

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑΤΑ ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΩΝ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,  
ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΑΣ.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΗΘΙΚΗ»

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**ΤΗΣ**

**ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΗΝΑΣ**

**ΜΕ ΤΙΤΛΟ**

**«ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ  
ΨΥΧΟΤΡΟΠΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΑΝΗΛΙΚΟΥΣ»**

**ΡΕΘΥΜΝΟ 2023**

## Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

### **Επόπτρια:**

**Σιδηροπούλου Κυριακή**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροφυσιολογίας του Τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

### **Μέλη:**

**Παπαδάκη Ευαγγελία**, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Φιλοσοφικών και Κοινωνικών Σπουδών του Πανεπιστημίου Κρήτης.

**Σπανάκη Κλειώ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	8

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.1. Η διαφορετικότητα του παιδικού και εφηβικού εγκεφάλου.....	10
1.2. Η διαφορετικότητα του εφηβικού εγκεφάλου.....	16

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1. Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα.....	24
2.2. Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή.....	26
2.3. Σύνδρομο Gilles de la Tourette.....	28
2.4. Σχιζοφρένεια.....	31
2.5.Επιληψία.....	36

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΕΝ ΧΡΗΣΕΙ ΓΙΑ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ.....41

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Η ΚΑΝΤΙΑΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΙΔΙΟΤΗΤΑ

4.1. Η διατύπωση του Καντ για την Κατηγορηματική Προσταγή.....	46
4.2. Η έννοια της ανθρώπινης ιδιότητας σύμφωνα με τον Καντ.....	48

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΝΟΜΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΝΤ.....50

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ Η ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΝΤ

6.1. Η πεποίθηση του Καντ για τα παιδιά και η ανθρώπινη ιδιότητά τους	
---	--

.....	52
6.2. Η δυνατότητα των παιδιών να αποκτήσουν την ανθρώπινη ιδιότητα σύμφωνα με τον Καντ.....	53
6.3. Η σημασία της ανατροφής των παιδιών από τους γονείς τους σύμφωνα με τον Καντ.....	53
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7</b>	
<b>ΚΑΝΤΙΑΝΗ ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ</b>	
7.1. Οι ηθικές θεωρήσεις της χορήγησης φαρμάκων σε παιδιά.....	54
7.2. Ο ρόλος των γονέων στη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά.....	58
7.3. Ο αντίκτυπος της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα όντα.....	59
7.4. Τα όρια της γονικής αυτονομίας στη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά.....	61
7.5. Η ευθύνη των παρόχων. υγειονομικής περίθαλψης στη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά.....	62
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>64</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>66</b>

## AKPONYMIA

ABGAs	Anti-Basal Ganglia Antibodies
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
APA	American Psychiatric Association
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
Ca1	Carbonic Anhydrase 1
CBT	Cognitive-Behavioral Therapy
CP	Critical period
CR	Calretinin
CSTC	Cortico-striato-thalamo-cortical
DA	Dopamin
DAT	Dopamine transporter
DLPFC	Dorsolateral prefrontal cortex (ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό)
D1,D2,D3,D4	Dopamine 1,2,3,4
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
DTI	Diffusion tensor imaging
FDA	Food and Drug Administration
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FNIRS	Functional near-infrared spectroscopy
FS	Febrile Seizures
GABHS	Group A beta-hemolytic Streptococcus pyogenes
ICD-10	International Classification of Diseases, Tenth Revision
ILAE	International League Against Epilepsy
H1	Histamine1 receptor
HTR2A, HTR1B, HTR2C	5-Hydroxytryptamine Receptor 2A,1B,2C
LGS	Lennox-Gastaut Syndrome
MEGF10	Multiple EGF-like domains
MERTK	Mer tyrosine kinase receptor
MIR137	Magnetic resonance imaging
MRI	MicroRNA137
NAc	Nucleus accumbens
NMDA	N-methyl-D-aspartate receptor
NR1NMDA	N-Methyl-D-Aspartate Receptor 1
NR3A	Glutamate [NMDA] Receptor Subunit 3A
OCD	Obsessive-compulsive disorder
PANDAs	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections
PC	Pyramid cell
PFC	Prefrontal cortex
PNN	Perineuronal nets
PV	Parvalbumin
RCT	Randomized Controlled Trial
RGCs	Retinal ganglion cells
SCNs	Structural covariance networks
SLC1A1	Solute carrier family 1 member 1
SRI	Selective serotonin reuptake inhibitors
SN	Substantia nigra
TS	Tourette Syndrome
VBM	voxel-based morphometry
VMAT2	Vesicular Monoamine Transporter 2
VTA	Ventral tegmental area
WHO	World Health Organization
ZNF804a	Zinc Finger Protein 804A

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Σκοπός:

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι:

1) Να διερευνήσει και να αποτυπώσει τα κενά που εμφανίζονται στα πρωτόκολλα διάγνωσης των νευροαναπτυξιακών ασθενειών βάσει του εγχειριδίου DSM-V αλλά και τα νέα επιστημονικά δεδομένα.

2) Να εξετάσει και να συνοψίσει τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση ψυχοτρόπων ουσιών στην παιδική και εφηβική ηλικία καθώς και την επίδρασή τους στην αναπτυξιακή διαδικασία και τη διαμόρφωση του εγκεφάλου, αναδεικνύοντας τους πιθανούς κινδύνους που υπάρχουν για άμεσες αλλά και παρατεταμένες παρενέργειες που μπορούν να προκληθούν από τη λήψη ψυχοτρόπων ουσιών κατά τις κρίσιμες αυτές ηλικίες.

3) Να εξετάσει αν υπάρχει μια σταθερή και σταθμισμένη διαδικασία συλλογισμών που μπορούμε να ακολουθήσουμε προκειμένου να οδηγηθούμε σε ασφαλή και ηθικά αποδεκτή χρήση αυτών των ουσιών.

Συνδυάζοντας όλους τους παραπάνω παράγοντες, με εργαλεία την επιστημονική γνώση και λαμβάνοντας υπόψη την ευαλωτότητα του παιδιατρικού ασθενή, διερευνώνται βασικά ηθικά ερωτήματα και διλήμματα υπό το πρίσμα της Καντιανής ηθικής, τα οποία δημιουργούνται όταν δύο ή περισσότερες αξίες συγκρούονται κατά τη διαδικασία λήψης μιας απόφασης για την ψυχική υγεία του ανηλίκου.

Τελικός σκοπός η επαναξιολόγηση των κριτηρίων και των περιπτώσεων αναγκαιότητας της χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών σε ανήλικους και η φιλοσοφική διερεύνηση του ζητήματος.

### Μεθοδολογία Έρευνας:

Η συλλογή των απαραίτητων για την εκπόνηση της εργασίας στοιχείων έγινε μέσω της μελέτης της επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με τη δράση ψυχοτρόπων ουσιών στην παιδική και εφηβική ηλικία από τη βάση PubMed, καθώς και από το εγχειρίδιο DSM-V. Συμπληρωματική βιβλιογραφία αναζητήθηκε για το βιοηθικό μέρος της εργασίας, από τον ιστότοπο της Stanford Encyclopedia of Philosophy και από συγγράμματα φιλοσόφων.

### Λέξεις – Κλειδιά:

Ψυχοτρόπες ουσίες, Ψυχιατρικές Διαταραχές, Νευροανάπτυξη, Καντιανή ηθική, Ανθρώπινη Ιδιότητα, Αυτονομία και Συναίνεση.

### Συνοψίζοντας:

Στο *πρώτο κεφάλαιο*, αναλύονται οι νευροαναπτυξιακοί παράγοντες που αφορούν τη διαφορετικότητα του παιδικού και εφηβικού εγκεφάλου, εστιάζοντας στις δομικές, αλλά και στις λειτουργικές διαφορές τους. Εξετάζεται η φαρμακοδυναμική των ανηλίκων και η προβληματική εφαρμογή της γενίκευσης των δεδομένων ενηλίκων στο χώρο της παιδοψυχιατρικής φαρμακολογίας.

Στο *δεύτερο κεφάλαιο*, μελετώνται πέντε από τις κύριες ψυχιατρικές διαταραχές και οι ενδείξεις για τη φαρμακοθεραπεία τους.

Συγκεκριμένα εξετάζονται οι διαταραχές:

- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα
- Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή
- Σύνδρομο Gilles de la Tourette
- Σχιζοφρένεια
- Επιληψία

Στο *τρίτο κεφάλαιο*, γίνεται αναφορά των φαρμακευτικών θεραπειών εν χρήσει στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Στο *τέταρτο κεφάλαιο*, αναλύονται η έννοια της ανθρώπινης ιδιότητας σύμφωνα με τον Καντ και η διατύπωση του Καντ για την Κατηγορηματική Προσταγή.

Στο *πέμπτο κεφάλαιο*, εξετάζεται η έννοια της αυτονομίας κατά Καντ.

Στο *έκτο κεφάλαιο* παρουσιάζεται η πεποίθηση του Καντ για την ανθρώπινη ιδιότητα των παιδιών καθώς και η δυνατότητά τους να την αποκτήσουν. Τέλος τονίζεται και αναλύεται η σημασία της ανατροφής των παιδιών από τους γονείς τους σύμφωνα με τον Καντ.

Στο *έβδομο κεφάλαιο* μελετάται η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών σε παιδιά υπό το πρίσμα της Καντιανής ηθικής. Αναλυτικότερα ερευνάται ο ρόλος των γονέων στη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά, ο αντίκτυπος της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα όντα και τα όρια της γονικής αυτονομίας στη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά. Δίνεται έμφαση επίσης στην ευθύνη των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιά.

Τέλος, αναλύονται τα συμπεράσματα που προέκυψαν, λαμβάνοντας υπόψη τη βιολογική και τη βιοηθική συνιστώσα του θέματος.

## **ABSTRACT**

### **Purpose:**

The purpose of this thesis is:

- 1) To investigate and indicate the gaps that appear in the diagnostic protocols of neurodevelopmental diseases based on the DSM-V manual and new scientific data.
- 2) To examine and summarize the data involving the use of psychotropic substances during childhood and adolescence as well as their effect on the developmental process and the formation of the brain, highlighting the potential risks that exist for immediate as well as prolonged side effects that can be caused from taking psychotropic substances throughout these critical age periods.
- 3) To examine whether there is a consistent valuation process of reasoning that we can follow in order to lead us to a safe and ethically acceptable use of these substances.

By combining all the above factors, the appliance of scientific knowledge and taking into account the vulnerability of the pediatric patient, basic ethical questions and dilemmas are examined. They emerge when two or more values collide during the process of making a decision about minors' mental health. The final goal is to re-evaluate the criteria and the necessity of psychotropic substance use in minors.

### **Research methodology:**

The methodology followed included a search for reviews, clinical studies and scientific literature in general, that examine the effects of psychotropic substances in childhood and adolescence from PubMed database as well as from the DSM-V manual. Additional literature was searched for the bioethical part of the thesis, from Stanford Encyclopedia of Philosophy website and from philosophers' writings.

### **Keywords:**

Psychotropic Substances, Psychiatric Disorders, Neurodevelopment, Kantian Ethics, Human nature, Consent and Autonomy.

### **In summary:**

In *chapter one*, the neurodevelopmental factors concerning the diversity of the child and adolescent brain are analyzed, focusing on their structural and functional differences. Juvenile pharmacodynamics are reviewed and the problematic application of the generalization of adult data upon child psychiatric pharmacology is also examined.

In *chapter two*, five of the main psychiatric disorders are studied with the indications for their pharmacotherapy.

Specifically, the disorders that are examined are:

- Attention deficit hyperactivity disorder
- Obsessive compulsive disorder
- Gilles de la Tourette syndrome
- Schizophrenia
- Epilepsy

In *chapter three*, there is an extensive reference to psychotropic drugs in use during childhood and adolescence.

In *chapter four*, the concept of human nature according to Kant and Kant's formulation of the Categorical Imperative are analyzed.

In *chapter five*, the concept of autonomy according to Kant is examined.

In *chapter six*, Kant's belief in the human status of children is presented, as well as their ability to acquire it. Finally, the importance of raising children by their parents according to Kant is emphasized and analyzed.

In *chapter seven*, children's medication is considered under light of Kantian Ethics. The role of parents in administering medication to children, the impact of medication on



children's development into autonomous beings and the limits of parental autonomy in administering medication to children are investigated in more detail. Emphasis is also placed on the responsibility of health care providers in administering medication to children.

Finally, the conclusions obtained are analyzed, taking into account both biological and bioethical options concerning the matter.

## ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών σε ανηλίκους, συνιστά ιδιαίτερο ζήτημα Βιοηθικής, το οποίο πρέπει να λαμβάνει υπόψη νευροβιολογικά δεδομένα που αφορούν την πορεία εξέλιξης του αναπτυσσόμενου ανθρώπινου εγκεφάλου, τη φαρμακοδυναμική απόκριση του παιδιατρικού ασθενούς, καθώς και την επέκταση των διαγνωστικών και θεραπευτικών δεδομένων ενηλίκων στο χώρο της Παιδοψυχιατρικής.

