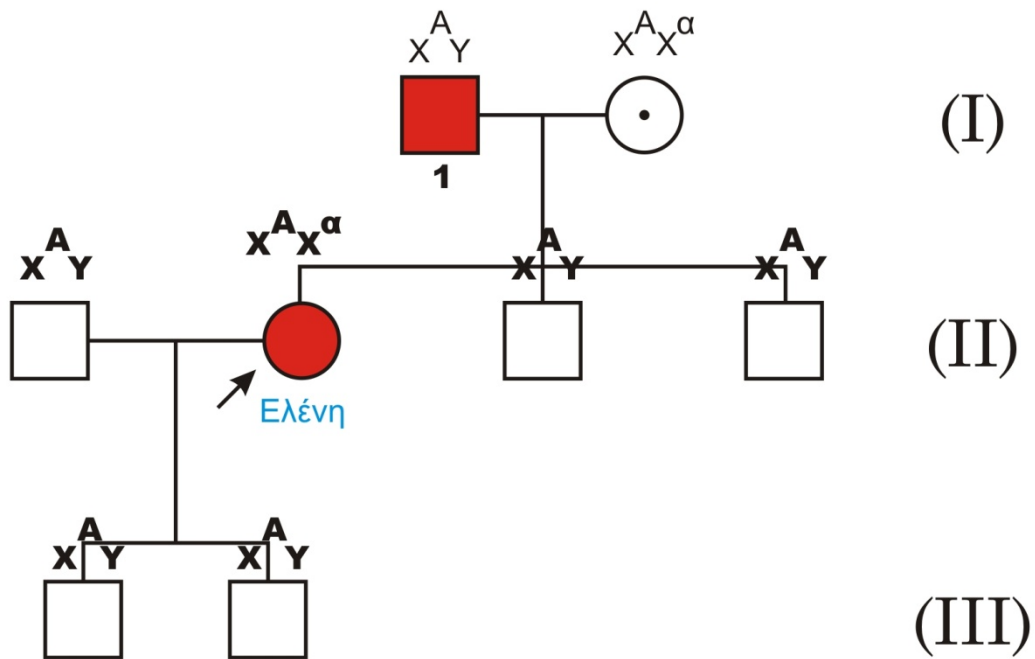
Χαράλαμπος: Κατάθλιψη
 Παναγιώτα: Αντικαταθλιπτική αγωγή σε εφηβεία και λοχεία, άγχος για τη μητρότητα και μειωμένο ενδιαφέρον για το βρέφος
 Γιωργία: Επιλόχεια κατάθλιψη, προβλήματα στο δεσμό μητέρας-βρέφους και έντονο stress
 I1: Κατάθλιψη
 I2: Διαταραχές του ύπνου και κατάθλιψη
 III1: Κρίσεις πανικού και αγοραφοβία

Οι δύο αδερφές Γιωργία και Παναγιώτα είναι ομόζυγες για το μη φυσιολογικό αλληλόμορφο και εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα. Η γυναίκα III1 που είναι φορέας νοσεί από κρίσεις πανικού και αγοραφοβία, ενώ η κυρία I1 που είναι επίσης ετερόζυγη εμφανίζει κατάθλιψη. Άρα, επιβεβαιώνεται η υπόθεση μας σχετικά με την ετερογένεια συμπτωμάτων των φορέων.



Έφη: Χρήση ναρκωτικών από εφηβεία, αντιψυχωτική αγωγή, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη και διπολική διαταραχή
 Χαρά: Χρήση ηρωίνης, κατάθλιψη, κρίσεις πανικού και απόπειρα αυτοκτονίας
 Νατάσσα: Κατάθλιψη ανεξάρτητη λοχείας
 Θοδωρής: Κατάθλιψη σε προχωρημένη ηλικία
 Μιχάλης: Κατάθλιψη και καρδιοπάθεια λόγω άγχους
 Νίκος: Βαριά κατάθλιψη, έντονο άγχος
 I1: Αλκοολικός
 I2: Επιλόχεια κατάθλιψη

Από τη μελέτη της συγκεκριμένης οικογένειας μας γεννώνται σκέψεις σχετικά με την επίδραση της χρήσης ναρκωτικών ουσιών στην αποσταθεροποίηση της ψυχικής υγείας ενός ατόμου και την πρόωρη έναρξη συμπτωμάτων κατάθλιψης που συνήθως εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή.