### **1. ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

#### **1.1. Η διαφορετικότητα του παιδικού και εφηβικού εγκεφάλου**

Τα πρώτα παιδικά χρόνια είναι κρίσιμα για τη δημιουργία νέων συνάψεων. Τουλάχιστον ένα εκατομμύριο νέες νευρικές συνάψεις πραγματοποιούνται ανά δευτερόλεπτο, περισσότερες από οποιαδήποτε άλλη στιγμή στη ζωή (Center of the Developing Child, 2007). Αφού η πυκνότητα των συνάψεων αυξηθεί, ενεργοποιείται η διαδικασία του «κλαδέματος», κατά την οποία η πυκνότητα των συνάψεων μειώνεται οπότε και φτάνει στα επίπεδα που συναντώνται στον ενήλικα εγκέφαλο (Huttenlocher, 2002).

Διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για διαφορετικές λειτουργίες, όπως τη κίνηση, τη γλώσσα και το συναίσθημα αναπτύσσονται με διαφορετικούς ρυθμούς. Στα πρώτα χρόνια ζωής ο εγκέφαλος ενός παιδιού θα αναπτύξει τις συνδέσεις που χρειάζονται για να γίνει ένας υγιής και ικανός ενήλικας. Οι συνδέσεις που απαιτούνται για πολλές σημαντικές, υψηλότερου επιπέδου ικανότητες όπως τη δημιουργία κινήτρου, την αυτορρύθμιση, την επίλυση προβλημάτων και την επικοινωνία, διαμορφώνονται σε αυτά τα πρώτα χρόνια. Αυτές οι βασικές εγκεφαλικές συνδέσεις είναι πολύ δύσκολο να δημιουργηθούν αργότερα στη ζωή (Oates et al., 2012).

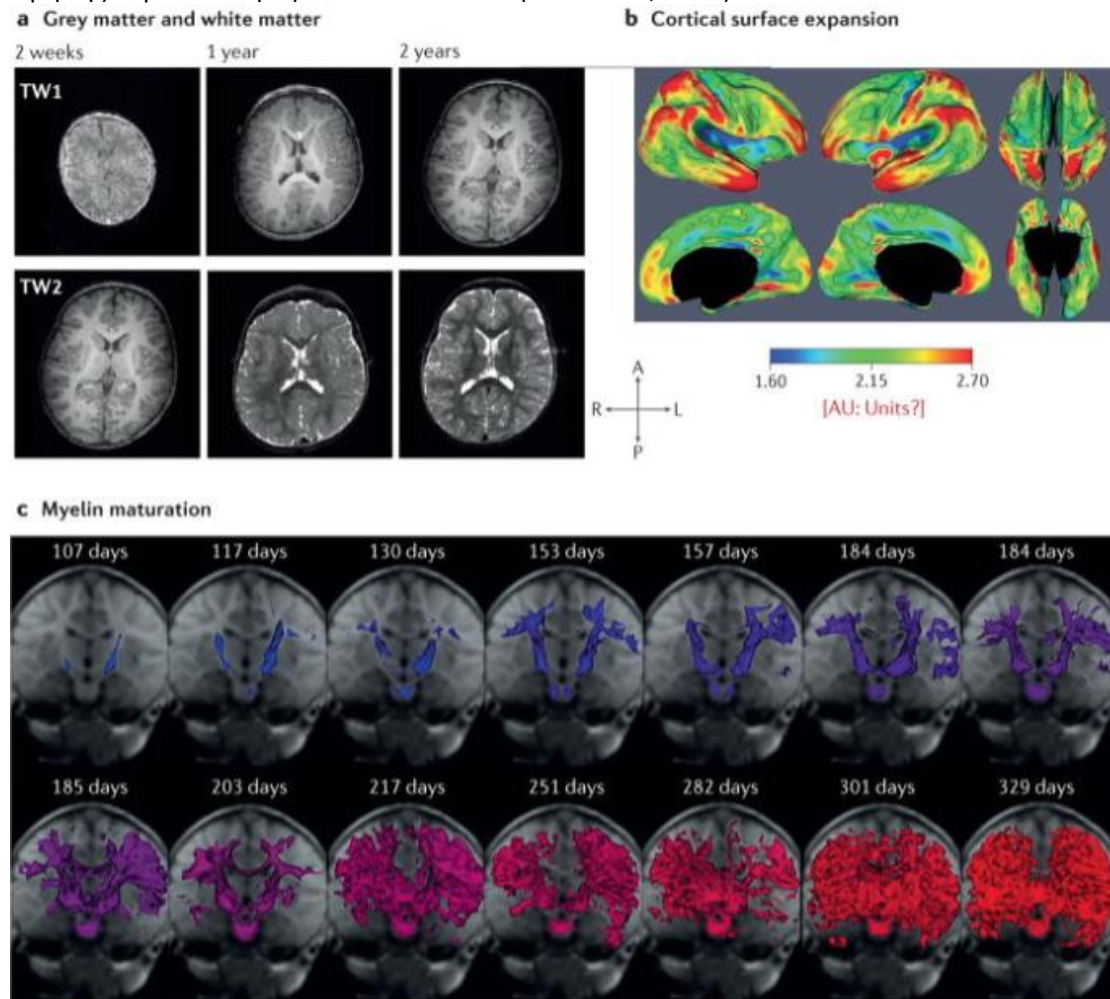
Αναφέρονται οι βασικές λειτουργίες που πραγματοποιούνται κατά την ανάπτυξη του παιδικού εγκεφάλου:

1. Νευρογένεση
2. Συναπτογένεση
3. Μεταβολές στα επίπεδα σεροτονίνης.

##### **1.1.1. Νευρογένεση**

Η συνολική ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι ραγδαία τα πρώτα χρόνια της ζωής (**Εικ. 1 και 2**). Ο όγκος του εγκεφάλου κατά τη νεογνική περίοδο είναι περίπου το 35% του όγκου των ενηλίκων (Gilmore et al., 2007). Διπλασιάζεται σε μέγεθος το πρώτο έτος ζωής και αυξάνεται επιπλέον 15% το δεύτερο, φθάνοντας περίπου το 80% του μεγέθους του ενήλικα (Knickmeyer et al., 2008), ενώ μετά την ηλικία των 2 ετών, υπάρχει μια πιο αργή αύξηση όγκου (Holland et al., 2014). Έπειτα από τη γέννηση παρατηρείται μεγαλύτερη ανάπτυξη του όγκου της φαιάς ουσίας. Ο όγκος της λευκής ουσίας αυξάνεται με πολύ βραδύτερο ρυθμό (Knickmeyer et al., 2008, Matsuzawa et al., 2001). Η ανάπτυξη των υποφλοιωδών δομών του εγκεφάλου είναι πιο γρήγορη τους πρώτους 3 μήνες μετά τη γέννηση (Holland et al., 2014). Μετά την ηλικία των 2 ετών, ο συνολικός όγκος της φαιάς

ουσίας αυξάνεται κατά την παιδική ηλικία και μειώνεται στην εφηβεία, ενώ ο όγκος της λευκής ουσίας αυξάνεται σταθερά μέχρι την πρώιμη ενήλικη ζωή και φτάνει στη μέγιστη τιμή της περίπου στην ηλικία των 30 ετών (Mills et al., 2016).



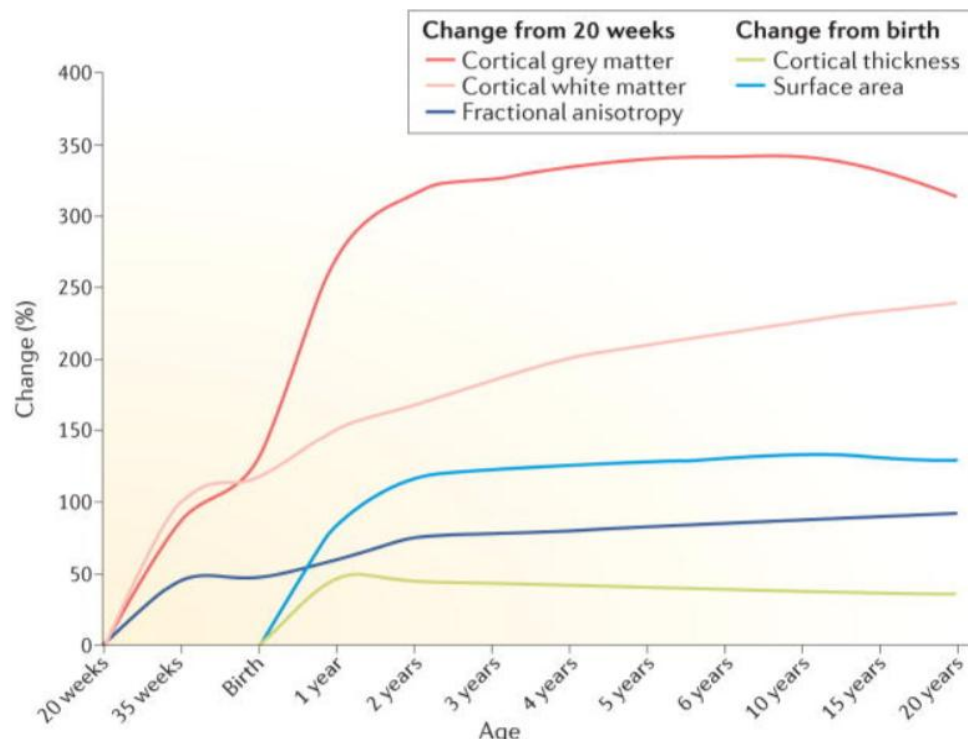
**Εικόνα 1.** Δομική ανάπτυξη του εγκεφάλου στην πρώιμη παιδική ηλικία. (Gilmore et al., 2018)

Η δομική απεικόνιση της ανάπτυξης του φλοιού συνήθως αξιολογεί δύο βασικά συστατικά: τον όγκο του φλοιού - πάχος και επιφάνεια του φλοιού - καθώς και τους δείκτες φλοιώδους αναδίπλωσης. Μελέτες απεικόνισης σε βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά (Remer et al., 2017) έχουν αποκαλύψει ότι το πάχος του φλοιού πιθανώς μεγιστοποιείται μεταξύ 1-2 ετών και στη συνέχεια μειώνεται, ενώ η επιφάνεια συνεχίζει να επεκτείνεται μέχρι την ύστερη παιδική ηλικία ή την πρώιμη εφηβεία.

Τα βασικά μοτίβα αναδίπλωσης του φλοιού του εγκεφάλου των νεογέννητων είναι σχεδόν όμοια με αυτά του ενήλικα. Ο δείκτης αναδίπλωσης (η ποσότητα του φλοιού μέσα σε μια αύλακα - έλικα), αυξάνεται στα πρώτα 2 χρόνια ζωής παράλληλα με τη συνολική ανάπτυξη του εγκεφάλου (Li et al., 2013). Η επιφάνεια του φλοιού διευρύνεται κατά 76% εντός του πρώτου έτους ζωής και άλλο 22% έως το δεύτερο. Η επέκταση της επιφάνειας του φλοιού είναι περιφερειακά ετερογενής κατά μήκος του εγκεφάλου: ο πλευρικός μετωπιαίος, ο πλευρικός βρεγματικός και ο ινιακός φλοιός αναπτύσσονται σχετικά γρήγορα, ενώ οι περιοχές του ινιακού φλοιού τείνουν να αναπτύσσονται πιο αργά (Hill et al., 2010). **(Εικ. 1)** Έως την ηλικία των 2 ετών, το μέσο πάχος του φλοιού είναι περίπου το 97% των ενηλίκων (Lyll et al., 2015). Περιοχές όπου παρατηρείται ταχύτερη ανάπτυξη του

πάχους του φλοιού μετά τη γέννηση είναι οι περιοχές ομιλίας και γλώσσας (Heschel's gyrus, Rolandic operculum), καθώς και ορισμένες περιοχές ανώτερης σύνδεσης. Οι πρωτογενείς και δευτερογενείς αισθητηριακοί φλοιοί τείνουν να αναπτύσσονται πιο αργά (Gilmore et al., 2018).

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, ο όγκος της λευκής ουσίας αυξάνεται, λόγω της αύξησης της μυελίνης και του αριθμού των ολιγοδενδροκυττάρων (Grinspan, 1993). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αύξηση του όγκου της λευκής ουσίας είναι πιο αργή και παρατεταμένη σε σύγκριση με τον όγκο της φαιάς. (Εικ. 1 και 2). Σε αντίθεση με την αύξηση του όγκου, η ωρίμανση των περιοχών και των οδών λευκής ουσίας, με βάση μελέτες ποσοτικής απεικόνισης διάχυσης (diffusion tensor imaging DTI) είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε περιοχές της φαιάς ουσίας. Έχουν ταχείς ρυθμούς μεταβολής τον πρώτο χρόνο ζωής και σταδιακή αύξηση στη συνέχεια (Dubois et al., 2014).



**Εικόνα 2.** Εκτιμώμενες μεταβολές των δομικών παραμέτρων του εγκεφάλου κατά την ανάπτυξη (Gilmore et al., 2018).

### 1.1.2. Ανάπτυξη νευρωνικών δικτύων

#### Δομικές μελέτες νευρωνικών δικτύων – Λευκή ουσία

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα περισσότερα νευρωνικά δίκτυα στον εγκέφαλο έχουν ήδη σχηματιστεί κατά τη γέννηση (Cao et al., 2016). Συνολικά, η νευρωνική συνδεσιμότητα στο νεογέννητο εγκέφαλο, ακόμη και σε πρόωρα βρέφη, είναι εξαιρετικά οργανωμένη και περιλαμβάνει δίκτυα και κόμβους παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε ενήλικες (van den Heuvel et al., 2015). Η ωρίμανση των δικτύων τα πρώτα 2 χρόνια, πραγματοποιείται με αύξηση της απόδοσης και ενοποίησής τους (Huang et al., 2015).

Κατά την παιδική ανάπτυξη τα δίκτυα δομικής συνδιακύμανσης (structural covariance networks, SCNs) παρουσιάζουν αύξηση της καθολικής λειτουργικής τους αποτελεσματικότητας, και μείωση της τοπικής αποτελεσματικότητάς τους, καθώς και αλλαγές στη διάρθρωσή τους. Τα αισθητηριοκινητικά SCN είναι καλά ανεπτυγμένα από τη στιγμή της γέννησης, αλλά τα υψηλότερης τάξης συσχετισμένα SCN ωριμάζουν και επεκτείνονται από την ηλικία των 5 έως 18 ετών (Zielinski et al., 2010).

#### Αυξημένη μυελίνωση και ταυτόχρονη επιμήκυνση των νευραξόνων

Στα σπονδυλόζωα η ταχύτητα μετάδοσης των ηλεκτρικών σημάτων στους νευρώνες μεγιστοποιείται με τη μυελίνωση. Αυτή επιτυγχάνεται με την εναπόθεση της μυελίνης, ενός λιπώδους ιστού που περιβάλλει μόνο τους νευράξονες των νευρώνων για να επιτύχει μόνωση από το υγρό περιβάλλον και τους άλλους νευρώνες. Η μυελίνη παράγεται από δύο τύπους γλοιακών κυττάρων: τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα κύτταρα Schwann (Garrett, 2021).

Η μυελίνωση των αξόνων είναι ένας μηχανισμός πλαστικότητας και οδηγεί σε αυξημένη ταχύτητα και ακρίβεια της νευρικής σηματοδότησης (Fields, 2015). Στον εφηβικό εγκέφαλο η αυξημένη σύνθεση μυελίνης παρατηρείται κυρίως στον μετωπιαίο λοβό, ο οποίος εμπλέκεται στις γνωστικές λειτουργίες (Giedd, 1999). Οι έφηβοι έχουν λιγότερη λευκή ουσία (μυελίνη) στους μετωπιαίους λοβούς σε σύγκριση με τους ενήλικες, και η μυελίνη στους μετωπιαίους λοβούς αυξάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της εφηβείας (Giedd, 2004). Η αυξημένη αυτή σύνθεση της μυελίνης επιτρέπει την εγκατάσταση των νευροκυκλωμάτων και επομένως την καλύτερη ροή πληροφοριών μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου (Walsh et al., 2004).

Κατά την εφηβεία, η λευκή ουσία αυξάνεται στο μεσολόβιο, με αποτέλεσμα οι νευρικές ίνες που συνδέουν το δεξί και το αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου, να ενισχύουν την αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των ημισφαιρίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αναλυτικών και δημιουργικών στρατηγικών σκέψης για την ανταπόκριση σε περίπλοκα διλήμματα που μπορεί να προκύψουν κατά την εφηβική ζωή (Giedd, 2004).

Όταν ένα νευρικό κύκλωμα καταστεί αποτελεσματικό και αξιόπιστο, πρέπει η διαμόρφωσή του να σταθεροποιηθεί, ώστε οι μηχανισμοί πλαστικότητας όπως το συναπτικό «κλάδεμα» και η επανακαλωδίωση, να περιοριστούν. Αυτή η σταθεροποίηση επιτυγχάνεται με την εφαρμογή φυσικών εμποδίων στο συναπτικό «κλάδεμα», όπως την ανάπτυξη περινευρωνικών δικτύων στα κυτταρικά σώματα και την εναπόθεση μυελίνης στους νευρικούς άξονες (Takesian, 2013).

Η μυελίνωση συνεχίζεται καθ' όλη την εφηβεία και είναι πιο παρατεταμένη στους ανθρώπους σε σχέση με άλλα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (Miller et al., 2012). Χαρτογράφηση μυελίνης (Shafee et al., 2014) και έρευνες με χρήση μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης (MRI), δείχνουν ότι η μυελίνωση των συνειρμικών φλοιών, και ειδικότερα, των οδών λευκής ουσίας που συνδέουν τους φλοιούς αυτούς (την άνω επιμήκη δεσμίδα, το προσαγώγιο και την αγκιστροειδή δεσμίδα), έχουν παρατεταμένη ανάπτυξη που εκτείνεται ως και την τρίτη δεκαετία ζωής μας (Lebel et al., 2012, Simmonds et al., 2017).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οι ορμόνες του φύλου (οιστρογόνα, προγεστερόνη και τεστοστερόνη) εμπλέκονται στη μυελίνωση (Peper et al., 2011). Καταδεικνύουν μία

σχέση μεταξύ των σεξουαλικών ορμονών, της λευκής ουσίας και της λειτουργικής συνδεσιμότητας στον ανθρώπινο εγκέφαλο, που μετριέται με τη χρήση νευροαπεικόνισης. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι ορμόνες του φύλου οργανώνουν δομικά συνδέσεις και ενεργοποιούν τις περιοχές του εγκεφάλου που συνδέουν. Συγκεκριμένα, οι ορμόνες των ωοθηκών (οιστραδιόλη και προγεστερόνη) μπορούν να ενισχύσουν τόσο τη φλοιώδη όσο και την υποφλοιώδη λειτουργική συνδεσιμότητα, ενώ τα ανδρογόνα (τεστοστερόνη) μπορούν να αυξήσουν τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των υποφλοιώδων περιοχών του εγκεφάλου. Επομένως, κατά την εξέταση της ανάπτυξης του εγκεφάλου και κατά τη διερεύνηση των πιθανών βιολογικών μηχανισμών των νευρολογικών παθήσεων, η συμβολή των ορμονών του φύλου δεν πρέπει να αγνοείται (Araín et al., 2013).

### Λειτουργικά δίκτυα

Η έναρξη της ηλεκτρικής σηματοδότησης στον ανθρώπινο εγκέφαλο συντελείται προγεννητικά (Khazirou et al., 2006). Μελέτες με χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) έχουν εντοπίσει ηλεκτρική δραστηριότητα και συγχρονισμένη ταλαντωτική δραστηριότητα σε πρόωρα βρέφη (Arichi et al., 2017). Αυτή η πρώιμη δραστηριότητα θεωρείται ότι είναι ζωτικής σημασίας για τη δημιουργία και ρύθμιση των πρωταρχικών λειτουργικών κυκλωμάτων κατά τη διάρκεια εμβρυϊκής ανάπτυξης όταν η αισθητηριακή εμπειρία είναι περιορισμένη (Khazirou et al., 2006).

Η μελέτη της μεταγεννητικής ανάπτυξης της λειτουργικότητας του εγκεφάλου και της αρχιτεκτονικής των νευρικών δικτύων καθίσταται δυνατή με τη χρήση μη επεμβατικών τεχνικών νευροαπεικόνισης όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) (Kwong et al., 1992), που παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες στα HEΓ. Ο μηχανισμός νευροαγγειακής σύζευξης είναι ανώριμος κατά το πρώτο έτος δεδομένου ότι τα βασικά στοιχεία που επιτρέπουν μια τέτοια σύζευξη, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων, των αστροκυττάρων, και των αγγείων του εγκεφάλου, εξακολουθούν να αναπτύσσονται ενεργά κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία (Kozberg et al., 2016).

### Συναπτογένεση και συναπτικό «κλάδεμα»

Ο προμετωπιαίος φλοιός (PFC) είναι η φλοιώδης περιοχή του πρόσθιου τμήματος του μετωπιαίου λοβού του εγκεφάλου των θηλαστικών (Koechlin et al., 2003). Ελέγχει γνωστικές λειτουργίες όπως τη λήψη αποφάσεων, τη στοχευμένη συμπεριφορά, την προσοχή, τη γνωστική ευελιξία και τη μνήμη εργασίας (Carlén, 2017). Ο PFC εμφανίζει παρατεταμένη ωρίμανση, η οποία διατηρείται καθ' όλη την εφηβεία μέχρι και την πρώιμη ενήλικη ζωή και είναι απαραίτητη για την απόκτηση ώριμων γνωστικών ικανοτήτων (Larsena and Luna, 2018). Είναι η περιοχή του εγκεφάλου που ωριμάζει τελευταία τόσο στον άνθρωπο (Gogtay et al., 2004), όσο και σε άλλα είδη συμπεριλαμβανομένων των τρωκτικών. (Larsena and Luna, 2018). Κατά τη μεταγεννητική ωρίμανση, ο PFC υφίσταται σημαντική βελτίωση των νευρωνικών κυκλωμάτων του και των συναπτικών συνδέσεών του, οι οποίες, με τη σειρά τους, προσαρμόζουν τα προμετωπιαία κυκλώματα για να ανταποκρίνονται βέλτιστα στις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της μετάβασης από την εφηβεία στην ενηλικίωση (Mills et al., 2016). Δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του PFC συνδέονται ισχυρά με σημαντικές ψυχιατρικές διαταραχές. Ειδικότερα με αυτές που εμφανίζονται συνήθως στην ύστερη εφηβεία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή, όπως η σχιζοφρένεια και η διπολική διαταραχή (Harrison et al., 2020, Sakurai et al., 2015).

Η συναπτική «περικοπή» είναι μία διαδικασία απόρριψης των περιττών συνάψεων που πραγματοποιείται με τη βοήθεια δύο τύπων γλοιακών κυττάρων: των αστροκυττάρων και των μικρογλοίων (Chini et al., 2020). Τα αστροκύτταρα μεσολαβούν στην απόρριψη των συνάψεων μέσω έμμεσων και άμεσων μηχανισμών (Chung et al., 2015). Έμμεσος μηχανισμός αποτελεί η επαγωγή της έκφρασης της C1q πρωτεΐνης στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς (RGCs). Οι σημασμένες με C1q συνάψεις μπορούν να αναγνωριστούν από τους υποδοχείς του συστατικού-3 του συμπληρώματος (C3R) από τα μικρογλοία (Schafer et al., 2012), και να εξαλειφθούν μέσω εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα φαγοκυττάρωσης (Stevens et al., 2007). Η άμεση εξάλειψη των συνάψεων πραγματοποιείται με την αναγνώριση των «σημάτων eat-me» που εμφανίζονται στις σιωπηλές συνάψεις και τη φαγοκυττάρωσή τους μέσω των φαγοκυτταρικών μονοπατιών MEGF10 και MERTK (Chung et al., 2013).

Η τελειοποίηση των νευρωνικών κυκλωμάτων, πραγματοποιείται με τη δράση των μικρογλοίων που αποτελούν τα μόνιμα κύτταρα του ανοσοποιητικού του παρεγχύματος του εγκεφάλου (Wolf et al., 2017). Εκτός όμως από την ανοσολογική τους δράση, τα μικρογλοία συμβάλλουν στην αναδιαμόρφωση των εγκεφαλικών κυκλωμάτων και των συναπτικών συνδέσεων μέσω φαγοκυτταρικών (Schafer et al., 2012) και μη φαγοκυτταρικών μηχανισμών (Cheadle et al., 2020). Ενώ τα μικρογλοία έχουν αποδειχθεί ότι μεσολαβούν στη συναπτική βελτίωση σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου (Weinhard et al., 2018), συμπεριλαμβανομένου του PFC (Mallya et al., 2019), παραμένει άγνωστο αν διαμορφώνουν την ανάπτυξη ώριμων γνωστικών ικανοτήτων που σχετίζονται με λειτουργίες PFC των ενηλίκων (Schalbetter et al., 2022). Μελέτες υποδεικνύουν ότι τα μικρογλοία «κλαδεύουν» παροδικά τις συνάψεις των πυραμιδικών νευρώνων (PC) του PFC κατά την εφηβεία, όταν συνήθως εμφανίζονται για πρώτη φορά τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Η αύξηση στη συναπτική αναδιαμόρφωση των PC με τη μεσολάβηση των μικρογλοίων κατά τη διάρκεια της εφηβείας, πιστεύεται ότι μπορεί να συμβάλει στις δομικές αλλαγές που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια (Schafer et al., 2012).

Οι μαζικές αυτές αλλαγές κατά την ανάπτυξη του εφηβικού εγκεφάλου, έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της φαιάς ουσίας και την αύξηση της λευκής ουσίας και της μυελίνωσης (Mount et al., 2017). Στον PFC του ανθρώπου η υπερβολική αύξηση των συνάψεων ακολουθείται από την μείωση της πυκνότητας των δενδριτικών ακάνθων των νευρώνων (Petanjek et al., 2011).

Η συναπτική «περικοπή» στο PFC είναι παρατεταμένη σε σύγκριση με άλλες νεοφλοιώδεις περιοχές και συνοδεύεται από αυξημένη μυελίνωση (Paus et al., 2008). Αυτή η ανατομική αναδιοργάνωση του PFC κατά την εφηβεία έχει βαθιές λειτουργικές επιπτώσεις που έχουν αποδειχθεί σε μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά. Οι μέθοδοι απεικόνισης έδειξαν ότι οι έφηβοι έχουν λιγότερα εστιακά μοτίβα ενεργοποίησης από τους ενήλικες (Casey and Jones, 2010). Σε αυτή την ηλικία, ο PFC συνδέεται πιο έντονα με τις αισθητικές και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου (Liston et al., 2006). Επίσης με τη χρήση ΗΕΓ παρατηρήθηκε αλλαγή συχνότητας της ηλεκτρικής δραστηριότητας σε κατάσταση ηρεμίας, με μείωση σε πιο χαμηλές συχνότητες (0–7 Hz) και μια αύξηση σε υψηλότερες (7–30 Hz) (Marek et al., 2018).