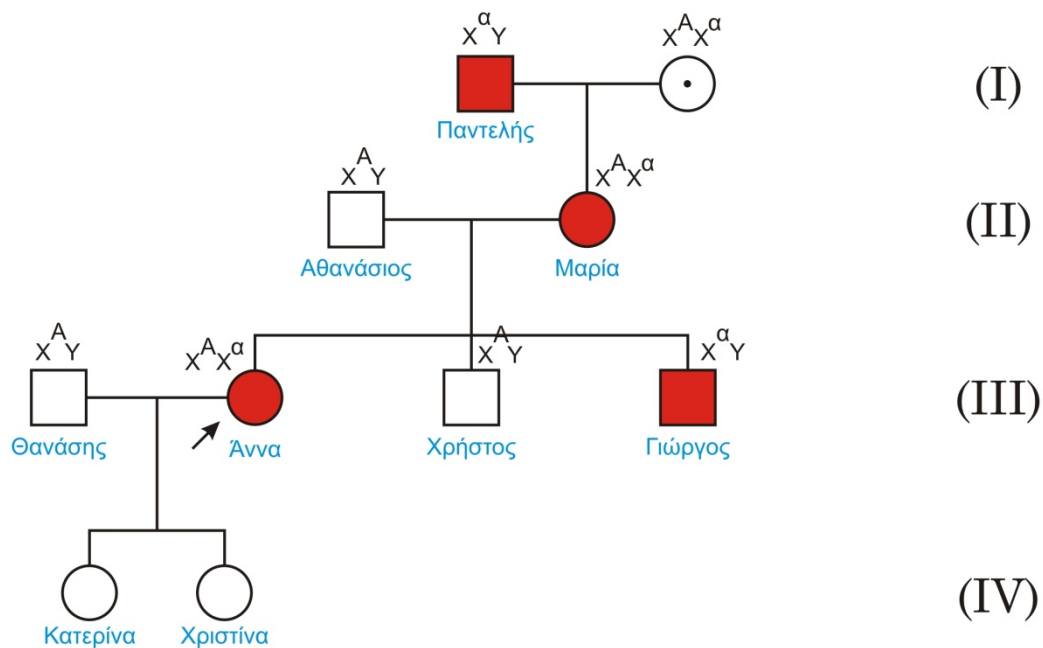


I1: Κατάθλιψη για σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη συνταξιοδότηση

Ελένη: Επιλόχεια κατάθλιψη

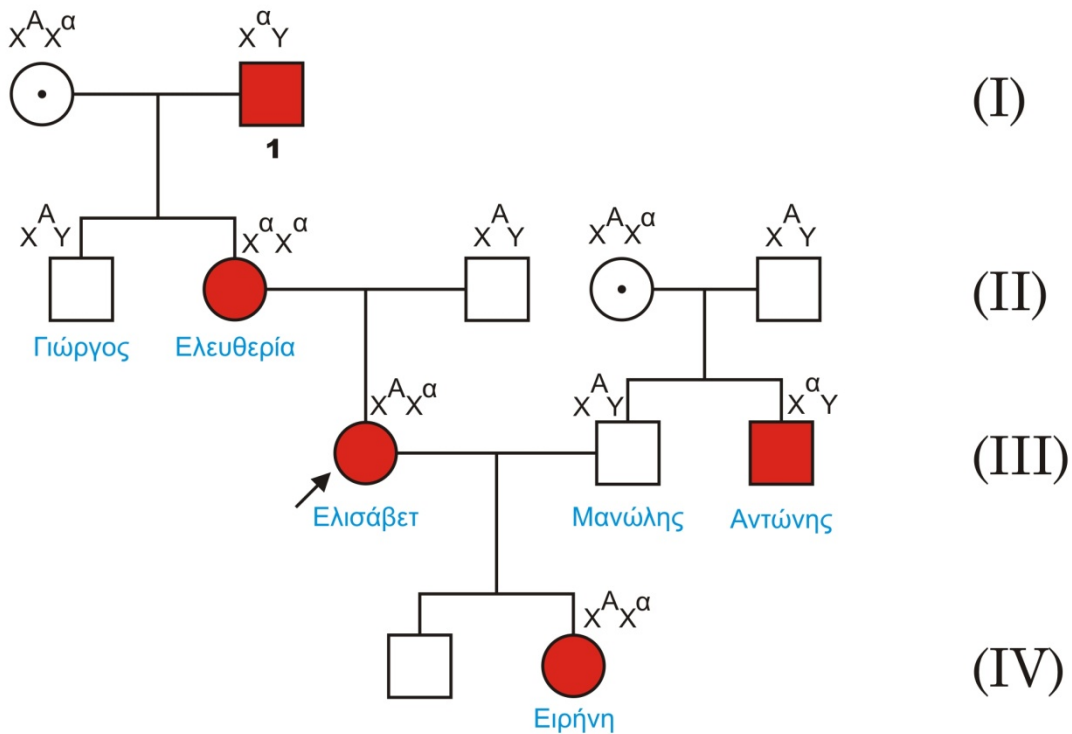
Εδώ παρατηρούμε σε γενικές γραμμές ένα ελεύθερο, οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό όπου η παροδική κατάθλιψη του πατέρα αποτελεί σποραδικό φαινόμενο, το οποίο πιθανότατα εκδηλώθηκε λόγω αλλαγής του τρόπου ζωής-συνταξιοδότηση. Το παραθέτουμε για να υπογραμμίσουμε τη σημαντικότητα της αρνητικής πληροφορίας, αφού για 3 γενιές δεν έχει αναφερθεί άλλο πάσχον άτομο εκτός από την Ελένη που μας έδωσε τα στοιχεία για την οικογένεια της.