### **1.1.3. Μεταβολές στα επίπεδα σεροτονίνης**

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) είναι φυλογενετικά ένας αρχαίος νευροδιαβιβαστής που εμφανίζεται νωρίς στην ανάπτυξη και η δράση του εκτείνεται ευρέως σε όλο τον εγκέφαλο. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, οι σεροτονινεργικοί νευρώνες

εμφανίζονται για πρώτη φορά την 5η εβδομάδα κύησης (Sundstrom et al., 1993). Πολύ πριν τη γέννηση, η 5-HT θέτει αναπτυξιακά νευρωνικά μονοπάτια που συμβάλλουν στη μάθηση, τη σκέψη και την αντιδραστικότητα στο άγχος (Oates et al., 2012).

Η σεροτονίνη παίζει δύο βασικούς ρόλους: πρώτον, κατά τη διάρκεια των πρώιμων αναπτυξιακών περιόδων, λειτουργεί ως αυξητικός παράγοντας ρυθμίζοντας την ανάπτυξη του δικού της αλλά και των συγγενικών νευρικών συστημάτων (Bonnin et al., 2007). Έχοντας αναπτυξιακό ρόλο ως τροφικός παράγοντας, η 5-HT ρυθμίζει κρίσιμες για την ανάπτυξη διαδικασίες όπως την κυτταρική διαίρεση, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση, τη μυελίνωση, τη συναπτογένεση και τη δενδριτική «περικοπή», πριν αναλάβει τον δεύτερο ρόλο της ως νευροδιαβιβαστής στον ώριμο εγκέφαλο. Εμπλέκεται στη διαδικασία απόκτησης γνώσης, στην προσοχή, στο συναίσθημα, στον πόνο, στη ρύθμιση του ύπνου και στη διέγερση (Gaspar, 2003).

Αλλαγές στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) από την επίδραση του άγχους και γενικότερα καταθλιπτικών διαταραχών (Lowry, 2002), έχουν ως αποτέλεσμα την αλλοίωση σεροτονινεργικής λειτουργίας (Homborg and Contet, 2009). Διαταραχές της 5-HT σηματοδότησης πυροδοτούν πλήθος νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως σχιζοφρένεια, συναισθηματικές διαταραχές, άγχος και αυτισμό (Whitaker, 2001).

Η ποσότητα σεροτονίνης, οι θέσεις πρόσληψης σεροτονίνης και η δέσμευση των υποδοχέων σεροτονίνης που μετρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα είναι όλα υψηλότερα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, σε σύγκριση με τις τιμές των ενηλίκων, και μειώνονται πριν από την εφηβεία (Lidow et al., 1991). Στα παιδιά, η ικανότητα σύνθεσης σεροτονίνης είναι πάνω από το 200% (Sodhi et al., 2004) αυτής των ενηλίκων μέχρι την ηλικία των 5 ετών (Toth et al., 1986) και στη συνέχεια μειώνεται, προσεγγίζοντας τις τιμές των ενηλίκων. Η ικανότητα σύνθεσης σεροτονίνης μειώνεται σε μικρότερη ηλικία στα κορίτσια από ότι στα αγόρια Τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο εγκέφαλος του ανθρώπου υφίσταται μία περίοδο έντονης σύνθεσης σεροτονίνης κατά την παιδική ηλικία (Chugani et al., 1999).

## 1.2. Η διαφορετικότητα του εφηβικού εγκεφάλου

### Δομικές και λειτουργικές διαφορές

Η εφηβεία, λόγω των δυναμικών νευροαναπτυξιακών μεταβολών που συντελούνται αποτελεί περίοδο ευπάθειας για την ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας, αλλά ταυτόχρονα προσφέρει τεράστιες δυνατότητες ανάπτυξης, πρόληψης και παρέμβασης.

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας σχεδόν κάθε περιοχή του εγκεφάλου υφίσταται **δραματικές αλλαγές που καθορίζονται όχι μόνο γενετικά, αλλά και σε μεγάλο βαθμό από τις εμπειρίες και το περιβάλλον. Περιβαλλοντικές επιδράσεις όπως η χρήση φαρμάκων και εξαρτησιογόνων ουσιών, μέσω επιγενετικών διαδικασιών μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να απενεργοποιήσουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων** (Berger et al., 2009).

Μεταξύ των ηλικιών 10 - 25 ετών, ο εγκέφαλος υφίσταται αλλαγές που έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη συμπεριφορά. Ο εγκέφαλος φτάνει στο 90% του μεγέθους του ενήλικα μέχρι την ηλικία των 6-7 ετών. Συνεπώς, δεν μεγαλώνει πολύ σε μέγεθος κατά την εφηβεία. Ωστόσο, οι φλοικές έλικες και αύλακες συνεχίζουν να γίνονται πιο περίπλοκες μέχρι τα τέλη της εφηβείας. Οι μεγαλύτερες αλλαγές κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου



συμβαίνουν στα μέρη του φλοιού που επεξεργάζονται γνωστικές και συναισθηματικές πληροφορίες.

Μερικές από τις πιο σημαντικές αναπτυξιακές αλλαγές στον εγκέφαλο συμβαίνουν στον προμετωπιαίο φλοιό, ο οποίος σχετίζεται με ανώτερες γνωστικές λειτουργίες. Κατά την εφηβεία, η μυελίνωση και η «περικοπή» των συνάψεων στον προμετωπιαίο φλοιό αυξάνονται, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της επεξεργασίας πληροφοριών και ενισχύοντας τις νευρικές συνδέσεις μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και των άλλων περιοχών του εγκεφάλου. Ωστόσο, αυτή η ανάπτυξη απαιτεί χρόνο και είναι άνιση.

Συνοπτικά, οι αλλαγές που πραγματοποιούνται είναι οι εξής:

1. Ωρίμανση του μεταιχμιακού συστήματος.
2. Μεταβολές στα επίπεδα ντοπαμίνης.
3. Αυξημένη μυελίνωση και ταυτόχρονη επιμήκυνση των νευραξόνων.
4. Αύξηση στην έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό

### **1.2.1. Ωρίμανση του μεταιχμιακού συστήματος**

Το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου εμπλέκεται στη κωδικοποίηση και ρύθμιση συναισθηματικών λειτουργιών του οργανισμού, όπως ο φόβος, η ευχαρίστηση, η κινητοποίηση και το άγχος. Αποτελεί το νευροανατομικό υπόβαθρο για την έκφραση και αντίληψη των παραπάνω συναισθηματικών λειτουργιών, καθώς και το συναισθηματικό μέρος της διαδικασίας της μνήμης. Στο μεταιχμιακό σύστημα περιλαμβάνονται οι περιοχές του τηλεγκεφάλου, του διεγκεφάλου και του μεσεγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, συμμετέχουν οι παρακάτω περιοχές: ο εγκεφαλικός φλοιός του προσαγωγίου, ο υπόκαμπος, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, τα μαστία, η κοιλιακή καλυπτρική περιοχή, ο υπομέλανος τόπος και ο πυρήνας της ραφής. Ένα εξειδικευμένο μέρος του μεταιχμιακού συστήματος αποτελεί το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου το οποίο κωδικοποιεί και υποστηρίζει διεργασίες που αφορούν το κίνητρο ή την κινητοποίηση. Ως κίνητρο αναφέρεται η θέληση ενός οργανισμού να εκτελέσει μία συγκεκριμένη συμπεριφορά και σχετίζεται άμεσα με την ανταμοιβή που λαμβάνει από αυτή τη συγκεκριμένη συμπεριφορά. Εγκεφαλικές περιοχές που συμμετέχουν στο σύστημα ανταμοιβής είναι: η κοιλιακή καλυπτική περιοχή (VTA), ο επικληνής πυρήνας (NAc) και ο προμετωπιαίος φλοιός (Σιδηροπούλου, 2015).

Σύμφωνα με νευροβιολογικά μοντέλα ανάπτυξης των εφήβων, που βασίζονται σε μοντέλα τρωκτικών (Laviola et al., 2003) και πρόσφατες απεικονιστικές μελέτες στον εφηβικό εγκέφαλο (Galvan, 2006), θεωρείται αναγκαίο να εξετάζονται μαζί το μεταιχμιακό σύστημα οι υποφλοιώδεις και προμετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου. Συγκρινόμενα, προκύπτει ότι τμήματα του μεταιχμιακού συστήματος αναπτύσσονται νωρίτερα από τις περιοχές προμετωπιαίου φλοιού. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, ο έφηβος έχει περισσότερες λειτουργικά ώριμες μεταιχμιακές περιοχές (δηλαδή, υπάρχει ανισορροπία μεταξύ μεταιχμιακού και προμετωπιαίου ελέγχου), σε σύγκριση με τα παιδιά, όπου και τα δύο συστήματα εξακολουθούν να αναπτύσσονται, ενώ στους ενήλικες, έχουν ωριμάσει πλέον.

Επομένως, σε συναισθηματικά κρίσιμες καταστάσεις, το μεταιχμιακό σύστημα θα «κερδίσει» το σύστημα του προμετωπιαίου ελέγχου, δεδομένης της ωριμότητάς του. Με τον χρόνο και την απόκτηση εμπειριών τα δύο αυτά συστήματα αναπτύσσονται

συνδεσιμότητα μεταξύ τους και οδηγούμαστε σε μία πιο ώριμη αντιμετώπιση (Casey et al., 2008).

Ευρήματα ερευνών αποδεικνύουν ότι το ραβδωτό σώμα είναι πλήρως ανεπτυγμένο κατά την εφηβεία γεγονός που καθιστά τους έφηβους νευροβιολογικά ευαίσθητους στην αντίληψη ανταμοιβής, όταν όμως αυτή είναι άμεση και όχι μακροπρόθεσμη. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες με χρήση μαγνητικής τομογραφίας έδειξαν ότι οι έφηβοι παρουσίασαν αυξημένη εγκεφαλική δραστηριότητα σε προσφορά ανταμοιβής συγκριτικά με παιδιά και ενήλικες (Galvan et al., 2006). Η τάση των εφήβων για συμπεριφορές ανάληψης κινδύνου και αναζήτησης ανταμοιβής υποδηλώνει αυξημένη ευαισθησία για ανταμοιβή, που αντικατοπτρίζεται από μεγαλύτερες αλλαγές δραστηριότητας που σχετίζονται με την ανατροφοδότηση στο κύκλωμα ανταμοιβής (π.χ. επικλινής πυρήνας) και/ή χαμηλότερη ευαισθησία σε πιθανή βλάβη που φαίνεται από την ασθενέστερη ανατροφοδότηση και τις αλλαγές δραστηριότητας στο κύκλωμα αποφυγής (π.χ. αμυγδαλή) σε σχέση με τους ενήλικες. Σε έρευνα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε συνδυασμό με τη χρήση χρηματικής ανταμοιβής σε 14 ενήλικες και 16 εφήβους, παρατηρήθηκε μείωση του σήματος μαγνητικού τομογράφου, με τη μέθοδο του εξαρτώμενου επιπέδου οξυγόνωσης (fMRI BOLD), στην αμυγδαλή, ως απόκριση στην παράλειψη ανταμοιβής. Αυτή ήταν μεγαλύτερη για τους ενήλικες παρά για τους εφήβους. Οι συσχετίσεις έδειξαν μια στενή σχέση μεταξύ του αρνητικού συναισθήματος και του μειωμένου σήματος BOLD αμυγδαλής στους ενήλικες και μεταξύ του θετικού συναισθήματος και της ενεργοποίησης του επικλινούς πυρήνα στους εφήβους. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την ιδέα ότι οι διαφορές σήματος μεταξύ θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων αφορούν τον επικλινή πυρήνα περισσότερο στους εφήβους παρά στους ενήλικες και την αμυγδαλή περισσότερο στους ενήλικες παρά στους εφήβους (Ernst et al., 2005).

### **1.2.2. Μεταβολές στα επίπεδα ντοπαμίνης**

Ο νευροδιαβιβαστής που είναι επί των πλείστων υπεύθυνος για το συναίσθημα της ευχαρίστησης είναι η ντοπαμίνη. Συντίθεται από τους νευρώνες και τον μυελό των επινεφριδίων. Συγκεκριμένα στον εγκέφαλο συντίθεται από νευρικά κύτταρα του μεσεγκεφάλου, κυρίως στη μέλαινα ουσία (SN) και στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA). Στον εφηβικό εγκέφαλο η συγκέντρωση της ντοπαμίνης είναι υψηλότερη στον προμετωπιαίο φλοιό, αλλά τα επίπεδά της στο κέντρο ανταμοιβής του εγκέφαλου (επικλινής πυρήνας), μεταβάλλονται. Αυτές οι αλλαγές στα επίπεδα ντοπαμίνης στο κέντρο ανταμοιβής, υποδηλώνουν πως ο έφηβος απαιτεί περισσότερη ένταση και ενθουσιασμό για να επιτύχει το ίδιο επίπεδο ευχαρίστησης με έναν ενήλικα (Galvan et al., 2010). Η ντοπαμίνη εκκρίνεται και όταν τα άτομα αποκτούν εθιστικές συμπεριφορές. Η χρήση ναρκωτικών, οι σεξουαλικές εμπειρίες, τα τυχερά και τα ηλεκτρονικά παιχνίδια, μπορούν να γίνουν εθιστικά, καθώς το άτομο προσπαθεί να επιτύχει μια απόλαυση που εξαρτάται από τη ντοπαμίνη. Καθώς ο εγκέφαλος εξελίσσεται, και αναδιαμορφώνονται τα νευρωνικά κυκλώματα, οι έφηβοι καταλήγουν πιο εύκολα στον εθισμό (Spear, 2000). Αυτή η ευπάθεια του αναπτυσσόμενου εγκέφαλου μπορεί να εξηγήσει γιατί αυτές οι συμπεριφορές που αναγνωρίζονται σε ενήλικες, κάνουν συχνά την έναρξή τους στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενηλικίωση. Απόδειξη, το γεγονός ότι το 40% των ενηλίκων αλκοολικών εμφανίζει έναρξη της νόσου μεταξύ 15-19 ετών (Helzer et al., 1991). Επιπλέον, οι έφηβοι είναι πιο πιθανό να εθιστούν, ακόμη και με ελάχιστη έκθεση σε συμπεριφορά υψηλού κινδύνου (Chambers, 2003). Οι έφηβοι που καταναλώνουν αλκοόλ είναι πιο πιθανό να συμμετάσχουν και σε άλλες συμπεριφορές υψηλού κινδύνου. Αυτές οι

συμπεριφορές με τη σειρά τους τροποποιούν περαιτέρω τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου (Lane et al., 2001).

Η ανάπτυξη του συστήματος DA παίζει επίσης ρόλο στην παρακίνηση της απόκτησης εμπειρίας, που είναι απαραίτητη για τη διαμόρφωση κυκλωμάτων κατά τη διάρκεια του «παραθύρου» της κρίσιμης περιόδου, και στην ενίσχυση της πλαστικότητας που προκύπτει από αυτή την εμπειρία. Η μεσολιμβική δραστηριότητα της DA προωθεί τη συμπεριφορά προς την εξερεύνηση και την αναζήτηση καινοτομίας (Zald et al., 2008). Η μέγιστη διαθεσιμότητα DA στην εφηβική ηλικία μπορεί να χρησιμεύσει ως νευροβιολογικός εκκινητής της πλαστικότητας των κρίσιμων περιόδων στο PFC (Larsena and Lunab, 2018).

Τα ντοπαμινεργικά μονοπάτια θεωρούνται ώριμα από τις πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες τόσο στους επίμυες (Voorn et al., 1988), όσο και στους ανθρώπους, όμως σε διάφορες περιοχές των προμετωπιαίων φλοιωδών κυκλωμάτων, η διαμόρφωσή τους από την ντοπαμίνη και η ωρίμανσή τους, μπορεί να παραταθεί έως την πρώιμη ενήλικη ζωή (Benes et al., 2000).

Η διαμόρφωση των κυκλωμάτων του PFC, που είναι υπεύθυνα για την ισορροπία διέγερσης-αναστολής, αλλάζει κατά την εφηβεία. Αυτές οι αλλαγές είναι πιο εμφανείς κατά την ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης (DA), γεγονός που έχει εξακριβωθεί με *in vivo* και *in vitro* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Τα επίπεδα DA εμφανίζουν ταχεία αύξηση (Gonon, 1988) παρουσία απροσδόκητης ανταμοιβής ή ερεθισμάτων που προβλέπουν ανταμοιβή (Schultz, 2004).

Εφόσον η DA είναι ένας κρίσιμος ρυθμιστής των γλουταμινικών και GABAεργικών συστημάτων νευροδιαβίβασης στο PFC, η φασική πυροδότηση προκαλεί ισχυρό αντίκτυπο στις λειτουργίες που ρυθμίζει ο PFC, όπως η λήψη αποφάσεων και η επιλογή απόκρισης. Στον προεφηβικό PFC, η συνεργική δράση των D1 και NMDA υποδοχέων, καθώς και των ενδονευρώνων, μπορεί να ενισχύσει τη δραστηριότητα που σχετίζεται με τη συμπεριφορά και ταυτόχρονα να καταστείλει ασθενώς ενεργοποιημένες περιοχές. Στον ενήλικο PFC, και οι δύο μηχανισμοί γίνονται πιο αποτελεσματικοί, καθιστώντας πιο αποτελεσματική και τη ρύθμιση του μηχανισμού διέγερσης-αναστολής από τη DA, οπότε ελαχιστοποιείται η πιθανότητα λανθασμένων επιλογών συμπεριφοράς (O'Donnell, 2010).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλά θεωρητικά μοντέλα που αφορούν τη νευρογνωστική ανάπτυξη του εφήβου υποστηρίζουν ότι κατά την ανάπτυξή τους τα μέρη του νευρικού συστήματος που είναι υπεύθυνα για τον γνωστικό έλεγχο και αυτά που ρυθμίζουν την ανταμοιβή αλληλεπιδρούν συμβάλλοντας στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς. Θεωρίες όπως τα διπλά συστήματα και τριαδικά μοντέλα ανάπτυξης των εφήβων υποδηλώνουν ότι ένα υπερδιεγερμένο σύστημα DA και ένα λιγότερο δραστικό γνωστικό σύστημα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την επιζήτηση της ανταμοιβής λόγω αδυναμίας του γνωστικού τμήματος να ασκήσει έλεγχο (Shulman et al., 2016). Με αυτόν τον τρόπο, πιστεύεται ότι οι αναπτυξιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γνωστικών συστημάτων και των κυκλωμάτων DA διαμορφώνουν μία συμπεριφορά που βασίζεται στην ανταμοιβή. Επιπλέον, η ανάπτυξη του συστήματος DA εξυπηρετεί έναν ευρύτερο αναπτυξιακό σκοπό. Αποτελεί μέρος μιας προσαρμοστικής διαδικασίας όπου η ανάπτυξη του συστήματος DA διαμορφώνει ενεργά την ανάπτυξη του φλοιού από το επίπεδο του κυττάρου ως τη δημιουργία των νευρωνικών δικτύων (Luna et al., 2015). Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη του συστήματος μεσοφλοιώδους DA λειτουργεί σε συνέργεια με τις αλλαγές κυτταρικού επιπέδου στο PFC για να οδηγήσει σε μια περίοδο ενισχυμένης πλαστικότητας

του φλοιού, ώστε να ενοποιήσει τα νευρωνικά κυκλώματα και να βελτιστοποιήσει τη γνωστική ικανότητα κατά την ενηλικίωση. Η DA είναι ένας νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται έντονα στη συμπεριφορά και στη μάθηση που καθοδηγείται από την ανταμοιβή μέσω της νευροτροποποίησης των μεσολοβιακών και μεσοφλοιωδών κυκλωμάτων. Η DA ενισχύει την προσδοκία της ανταμοιβής και οδηγεί σε πράξεις με ανάλογο αποτέλεσμα (Clarke et al., 2014). Η εφηβεία χαρακτηρίζεται ως περίοδος αναζήτησης νέων εμπειριών και συγκινήσεων (Spear, 2000). Αυτή η συμπεριφορά πιστεύεται ότι συνδέεται με την ανάπτυξη του συστήματος DA (Luciana et al., 2012).

Ευρήματα από ζωικά μοντέλα ανάπτυξης PFC δείχνουν μία σταθερή οργάνωση των ντοπαμινεργικών προβολών του μεσοφλοιώδους ντοπαμινεργικού συστήματος. Η πυκνότητα της ντοπαμινεργικής νεύρωσης, συμπεριλαμβανομένου του μήκους των νευρικών αξόνων και του συνολικού αριθμού αξονικών κισμών, αυξάνεται από την παιδική ηλικία μέχρι την εφηβεία ιδιαίτερα στο στρώμα III (Rosenberg et al., 1994). Σημειώτεον ότι η συγκέντρωση της σεροτονίνης παραμένει σταθερή, υποδεικνύοντας ότι η «συμπεριφορά» της DA διαφέρει από άλλες μονοαμίνες (Lambe et al., 2000). Η συγκέντρωση του μεταφορέα της DA (DAT) αυξάνεται επίσης από την εφηβεία στην ενήλικη ζωή στον PFC τρωκτικών (Coulter et al., 1996).

Η παράλληλη ανάπτυξη της ντοπαμινεργικής νεύρωσης και της ανάπτυξης του φλοιού έχει οδηγήσει τους ερευνητές στην υπόθεση ότι η DA παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του φλοιού (Porter et al., 1999). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν εμπλοκή της ανάπτυξης του μεσοφλοιικού συστήματος της DA στη δομική και λειτουργική ανάπτυξη διεγερτικών και ανασταλτικών κυκλωμάτων του PFC.

Τέλος, η ντοπαμίνη εμπλέκεται σε διάφορες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως την κατάθλιψη, τη σχιζοφρένεια, το σύνδρομο ΔΕΠ-Υ (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας) και το σύνδρομο Tourette (Cabana et al., 2022).

### **1.2.3. Κρίσιμοι περίοδοι**

Κρίσιμη περίοδος (Critical Period, CP) για τη νευροπλαστικότητα είναι το χρονικό «παράθυρο» όπου κάθε αισθητήρια περιοχή του εγκεφάλου είναι πιο ευαίσθητη σε αλλαγές και προσαρμογές. Αυτό το χρονικό διάστημα είναι συνήθως διαφορετικό για κάθε κύρια αισθητήρια περιοχή: σωματοαισθητήρια, οπτική και ακουστική (Pedrosa et al., 2022).

Κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων της εφηβικής ανάπτυξης του εγκεφάλου, ο εγκέφαλος εμφανίζει τη λεγόμενη νευροπλαστικότητα, η οποία περιγράφει την ικανότητα του νευρικού συστήματος να προσαρμόζει τη δομή και τη λειτουργία του προκειμένου να ανταποκριθεί στις περιβαλλοντικές απαιτήσεις, στις εμπειρίες και στις φυσιολογικές αλλαγές (Pascual et al., 2005). Η εφηβική νευροπλαστικότητα διαφέρει από την παιδική επειδή, σε αντίθεση με τα παιδιά, οι έφηβοι είναι πιο πιθανό αλλά και πιο ικανοί να επιλέξουν ενεργά τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα που βιώνουν (Fuhrmann et al., 2015).

Η εφηβική ηλικία είναι μία περίοδος κατά την οποία παρατηρείται έναρξη της ωρίμανσης του αναπαραγωγικού συστήματος και ταυτόχρονα, αύξηση της διαθεσιμότητας ντοπαμίνης. Η αύξηση των επιπέδων DA πυροδοτεί τη διερευνητική συμπεριφορά και την αναζήτηση ανταμοιβής, δηλαδή συμπεριφορές που οδηγούν στη

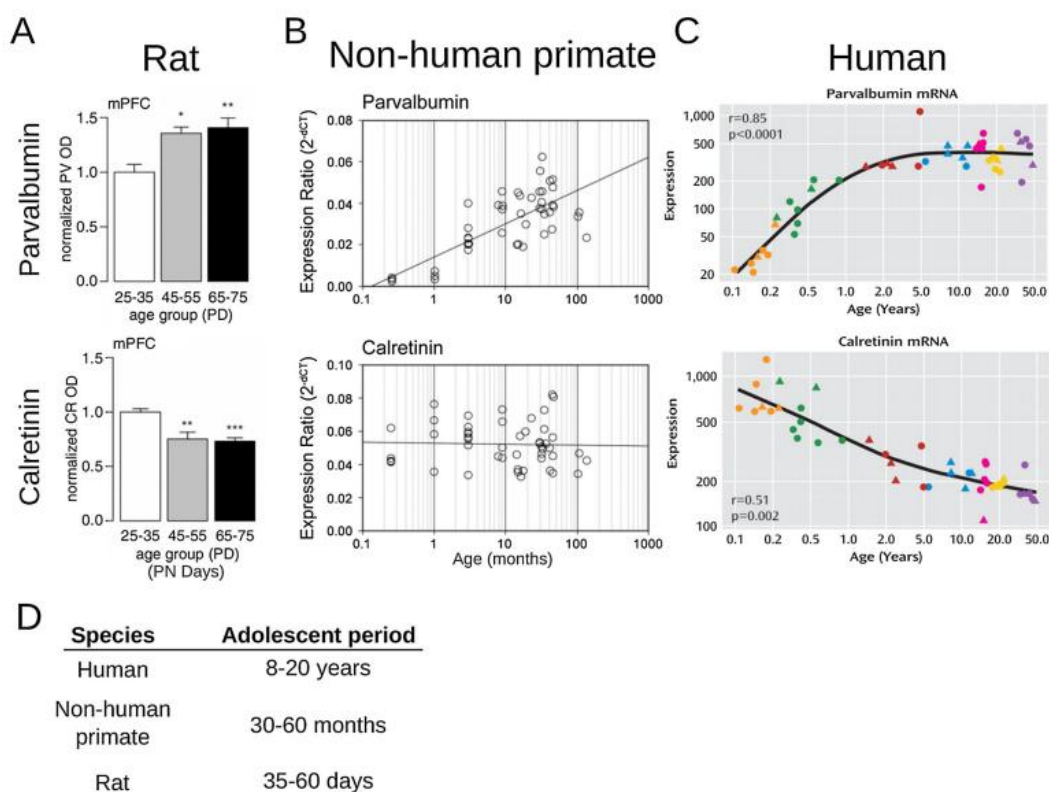
συσσώρευση εμπειριών. Η συσσώρευση εμπειριών επιδρά στην πλαστικότητα του εγκεφάλου. Η DA, η εφηβεία και οι νέες εμπειρίες λειτουργώντας από κοινού, μπορούν αλληλεπιδρώντας με νευροβιολογικούς παράγοντες να ενεργοποιήσουν την κρίσιμη περίοδο.