(Η Ελένη, όπως κάθε συμμετέχουσα στην έρευνα υποδεικνύεται με βέλος στο αντίστοιχο δέντρο)



Μαρία: Επιλόχεια κατάθλιψη
 Παντελής: Σχιζοφρένεια
 Άννα: Επιλόχεια κατάθλιψη
 Γιώργος: Σχιζοφρένεια

Σε αυτό το σημείο βλέπουμε πως οι πάσχοντες άντρες εμφανίζουν όχι απαραίτητα κατάθλιψη αλλά και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές π.χ. σχιζοφρένεια λόγω του μη φυσιολογικού αλληλομόρφου. Η αρχική υπόθεση μας επιβεβαιώνεται.



Γιώργος: Μανιοκατάθλιψη, διπολική διαταραχή και επιληπτικές κρίσεις
 Ελευθερία: Επιλόχεια κατάθλιψη
 Ελισάβετ: Επιλόχεια κατάθλιψη
 Αντώνης: Κατάθλιψη και αρρωστοφοβία
 Ειρήνη: Μελαγχολία, διαταραχή του ύπνου, συναισθηματικές μεταπτώσεις και άγχος
 I1: Μανιοκατάθλιψη

Οι ενδοφαινότυποι ευθύνονται για το πολύπλοκο φαινοτυπικό φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών που συναντάμε σε πάσχοντες άντρες. Σχιζοφρένεια, μανιοκατάθλιψη και διπολική διαταραχή αποτελούν κοινούς ενδοφαινότυπους.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Πάντως, διατηρούμε κάποιες αμυδρές επιφυλάξεις σε σχέση με το μέγεθος του δείγματος που μελετήσαμε και τις πληροφορίες που συλλέξαμε από τις συμμετέχουσες. Ιδανικά, τα γενεαλογικά δέντρα εμπεριέχουν πληροφορίες για 5-7 γενιές πίσω, κάτι που στην πράξη

είναι δύσκολο να εφαρμοστεί αφού συχνά οι ερωτώμενοι αγνοούν τόσο παλαιά στοιχεία ή για διάφορους κοινωνικούς λόγους έχουν αποκοπεί από τους προγόνους τους, οπότε δεν έχουν τη δυνατότητα να αντλήσουν τις σχετικές πληροφορίες. Επομένως, στόχος μας αποτελεί να προχωρήσουμε την παραπάνω έρευνα, διευρύνοντας το δείγμα με την προσθήκη νέων μελών.

Τέλος, καλό θα ήταν να ξεκαθαρίσουμε πως αυτό που προσπαθούμε να υπολογίσουμε με την παρούσα εργασία δεν είναι ο ακριβής, ποσοτικός προσδιορισμός της πιθανότητας νόσου μιας γυναίκας από επιλόχεια κατάθλιψη, αλλά η πρόβλεψη της αυξημένης ή μη προδιάθεσης να νοσήσει. Οι δύο έννοιες μοιάζουν συνώνυμες για τους περισσότερους ανθρώπους που προσέρχονται για γενετική συμβουλευτική στην πραγματικότητα όμως διαφέρουν.