### Βελτίωση του GABAεργικού συστήματος

Η ανάπτυξη των ανασταλτικών κυκλωμάτων είναι ίσως ο πιο ουσιαστικός παράγοντας που διευκολύνει την εξέλιξη των κρίσιμων περιόδων (Toyozumi et al., 2013). Κατά την εφηβεία, το προμετωπιαίο GABAεργικό ανασταλτικό σύστημα υφίσταται σημαντικές τροποποιήσεις που είναι εμφανείς τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε μελέτες σε ανθρώπους. (Εικ.3)

Οι GABAεργικοί ενδονευρώνες που εκφράζουν παρβαλβουμίνη (PV), ένα σημαντικό συστατικό της πρώιμης ανάπτυξης της κρίσιμης περιόδου του αισθητηριακού συστήματος. Αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας σε σύγκριση με την παιδική ηλικία, τόσο σε μελέτες σε επίμυες (Caballero et al., 2014), όσο και σε αντίστοιχες μελέτες του DLPFC μη ανθρώπινων πρωτευόντων. Αντίθετα η καλρετινίνη (CR) παραμένει σταθερή ή μειώνεται (Hoftman, 2011). Πειράματα με μετά θάνατο ανθρώπινα δείγματα, καταλήγουν στα ίδια συμπεράσματα (Fung et al., 2010). Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση της ισχύος των εγκεφαλικών κυμάτων γάμα του PFC (Uhlhaas et al., 2009), γεγονός σχετίζεται με ανώτερες πνευματικές λειτουργίες, όπως τη μνήμη εργασίας (Howard et al., 2003). Η ωρίμανση του ανασταλτικού κυκλώματος έχει ως συνέπεια και την μείωση της ισορροπίας του συστήματος διέγερσης/αναστολής - E/I ισορροπία) και την προαγωγή ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας (Ghisleni et al., 2015).

Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την ωρίμανση του ανασταλτικού κυκλώματος ιδιαίτερα για τους ενδονευρώνες PV στον PFC που είναι σημαντικοί για την ανάπτυξη του πρώιμου αισθητηριακού συστήματος και οδηγεί σε ένα περιβάλλον που επάγει την πλαστικότητα των κρίσιμων περιόδων σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εφηβικής ηλικίας.



**Εικόνα 3.**( Larsena and Luna, 2018)

### Διέγερση

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, η διεγερτική λειτουργία του εγκεφάλου μεταβάλλεται εξαιτίας των αλλαγών σύνθεσης που υφίσταται μία υπομονάδα του υποδοχέα NMDA, η οποία επηρεάζει την λειτουργία του. Στον άνθρωπο, η συγκέντρωση της υποκατηγορίας NR1 των υποδοχέων NMDA αυξάνεται στο DLPFC, ενώ αντίθετα, η υποκατηγορία των NR3A υποδοχέων, μειώνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Συνέπεια αυτών των αλλαγών είναι η μείωση της πλαστικότητας του NMDA που οδηγεί στην παρεμπόδιση της ωρίμανσης των συνάψεων (Roberts et al., 2009).

Καθώς η εφηβεία χαρακτηρίζεται από μειωμένη μεταβλητότητα των γνωστικών λειτουργιών του DLPFC, η αύξηση των NR1 υποδοχέων αυξάνει την εξαρτώμενη από την εμπειρία πλαστικότητα των κυκλωμάτων του DLPFC, με αποτέλεσμα την βελτίωση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών (Santos et al., 2015).

### Νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) του εγκεφάλου

Ο BDNF ενεργοποιεί την πλαστικότητα της κρίσιμης περιόδου στις πρωτογενείς αισθητήριες περιοχές του φλοιού που προάγουν την ωρίμανση των ανασταλτικών κυκλωμάτων. Ένα παρόμοιο αναπτυξιακό μοτίβο εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εφηβικής ηλικίας σε περιοχές του PFC που υποστηρίζουν τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες. Η μεταγραφή του mRNA του BDNF στο ανθρώπινο DLPFC αυξάνεται από την εφηβεία ως τη νεαρή ενήλικη ζωή, όπου σταθεροποιείται ή μειώνεται. Αυτή η αναπτυξιακή αλλαγή δεν είναι ένα φαινόμενο που αφορά όλο τον εγκέφαλο, καθώς δεν παρατηρείται το ίδιο αναπτυξιακό μοντέλο στον ινιακό φλοιό (Webster et al., 2002). Συνεπώς οι αναπτυξιακές πορείες της έκφρασης του BDNF και του ανασταλτικού μηχανισμού ευθυγραμμίζονται κατά τη διάρκεια της εφηβικής κρίσιμης περιόδου. Αυτά τα

ευρήματα υποστηρίζονται από μελέτες σε ποντίκια και δείχνουν αύξηση στην έκφραση του BDNF στη μετωπιαία περιοχή του εγκεφάλου, η οποία αρχίζει κατά την έναρξη της εφηβείας (Hill et al., 2012). Ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η αύξηση του BDNF στους εφήβους μπορεί να ρυθμίζεται από την τεστοστερόνη (Purves et al., 2015) και τα οιστρογόνα (Sohrabji et al., 2006).

Συνολικά, οι παραπάνω παράγοντες που εμφανίζονται στον εφηβικό συνδυαστικό φλοιό, ενισχύουν την νευροανατομική πλαστικότητα στις κρίσιμες περιόδους, ενισχύοντας την συνδεσιμότητα των κυκλωμάτων που είναι αποτελεσματικά και καταστρέφοντας τα περιττά ή μη λειτουργικά δίκτυα (Selemon, 2013).

### Έναρξη Κρίσιμης Περιόδου

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η έναρξη της κρίσιμης περιόδου είναι μία περίπλοκη διαδικασία που εξαρτάται από τον συνδυασμό ενός πλήθους βιολογικών, γενετικών και εμπειρικών παραγόντων, επομένως διαφέρει ανά άτομο. Παρακάτω αναφέρονται δύο ακόμη παράγοντες που συμβάλουν στην διαμόρφωση του εγκεφάλου κατά την κρίσιμη περίοδο: η εμπειρία και η επίδραση της ανάπτυξης του μεσοκορτικολιμβικού κυκλώματος της DA στον συνδυαστικό φλοιό.

### Εμπειρία

Οι κρίσιμες περίοδοι καθοδηγούνται από την εμπειρία, αλλά η φύση της εμπειρίας έχει ιδιαίτερη σημασία και ποικίλει ανάλογα την περιοχή του εγκεφάλου. Κάθε περιοχή ανάλογα με την λειτουργία της ενεργοποιείται από διαφορετικής φύσεως ερεθίσματα π.χ. οπτική διέγερση για τον πρωτογενή οπτικό φλοιό, ακουστική για ακουστικό φλοιό κ.λπ. Έτσι, για να αυξηθεί η πλαστικότητα των περιοχών του συνδυαστικού φλοιού όπως στο PFC που υποστηρίζει πολύπλοκες γνωστικές διαδικασίες, είναι απαραίτητη η επίδραση σύνθετης εμπειρίας (Larsena and Luna, 2018)

Κατά την εφηβεία συμβαίνουν οι παρακάτω μεταβολές που οδηγούν στην συσσώρευση εμπειριών που με τη σειρά τους προωθούν τη βέλτιστη εξειδίκευση του PFC και άλλων περιοχών του φλοιού συσχέτισης.

Πρώτον, στην εφηβεία η ανάπτυξη του σώματος έχει ολοκληρωθεί και επομένως ο οργανισμός διαθέτει πλέον την ικανότητα και την αυτονομία, αποδεδειγμένος από τη γονική προστασία να εξερευνησει το περιβάλλον. Δεύτερον, η εφηβεία σε κάθε κουλτούρα (Schlegel, 1991) και είδος (Spear, 2000) είναι μια περίοδος αυξημένης κοινωνικής αυτό-νομίας, όπου ο έφηβος πειραματίζεται με νέες συμπεριφορές, διαθέτοντας πλέον την ελευθερία του. Τρίτον, ο έφηβος φτάνοντας στη σεξουαλική ωρίμανση, υιοθετεί μία συμπεριφορά ζευγαρώματος. Τέταρτον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η διαθεσιμότητα της DA είναι μέγιστη, ενθαρρύνοντας συμπεριφορές που στοχεύουν στη λήψη ανταμοιβών και στην εξερεύνηση του περιβάλλοντος. Αυτές οι επιρροές συνδυάζονται και οδηγούν στη συσσώρευση περισσότερων νέων εμπειριών, με αποτέλεσμα περιοχές του εγκεφάλου όπως ο PFC να υποστηρίζουν όλο και πιο πολύπλοκες συμπεριφορές, όπως την κοινωνικο-συναισθηματική επεξεργασία, τον σχεδιασμό και το συλλογισμό (Larsena and Luna, 2018).

### Τερματισμός CP

Η λήξη της κρίσιμης περιόδου στον εφηβικό PFC συντελείται με τα περινευρικά δίκτυα (PNN) και η μυελίνωση. Ο μη φυσιολογικός σχηματισμός PNN συσχετίζεται με τη σχιζοφρένεια (Berretta et al., 2015).

Μελέτη με νεκροτομή ανθρώπινων εγκεφάλων έδειξε ότι ο αριθμός των PNN στο PFC αυξάνεται σε όλη την εφηβεία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Enwright et al., 2016), υποδηλώνοντας σταθεροποίηση της πλαστικότητας των νευρικών δικτύων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Επιπλέον, η μυελίνωση, η οποία αναφέρθηκε προηγουμένως, αποτρέπει τη μελλοντική διακλάδωση των νευρικών κυκλωμάτων. Με την επίδραση αυτών των παραγόντων, αρχίζει να περιορίζεται η περαιτέρω πλαστικότητα του εγκεφάλου και καταλήγουμε στο κλείσιμο του παραθύρου της κρίσιμης περιόδου.

Κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, παρατηρούμε μία ταχύτατη δυναμική ανάπτυξη του εγκεφάλου: ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές της φαιάς και λευκής ουσίας καθώς και την ανάπτυξη δομικών και λειτουργικών δικτύων. Οι μεταβολές αυτές συμβάλουν τόσο στη γνωστική ανάπτυξη, όσο και στον κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικής διαταραχής στα παιδιά. Συνθέτοντας τα νευροαναπτυξιακά ευρήματα, τόσο σε κυτταρικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο νευρωνικών κυκλωμάτων και συστημάτων νευροδιαβιβαστών στο PFC των εφήβων και αξιολογώντας τα μέσα από το πρίσμα της κρίσιμης περιόδου, διαπιστώνουμε τον σημαντικό τους ρόλο στη διαμόρφωση της πλαστικότητας της κρίσιμης περιόδου. Η ανάπτυξη της γνωστικής ικανότητάς τους συντελείται από τους μηχανισμούς της κρίσιμης περιόδου με την επίδραση της εμπειρίας. Τα παραπάνω μας παρέχουν ένα πλαίσιο κατανόησης των μηχανισμών που οδηγούν στην ψυχοπαθολογία των εφήβων.

## **2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **2.1. Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα**

#### **2.1.1. Επιδημιολογία**

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) είναι μια αρκετά συχνή νευροβιολογική διαταραχή που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, με αυξημένη πιθανότητα να επιμείνει και στην ενήλικη ζωή. Αν και η συχνότητα εμφάνισής της παγκοσμίως είναι 2,2%-17,8%, οι περισσότερες μελέτες παρουσιάζουν ποσοστό εμφάνισης της διαταραχής από 4-9% (Scahill et al., 2000, Skounti et al., 2006). Εύρημα όλων των ερευνών είναι η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισής της στ' αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια, με σχέση συνήθως 3:1 (Skounti et al., 2006).

#### **2.1.2. Συμπτώματα**

Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΔΕΠ-Υ εμφανίζουν τρία βασικά χαρακτηριστικά: προβλήματα στην προσοχή, έντονη παρορμητικότητα και υπερκινητικότητα (Wolraich et al., 2011). Τα χαρακτηριστικά αυτά εμφανίζουν διαβάθμιση ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο.



### Έλλειψη προσοχής

Η αδυναμία προσοχής αναφέρεται στην μειωμένη ικανότητα επιλεκτικής προσοχής και εγρήγορης (Barkley, 1998). Παρατηρείται δυσκολία στη διατήρηση προσοχής, καθώς και στη διεκπεραίωση οποιασδήποτε προσπάθειας (APA, 1994). Δεν έχει αποσαφηνισθεί όμως, αν η παραπάνω συμπεριφορά οφείλεται σε πραγματική διάσπαση εξαιτίας εξωτερικών ερεθισμάτων ή οφείλεται στη συμπεριφορική έλλειψη αναστολής.

### Παρορμητισμός ή συμπεριφορική έλλειψη αναστολής.

Οι μορφές του παρορμητισμού που αναγνωρίζουμε στους νοσούντες είναι η μη ελεγχόμενη συμπεριφορά και η αδυναμία τους να καθυστερήσουν μία αντίδραση, να αναβάλουν κάτι που τους ευχαριστεί ή και να αναστείλουν εξέχουσες αντιδράσεις (Barkley, 1998). Είναι επομένως επιρρεπείς σε λάθη, ατυχήματα και παραβατική συμπεριφορά.

### Υπερκινητικότητα

Κυρίαρχο σύμπτωμα των ατόμων με διαταραχή ΔΕΠ-Υ είναι ο υψηλός βαθμός δραστηριότητας σε κινητικό ή φωνητικό επίπεδο, ανάλογα με το αναπτυξιακό τους στάδιο. Εμφανίζουν μία μόνιμη ανησυχία και νευρικότητα, που δεν συνάδει με την εργασία που έχουν να επιτελέσουν ή γενικότερα με την κατάστασή τους (APA, 1994).

### **2.1.3. Αιτιολογία**

Η αιτιολογία της ΔΕΠ-Υ είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με την επίδραση τόσο του γενετικού υπόβαθρου, όσο και του περιβάλλοντος (Faraone et al., 2005).

Θεωρείται μία από τις πιο κληρονομήσιμες ψυχιατρικές διαταραχές (Willcutt et al., 1999). Συγκεκριμένα έχει εντοπιστεί σύνδεση τμήματος του χρωμοσώματος 16 (64-83 Mb) με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΔΕΠ-Υ (Zhou et al., 2008). Επίσης στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες απομονωμένων γενετικά γενεών, υποστηρίζουν τη σύνδεση των χρωμοσωμάτων: 4q13.2, 5q33.3, 8q11.23, 11q22, 17p11 και του LPHN3 με την εμφάνιση της διαταραχής (Arcos-Burgos et al., 2004).

### **2.1.4. Παθοφυσιολογία**

Η ΔΕΠ-Υ σχετίζεται με γνωστικά και λειτουργικά ελλείμματα που οφείλονται σε διάχυτες ανωμαλίες στον εγκέφαλο. Η πρόσθια έλικα και ο ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός (DLFPC) έχουν μικρό μέγεθος στους πάσχοντες από ΔΕΠ-Υ (Bush, 2011). Θεωρείται ότι οι παραπάνω αλλαγές ευθύνονται για την αδυναμία στοχο-κατευθυνόμενης συμπεριφοράς στους ασθενείς (Fuster et al., 2000). Μετρήσεις με τη χρήση fMRI (Pavlidis, 2014), δείχνουν μειωμένη δραστηριότητα στην πρόσθια περιοχή του εγκεφάλου (Sjowall et al., 2014). Η κατανόηση αυτών των παθοφυσιολογικών μηχανισμών είναι απαραίτητη για μία στοχευμένη φαρμακοθεραπεία (Wilens et al., 2010).

Η ΔΕΠ-Υ διαγιγνώσκεται κλινικά και δεν υπάρχουν τυπικά εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα μεταξύ ασθενών (Magnus et al., 2022). Πιστεύεται ότι ο μειωμένος αριθμός των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στους μετωπιαίους λοβούς των πασχόντων εμπλέκεται στην εμφάνιση της νόσου (Millichap, 2008). Οι νοραδρενεργικοί υποδοχείς επίσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Συνεπώς και τα δύο είδη νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνη και νοραδρεναλίνη) εμπλέκονται, καθώς έρευνες έχουν δείξει την ανασταλτική τους δράση στην παραγωγή και ρύθμιση άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων στον

εγκέφαλο, καθώς και στη λειτουργία και ωρίμανση συγκεκριμένων περιοχών του πρόσθιου εγκεφάλου (Biederman, 2005).

### 2.1.5. Θεραπεία - Διαχείριση

Η βασική αγωγή για ασθενείς με ΔΕΠ-Υ είναι φαρμακολογική και εστιάζεται σε δύο κατηγορίες φαρμάκων: τα διεγερτικά και τα μη διεγερτικά. Τα διεγερτικά είναι αποτελεσματικά στο 70% περίπου των ασθενών (Spencer et al., 1996). Οι δύο τύποι διεγερτικών που χρησιμοποιούνται είναι αμφεταμίνες και μεθυλφαινιδάτη, οι οποίες αμφότερες εμποδίζουν την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης (Charach et al., 2011). Υπάρχουν πολλαπλά σκευάσματα διεγερτικών, συμπεριλαμβανομένων άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης ή μακράς δράσης (Magnus et al., 2022).

Η μεθυλφαινιδάτη βελτιώνει τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ και τη συνολική λειτουργία του οργανισμού μόνη της ή σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνικές/συμπεριφορικές παρεμβάσεις για 14 μήνες έως και 24 μήνες (MTA Cooperative Group, 1999). Τα οφέλη και η ασφάλεια της μεθυλφαινιδάτης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη γενική λειτουργία του οργανισμού, τεκμηριώνονται με μεγαλύτερη σαφήνεια, για αγόρια ηλικίας 7 έως 9 ετών κατά την έναρξη της νόσου, που πάσχουν από ΔΕΠ-Υ συνδυασμένου τύπου (Charach et al., 2011). Ωστόσο, τα οφέλη των ψυχοδιεγερτικών δεν παραμένουν όταν διακοπούν, καθώς ο χρόνος ημιζωής τους είναι 3 έως 5 ώρες (Greenhill et al., 2002). Οι κατευθυντήριες οδηγίες βέλτιστης πρακτικής συνιστούν τη χρήση τους καθημερινά και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (MTA Cooperative Group, 1999). Τα παιδιά που χρησιμοποιούν διεγερτικά, συχνά συνεχίζουν τη θεραπεία για τρία χρόνια ή περισσότερο, αν και πολλά διακόπτουν τη χρήση τους μόλις φτάσουν στην εφηβεία. Οι λόγοι διακοπής παραμένουν ασαφείς (Meaux et al., 2006).

Οι παρενέργειες των διεγερτικών περιλαμβάνουν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, μείωση της όρεξης, του ύπνου και αύξηση του κινδύνου εξάρτησης και κατάχρησης ουσιών κατά την ενήλικη ζωή (Charach et al., 2004, Magnus et al., 2022). Υπήρξαν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση διεγερτικών σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση διεγερτικών για τη ΔΕΠ-Υ είναι ασφαλής στην επιληψία (Fosi et al., 2013). Ασθενείς με ΔΕΠ-Υ μπορούν να εμφανίσουν αύξηση στη συχνότητα των τικ. Η χρήση άλφα αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να βοηθήσει στη μείωσή τους (Osland et al., 2018).

Από την κατηγορία των μη διεγερτικών χρησιμοποιούνται δύο τύποι: τα αντικαταθλιπτικά και οι άλφα αδρενεργικοί αγωνιστές. Στην κατηγορία των αντικαταθλιπτικών, η ατομοξετίνη είναι η πιο γνωστή και λειτουργεί ως εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Προκαλεί αυξημένες συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, αλλά όχι στον επικλινή πυρήνα, ενώ δεν είναι εθιστική (Briars et al., 2016, Stahl, 2008). Σε παιδιά και εφήβους με ΔΕΠ-Υ που χορηγείται ατομοξετίνη, η βελτίωση των συμπτωμάτων καθυστερεί (αρκετές εβδομάδες ως και δύο μήνες) (Briars et al., 2016, Lexicomp Online, 2016), και τα αποτελέσματα ως προς τη μείωση των συμπτωμάτων είναι λιγότερο ικανοποιητικά από ότι με τη χρήση διεγερτικών.

Άλλο αντικαταθλιπτικό που χρησιμοποιείται ως θεραπεία για τη ΔΕΠ-Υ είναι η βουπροπιόνη, η οποία στοχεύει το σύστημα της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης. (Magnus et al., 2022).

Τέλος, οι άλφα αγωνιστές όπως η κλονιδίνη και η γουανφασίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αποτελεσματική αγωγή για τη ΔΕΠ-Υ. Η επικρατέστερη θεωρία δράσης τους είναι ότι μέσω της διέγερσης των μετασυναπτικών άλφα-2 υποδοχέων ρυθμίζεται η δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού, που με τη σειρά του ελέγχει τα συμπτώματα της απροσεξίας, την υπερκινητικότητα και την παρορμητικότητα (Jain et al., 2011, 2016). Ωστόσο, η χρήση των άλφα αγωνιστών σχετίζεται με μείωση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση βάρους, ζάλη, κ.ά. Είναι αποδεδειγμένα πιο αποτελεσματικοί σε μικρές ηλικίες (Wilens et al., 2010).

Η συμβουλευτική ψυχοθεραπεία είναι η άλλη μορφή θεραπείας που χρησιμοποιείται για άτομα που πάσχουν από τη διαταραχή. Περιλαμβάνει ψυχοεκπαίδευση για την οικογένεια και τον ασθενή και προγράμματα γνωσιακής συμπεριφοράς που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την επίτευξη βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων στόχων από τον ασθενή. Η έρευνα έχει δείξει ότι αυτά τα προγράμματα εκπαίδευσης αποδεικνύονται πολύ αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται μαζί με φαρμακοθεραπεία. Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η φαρμακευτική διαχείριση χωρίς θεραπεία είναι η πιο αποτελεσματική (Ching et al., 2019, Geffen et al., 2018, Han et al., 2019).

## **2.2. Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή**

### **2.2.1. Επιδημιολογία**

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χαρακτηρίζει την ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ), ως μία από τις 10 πιο δυσλειτουργικές ιατρικές και ψυχιατρικές καταστάσεις στον κόσμο με ποσοστό 2-4% στον παιδιατρικό πληθυσμό. (Kiejna et al., 2002, Murray and Lopez, 1996). Ενώ οι άντρες, εμφανίζουν πρώιμη έναρξη της ασθένειας (πριν από την ηλικία των 10 ετών), ο κίνδυνος εμφάνισής της είναι υψηλότερος στις γυναίκες, που συνήθως παρουσιάζουν τη διαταραχή στην εφηβεία (Ruscio et al., 2010).

### **2.2.2. Συμπτώματα**

Η ΙΨΔ είναι μια νευροψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες ανησυχητικές σκέψεις και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές ή νοητικές τελετουργίες που εκτελούνται με σκοπό τη μείωση του άγχους. Τα συμπτώματα συχνά συνοδεύονται από αισθήματα ντροπής και μυστικότητας (Pinto et al., 2006). Οι εμμονές και οι καταναγκασμοί μπορεί να προκαλέσουν σημαντική έκπτωση στη λειτουργικότητα του οργανισμού και συχνά συσχετίζεται με άλλες νευροαναπτυξιακές ή ψυχιατρικές καταστάσεις (Drubach, 2015, Shavitt et al., 2014).

Πέρα από τα βασικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν, εμφανίζονται και δευτερεύοντα συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν παρορμητικότητα, επεισόδια οργής, επιθετική συμπεριφορά, σεξουαλικές εμμονές, τελετουργική συμπεριφορά και ανάγκη για συνεχή έλεγχο και διατήρηση συμμετρίας στην καθημερινότητα του ασθενούς (Nazeer et al., 2020). Η ΙΨΔ είναι μία χρόνια πάθηση που εμφανίζεται σταδιακά από την πρώιμη παιδική ηλικία, με ιδιοψυχαναγκαστικά χαρακτηριστικά που επιμένουν ως και την ενηλικίωση (Nissen et al., 2018).

### **2.2.3. Αιτιολογία**

### 1. Νευρολογική

Αρκετές μελέτες σημειώνουν νευρολογικές δυσλειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος που οδηγούν σε ΙΨΔ, θεωρώντας την ως σύνθετη, ετερογενή κατάσταση. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τεχνικές σαρώσεις εγκεφάλου, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), λειτουργική μαγνητική απεικόνιση συντονισμού (fMRI), και voxel-based μορφομετρία (VBM) (Glahn et al., 2015), έδειξαν αλλαγές στο ραβδωτο-θαλαμο-φλοιικό κύκλωμα του εγκεφάλου και στη λευκή ουσία (Zarei et al., 2011, Anticevic et al., 2014). Μελέτες αποκαλύπτουν επίσης αλλοιώσεις στον υπόκαμπο (Zhang et al., 2019), και σε συστήματα νευροδιαβιβαστών, όπως της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης και του γλουταμικού οξέος (Goodman et al., 2014, Kariuki-Nyuthe, 2014). Οι παραπάνω αλλαγές στον εγκέφαλο συμβαίνουν τόσο σε ενήλικους όσο και σε ανήλικους ασθενείς με ΙΨΔ (Boedhoe et al., 2017, Kong et al., 2020).