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

1. Δεν είναι η ίδια η νόσος που καθορίζεται γενετικά αλλά η ευπάθεια σε αυτή. Ένα γενετικά ευπαθές άτομο μπορεί να προσβληθεί από ένα νόσημα ή να μην προσβληθεί από αυτό, γεγονός που εξαρτάται από την αλληλεπίδραση ποικίλων γενετικών παραγόντων με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή, η άσκηση και οι τοξίνες.
2. Είναι δυνατόν η ευπάθεια στην ίδια ασθένεια να προκαλείται από διαφορετικά γενετικά υπόβαθρα, ως εκ τούτου η αιτιολογία των πολυπαραγοντικών νοσημάτων είναι γενετικά ετερογενής. Για παράδειγμα, μεταξύ των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου του μυοκαρδίου συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία, καθένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου προκαλείται από διαφορετική σειρά γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

ΣΚΟΠΟΣ

ΠΡΟΛΗΨΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Εδώ θα πρέπει να τονίσουμε πως η ποσοτικοποίηση της ευπάθειας ως προς την επιλόχεια κατάθλιψη έχει ως σκοπό την πρόληψη, την όσο το δυνατό πιο έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ασθένειας. Μπορεί κάτι τέτοιο να ακούγεται ως γενικό δόγμα της ιατρικής αλλά στην περίπτωση της επιλόχειας κατάθλιψης συγκεκριμενοποιείται μέσω των παρακάτω ενεργειών:

- Προετοιμασία των εγκύων για τις ορμονικές αλλαγές που θα συμβούν στον οργανισμό τους μετά τη γέννα,
- Επικοινωνία με τον γυναικολόγο που τις έχει αναλάβει και από κοινού απόφαση για την προληπτική χρήση φαρμακευτικής αγωγής π.χ. λίθιο σε περιπτώσεις με βεβαρυμμένο οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό ή προηγηθείσα κατάθλιψη.(Σε περίπτωση που η γυναίκα λαμβάνει αντικαταθλιπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η συνεργασία με τον παιδίατρο όσον αφορά στον θηλασμό και την κλινική εικόνα του νεογνού τις πρώτες μέρες της ζωής του αποτελεί ενδεδειγμένη πρακτική και δείγμα εξατομικευμένης προσέγγισης κάθε ατόμου από τους επαγγελματίες υγείας)
- Ενημέρωση του συζύγου και του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος για τη θλίψη της μητρότητας ως ένα παροδικό και πολύ συχνό φαινόμενο των πρώτων ημερών της λοχείας που λειτουργεί καθησυχαστικά και αποτρέπει την λεχρίδα από το να απομονωθεί θεωρώντας πως οι γύρω της δεν την καταλαβαίνουν.

Επιπρόσθετα, η γνώση της αυξημένης πιθανότητας εκδήλωσης επιλόχειας κατάθλιψης έχει νόημα όταν οδηγεί την έγκυο στην αναζήτηση βοήθειας από ειδικούς πριν την εκδήλωση

δυσάρεστων συμπτωμάτων και της παρέχει εναλλακτικές επιλογές όπως ψυχοθεραπεία, ομάδες στήριξης και όχι μόνο φαρμακευτική αγωγή.

Σε προσωπικό επίπεδο, όταν μια μητέρα μοιράζεται με την κόρη της το βίωμα της επιλόχειας κατάθλιψης που είχε η ίδια αντιμετωπίσει στο παρελθόν και της εξηγεί την πιθανή ευπάθεια της νεαρής κοπέλας στη νόσο μόνο βοηθητικά μπορεί αυτό να λειτουργήσει για τη σχέση τους. Απόδειξη αυτού του γεγονότος αποτελεί πως αρκετές γυναίκες που συμμετείχαν στην παρούσα εργασία θέλησαν να μιλήσουν στις μεγαλύτερες κόρες τους ή τις αδερφές τους για την επιλόχεια κατάθλιψη και να τις παραπέμψουν στο τμήμα υγείας γυναικών για πιθανές απορίες ή ακόμα και για γενετική συμβουλευτική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία εξετάσαμε μέσω συνεντεύξεων, ένα δείγμα 30 γυναικών όσον αφορά την επιλόχεια κατάθλιψη και κατασκευάσαμε τα αντίστοιχα γενεαλογικά δέντρα. Ρωτήσαμε τις συμμετέχουσες σχετικά με την ύπαρξη ψυχοκοινωνικών παραγόντων που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση της νόσο και δεικτών που υπογραμμίζουν τη βιολογική συνιστώσα της επιλόχειας κατάθλιψης, όπως υποδεικνύονται από τους Kumar και Robson O-Hara. Συγκεκριμένα, στους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες συμπεριλάβαμε τη ποιότητα της συζυγικής σχέσης, την έλλειψη κοινωνικών στηριγμάτων, την αμφιθυμία στην εγκυμοσύνης και τη παρουσία στρεσογόνων γεγονότων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όσον αφορά στις βιολογικές παραμέτρους εξετάσαμε το οικογενειακό ιστορικό ψυχικών διαταραχών, την προηγηθείσα περιγεννητική κατάθλιψη, το ατομικό ιστορικό κατάθλιψης ανεξάρτητης της λοχείας και τέλος τις ορμονικές ανωμαλίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα ευρήματά μας συμφωνούν απόλυτα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Επιπλέον, προέκυψε ισχυρή ένδειξη πως η νόσος κληρονομείται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και πως τα άτομα φορείς έχουν αυξημένη προδιάθεση να εμφανίσουν συμπτώματα όταν συνυπάρχουν οι προαναφερθέντες ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και δείκτες που υποδεικνύουν τη βιολογική συνιστώσα της ασθένειας. Η εργασία είναι πρωτότυπη ως προς τη διερεύνηση του τύπου κληρονομικότητας της επιλόχειας κατάθλιψης. Το γεγονός πως ταυτοποιήθηκε ο τρόπος κληρονόμησης της περιγεννητικής κατάθλιψης είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού μπορεί να δώσει τη δυνατότητα σε πολλές γυναίκες να ελεγχθούν σχετικά με την ύπαρξη ή όχι προδιάθεσης στην ασθένεια και σε περίπτωση που επιβεβαιωθεί ευπάθεια στη νόσο να λάβουν προληπτικά μέτρα. Ακόμα, δημιουργείται πληθώρα προοπτικών μελέτης της νόσου από διαφορετική κάθε φορά σκοπιά.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος άνοιξε τον δρόμο των επιστημόνων για την ταυτοποίηση γενετικών τόπων που σχετίζονται με τις ψυχιατρικές ασθένειες, με αποτέλεσμα τα προγράμματα γενετικού ελέγχου που σχεδιάζονται και η γενετική καθοδήγηση να παίξουν στο άμεσο μέλλον κεντρικό ρόλο στον τρόπο που θα αντιμετωπίζουμε πλέον ασθένειες όπως η επιλόχεια κατάθλιψη.

Η διερεύνηση της ευπάθειας ενός ατόμου για μια ασθένεια με γενετική συνιστώσα όπως η περιγεννητική κατάθλιψη θα θεωρούνταν λοιπόν, πιο ολοκληρωμένη αν εκτός από το λεπτομερές ιστορικό, την κατασκευή του γενεαλογικού δέντρου, την κλινική εκτίμηση του ειδικού περιελάμβανε και ανάλυση μέσω γενετικών δεικτών για την ανεύρεση πολυμορφισμών ή μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό. Η κατασκευή ενός διαγνωστικού εργαλείου όπως οι μικροσυστοιχίες, το οποίο θα είχε την δυνατότητα να ελέγξει το DNA της ενδιαφερόμενης για γονίδια όπως το APOE, GNB3 και MTHFR τα οποία ενοχοποιούνται για την κατάθλιψη, θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Ένα απλό πρωτόκολλο κατάλληλο για αυτό το εγχείρημα θα περιελάμβανε αρχικά την απομόνωση του dna του ενδιαφερόμενου. Η παραπάνω διαδικασία θα γινόταν μέσω λήψης μικρής ποσότητας αίματος με μια μέθοδο ρουτίνας (κιτ) για τον μοριακό γενετιστή. Θα ακολουθούσε ο καθαρισμός του γενετικού υλικού και ο γρήγορη, ακριβής και ταυτόχρονη ανάλυση εκατοντάδων πολυμορφικών δεικτών με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης PCR.

Ακόμα, μια εναλλακτική προσέγγιση της νόσου θα μπορούσε να ήταν η παρουσίαση της ως αποτέλεσμα μετάλλαξης σε γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα δημιουργώντας έτσι διαταραχές του μεταβολισμού. Γνωρίζουμε πως αρκετές μελέτες υποδεικνύουν βλάβες στο ένζυμο υδροξυλάση της τυροσίνης αλλά στον υποδοχέα της σεροτονίνης. Ίσως, για κάποιο λόγο που ακόμα δεν είναι γνωστός, οι

καταθλιπτικές γυναίκες να εμφανίζουν μειωμένη παραγωγή ή ανεπάρκεια σεροτονίνης που με τη σειρά της πυροδοτεί ή αναστέλλει αντίστοιχα έναν καταρράκτη άλλων πρωτεϊνών –ορμονών οι οποίες ευθύνονται για τα αρνητικά συναισθήματα που βιώνουν οι πάσχουσες. Η παραπάνω μελέτη θα έβρισκε εφαρμογή στα πλαίσια της και της φαρμακογενετικής, αφού πιθανώς θα βοηθούσε τους ψυχιάτρους να υπολογίσουν τη βέλτιστη δοσολογία φαρμακευτικών σκευασμάτων για κάθε πάσχουσα χωριστά.

Τέλος, πέρα από τη μελέτη μέσω πρωτεομικής αξίζει να εντρυφήσουμε σε πιθανούς επιγενετικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για μεταβολές στο επίπεδο του micro-RNA καθώς και στη μεθυλίωση γονιδίων που λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο των καταθλιπτικών. Ο ανερχόμενος και πολλά υποσχόμενος κλάδος των metabolomics πιθανώς αποτελεί το κλειδί της κατανόησης των πολύπλοκων αλλαγών που συμβαίνουν στον οργανισμό μιας καταθλιπτικής λεχιάδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kumar R, Robson K.M (1984) *A prospective study of emotional disorders in childbearing women*, Br J Psychiatry 144: 35-47
- Kumar R (1994) *Postnatal mental illness: a transcultural perspective*, Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 29: 250-264
- Kumar R, Marks M, Platz C, Yoshida K (1995) *Clinical survey of a psychiatric mother and baby unit: characteristics of 100 consecutive admissions*, J Affect Disord 33: 11-22
- Larsen, K., O'Hara, M.W., 2002. The effects of postpartum depression on close relationships. In: Harvey, J.H., Wenzel, A. (Eds) *A clinician's guide to maintaining and enhancing close relationships*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, pp 157-176
- Lovejoy M, Graczyk P, O'Hare E, Neuman G (2000) *Maternal depression and parenting behavior: A meta-analytic review*, Clinical Psychology Review 20: 561-592
- Lucas A, Morley R, Cole T, Lister G, Leeson Payne C (1992) *Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born pre-term*, Lancet 339: 261-264
- Nott P, Franklin M, Armitage C, Gelder M (1976) *Hormonal changes and mood in the puerperium*, Br J Psychiatry 128: 379-83
- Oates M. (2005) *Screening for women at risk of serious mental illnesses*, In Henshaw C. and Elliott S. (eds) *Screening for Perinatal Depression*, Jessica Kingsley Publishers, London and Philadelphia
- O'Hara M, Neunaber D, Zekoski E (1984) *Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors*, J Abnorm Psychol 93: 158-171
- O'Hara M, Schlechte J, Lewis D, Varner M (1991) (α) *Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental and hormonal variables*, J Abnorm Psychology 100: 63-73
- O'Hara M, Schlechte J, Lewis D, Wright E (1991) (β) *Prospective study of postpartum blues*, Arch Gen Psychiatry 48: 801-6
- O'Hara M, Swain A (1996) *Rates and risks of postpartum depression-meta-analysis*, International Review of Psychiatry 8: 37-54
- O'Hara M (1997) *The nature of postpartum depressive disorders*, In: Murray L, Cooper P, eds *Postpartum depression and child development*, New York: Guilford Press, 3-31
- O'Hara, M.W., Stuart, S., Gorman, L.L., Wenzel, A., 2000. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. Arch Gen Psych 57, 1039-45