### 2. Γενετική

Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ενός πάσχοντα από ΙΨΔ, έχουν διπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν την ασθένεια, ενώ αν η έναρξή της γίνει στην παιδική ηλικία, η πιθανότητα αυτή δεκαπλασιάζεται (APA, 2013). Διάφορα γονίδια βρίσκονται υπό μελέτη για ΙΨΔ. Το γονίδιο SLC6A4 (γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης) έχει διαπιστωθεί ότι επηρεάζει τη κληρονομικότητα της ΙΨΔ μέσω τόσο γενετικών, όσο και επιγενετικών μηχανισμών (Grünblatt et al., 2018). Άλλα γονίδια που εμπλέκονται στο σύστημα σεροτονίνης και είναι υπό μελέτη για το ρόλο τους στην ΙΨΔ, είναι τα HTR2A, HTR1B και HTR2C (Sinopoli et al., 2017). Γονίδια του συστήματος σεροτονίνης έχουν συνδεθεί με αλλαγές στον όγκο του εγκεφάλου σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΨΔ (Sinopoli et al., 2020). Συσχέτιση του γονιδίου SLC1A1 που κωδικοποιεί το γλουταμινικό μεταφορέα με την ΙΨΔ έχει επίσης αποδειχθεί (Wang et al., 2010).

#### 2.2.4. Αγωγή - Διαχείριση

Τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες ελέγχου σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, έχουν δείξει ότι ο κύριος τρόπος διαχείρισης και θεραπείας της ΙΨΔ είναι η χρήση των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) σε συνδυασμό με τη γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (Nazeer et al., 2020). Οι SSRIs που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΙΨΔ είναι η κλομιπραμίνη (DeVeugh-Geiss et al., 1992), η φλουοξετίνη (Riddle et al., 1992), η φλουβοξαμίνη (Riddle et al., 2001), η σετραλίνη (March et al., 1998) και η παροξετίνη (Geller et al., 2004) (**Πίνακας 1**). Η κλομιπραμίνη έχει μελετηθεί περισσότερο σε παιδιατρικούς πληθυσμούς και σημειώνει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με άλλους SSRIs, αλλά έχει και υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Για τον παραπάνω λόγο, αποτελεί φάρμακο δεύτερης επιλογής (Sánchez-Meca et al., 2014). Ένας μεγάλος αριθμός ατόμων με ΙΨΔ ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή μετά από 8-12 εβδομάδες, επομένως οποιαδήποτε αλλαγή φαρμάκου ή δόσης πρέπει να γίνει μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής (Brasic, 2022).

**Πίνακας 1:** Συνηθέστερα φάρμακα για την αγωγή της Ιδιοψυχαναγκαστικής Διαταραχής.

Φάρμακο	Εμπορική ονομασία	Δράση	Ένδειξη και ηλικία σε έτη εγκεκριμένη από τον FDA των ΗΠΑ
Φλουοξετίνη	Prozac	Επιλεκτική αναστολή της προσυναπτικής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης	7 ετών και άνω
Φλουβοξαμίνη	<u>Luvox CR</u>	Ενίσχυση της δραστηριότητας της σεροτονίνης	8-17 ετών
Σερτραλίνη	Zoloft	Επιλεκτική αναστολή της προσυναπτικής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης	6-17 ετών
Παροξετίνη	Paxil, Peveva	Επιλεκτική αναστολή της προσυναπτικής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.	unlabeled use
Σιταλοπράμη	Celexa	Ενίσχυση της δραστηριότητας της σεροτονίνης.	unlabeled use
Κλομιπραμίνη	Anafranil	Αναστολή πρόσληψης νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης	10-17 ετών

(Brasic, 2022)

### 2.3. Σύνδρομο Gilles de la Tourette

#### 2.3.1. Επιδημιολογία

Το σύνδρομο Tourette (TS), έχει παρατηρηθεί σχεδόν παγκοσμίως, με επιπολασμό 1% στα παιδιά. Η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 3 ή 4 προς 1. Σε ηλικίες μεταξύ 5-18 ετών το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 0,4 και 3,8 παγκοσμίως (Robertson, 2008a). Η κλινική εικόνα των περιστατικών είναι παρόμοια και ανεξάρτητη από τη χώρα προέλευσης, αναδεικνύοντας το βιολογικό υπόβαθρο της νόσου. Συχνά εντός των οικογενειών τα αρσενικά άτομα εμφανίζουν τικ, ενώ τα θηλυκά έχουν εμμονές και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές (Robertson, 2008b).

#### 2.3.2. Συμπτώματα

Το TS είναι μια σύνθετη νευροψυχιατρική διαταραχή, που έχει έναρξη στην παιδική ηλικία, και χαρακτηρίζεται από πολλαπλά κινητικά και ένα ή περισσότερα φωνητικά τικ. Εμφανίζει συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις και έχει ως επακόλουθο κακή ποιότητα ζωής (WHO, 1992). Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου έχει το γονεϊκό άγχος και γενικότερα η ψυχοπαθολογία των γονιών (Cooper et al., 2003).

Η ηλικία εμφάνισης του TS είναι από 2 έως 21 ετών, με μέσο όρο τα 7 έτη. Αρχικά, παρατηρούνται κινήσεις της κεφαλής, του προσώπου και ανοιγοκλείσιμο των ματιών. Τα τικ μπορούν να είναι απλά ή πολύπλοκα και μειώνονται κατά τη διάρκεια της στοχοθετημένης συμπεριφοράς, ενώ αυξάνονται όταν υπάρχει ενθουσιασμός ή κόπωση. Η έναρξη των φωνητικών τικ είναι συνήθως μήνες έως χρόνια αργότερα ( μέγιστη καθυστέρηση 11 ετών). Άλλα σημαντικά και χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι η ηχολαλία, ηχοπραξία, παλιοπραξία και παλιλαλία. Η μη υβριστική κοινωνικά ανάρμοστη συμπεριφορά και ο αυτοτραυματισμός είναι συνηθισμένες συμπεριφορές του συνδρόμου που πολύ δύσκολα αντιμετωπίζονται (Robertson, 2016).

#### 2.3.3. Αιτιολογία

Πιστεύεται ότι στην τελική έκφραση της διαταραχής συμβάλλουν τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι περιβαλλοντικοί μπορεί να είναι λοιμώξεις και νευροανοσολογικές επιδράσεις, προγεννητικές και/ή περιγεννητικές κακώσεις, ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες ή/και επίδραση ανδρογόνων.

#### 1. Γενετική

Κανένα μεμονωμένο γονίδιο δεν έχει εντοπιστεί μέχρι σήμερα που να ευθύνεται αποκλειστικά για την εμφάνιση του TS. Πρόσφατα γενετικά δεδομένα εμπλέκουν μια γενετική παραλλαγή του HTR2C, μια σπάνια λειτουργική μετάλλαξη στο γονίδιο HDC που κωδικοποιεί την αποκαρβοξυλάση της L-ιστιδίνης και το γονίδιο DLGAP3. (Crane et al., 2011, Xu et al., 2022).

#### 2. Νευροανοσολογική

Περιλαμβάνουν υποθέσεις αυτοανοσίας και μειωμένης ανοσίας. Χαρακτηρίζονται ως παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (PANDAS). Η έναρξη των συμπτωμάτων στην προεφηβική ηλικία, συσχετίζεται με τον β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας A (GABHS) (Swedo et al., 1998).

### **2.3.4. Παθοφυσιολογία**

Το χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα του TS είναι τα τικ, συνεπώς χαρακτηρίζεται ως κινητική διαταραχή, διαφορετική όμως από διαταραχές υπερκινητικότητας (Cath et al., 2011). Αυτή η ταξινόμηση μας κάνει να πιστεύουμε ότι τα παθολογικά ευρήματα του TS θα πρέπει να βρίσκονται εντός των βασικών γαγγλίων. Επειδή η διαβάθμιση της έντασης των τικ επηρεάζεται από την συναισθηματική κατάσταση του ασθενή και μπορεί να κατασταλεί προσωρινά (Cath et al., 2011), θα πρέπει να εμπλέκεται και το μεταιχμιακό σύστημα. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα στις διαταραχές τικ είναι ότι υποχωρούν προσωρινά σε περιόδους όπου απαιτείται προσοχή από το νοσούντα (Robertson, 2017), γεγονός που σημαίνει ότι ο εγκεφαλικός φλοιός εμπλέκεται επίσης στη γένεση των τικ. Το κύκλωμα που περιλαμβάνει αυτές τις δομές (φλοιός, βασικά γάγγλια και θάλαμος) είναι το φλοιο-ραβδωτό κύκλωμα του θαλαμοφλοιώδους φλοιού (CSTC).

Τρία κυκλώματα CSTC εμπλέκονται στο TS: το συνηθισμένο κύκλωμα συμπεριφοράς (το κύκλωμα προκινητικού φλοιού-κέλυφους), το κατευθυνόμενο κύκλωμα στόχου (κοιλιακός έσω προμετωπιαίος φλοιός-κερκοφόρος φλοιός-κύκλωμα πυρήνα) και το μεταιχμιακό κύκλωμα που σχετίζεται με το συναίσθημα (εισροές από τον υπόκαμπο, την αμυγδαλή, τον προμετωπιαίο φλοιό και την πρόσθια κυκλική έλικα προς το κοιλιακό ραβδωτό σώμα) (Robertson, 2017).

### **2.3.5. Αγωγή - Διαχείριση**

Για πολλά παιδιά και εφήβους με σύνδρομο TS τα τικ δεν αποτελούν εμπόδιο στην καθημερινότητά τους και επομένως δεν απαιτούν καμία φαρμακολογική παρέμβαση. Η χαμηλή ποιότητα ζωής σε αυτά τα άτομα δε σχετίζεται τόσο με τα ίδια τα τικ, όσο με τις συνοσηρότητες που συνοδεύουν το σύνδρομο και τη θυματοποίηση των νοσούντων από συνομήλικούς τους (Hollis et al., 2016). Επομένως, η θεραπεία εφαρμόζεται μόνο όταν τα τικ προκαλούν κοινωνικά και συναισθηματικά προβλήματα, δυσφορία ή επηρεάζεται η απόδοση του ασθενούς (Roessner et al., 2013).

Ως αρχική αντιμετώπιση της νόσου συνιστώνται οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις, διότι αποδεικνύονται εξαιρετικά αποτελεσματικές (Piacentini et al., 2010). Εάν αυτές οι

παρεμβάσεις δεν είναι επιτυχείς ή εφικτές, μπορούν να γίνουν φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Η φαρμακολογική αγωγή των τικ, μπορεί να επιφέρει μείωση των συμπτωμάτων κατά περίπου 25-50% (Roessner et al., 2013).

Φαρμακευτικά το TS αντιμετωπίζεται με τρεις κατηγορίες σκευασμάτων: μη ντοπαμινεργικούς παράγοντες, παράγοντες που δρουν μέσω αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης και παράγοντες που είναι αναστολείς του αγγειακού μεταφορέα μονοαμίνης τύπου2 ( VMAT2) (Martino, et al., 2013).

#### **2.3.5.1. Μη ντοπαμινεργικοί παράγοντες**

Νοραδρενεργικά και σεροτονινεργικά συστήματα φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου, ωστόσο ο ακριβής ρόλος τους είναι ακόμη ασαφής (Pringsheim et al., 2012). Επιτυχής είναι η χρήση των μη ντοπαμινεργικών φαρμάκων για τη διαχείριση των τικ παρουσία συννοσηροτήτων.

#### **Άλφα-2 Αγωνιστές**

##### **1. Κλονιδίνη**

Η κλονιδίνη έχει χρησιμοποιηθεί για το TS για πάνω από 30 χρόνια. Είναι ένας αγωνιστής των α-2 αδρενεργικών υποδοχέων. Πλεονέκτημά της, η διαθεσιμότητά της ως πόσιμο διάλυμα καθώς και ως διαδερμικό επίθεμα. Οι παρενέργειές της είναι ήπιες σε σχέση με την αντιμετώπιση των τικ (Pringsheim et al., 2012).

##### **2. Γουανφασίνη**

Έχει μέτρια επίδραση στη μείωση του τικ και βελτιώνει αρκετά την προσοχή. Αποδεικτικά στοιχεία υπέρ της χρήσης της για τη μείωση των τικ προκύπτουν από αρκετές μελέτες (Boon-Yasidhi et al., 2005, Murphy et al., 2017).

#### **2.3.5.2. Φάρμακα που δρουν μέσω ντοπαμινεργικού αποκλεισμού**

Οι αναστολείς της δράσης της ντοπαμίνης έχουν θεωρηθεί ότι βοηθούν και ελέγχουν τα τικ στα μη φυσιολογικά ντοπαμινεργικά συστήματα στα προαναφερθέντα κυκλώματα, παρέχοντας έως και 70% μείωσή τους. Εμφανίζουν όμως παρενέργειες (Huys et al., 2012) (δυσκινησία, υπερπρολακτιναιμία, αύξηση βάρους, υπνηλία και υπερβολική καταστολή), οι οποίες είναι αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης των φαρμάκων (Roessner et al., 2011, 2013). Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

**Πίνακας 2:** Φάρμακα που δρουν μέσω ντοπαμινεργικού αποκλεισμού

Φάρμακα	Δράση	Παρενέργειες	Ένδειξη και ηλικία σε έτη εγκεκριμένη από τον FDA των ΗΠΑ
<b>Α. Τυπικά Αντιψυχωσικά</b>			
Πιμοζίδη	Αναστολέας των υποδοχέων ντοπαμίνης	Καρδιακές αρρυθμίες και παράταση του διαστήματος QTc.	2 ετών και άνω
Αλοπεριδόλη	Ισχυρός ανταγωνιστής της ντοπαμίνης.	Μεγάλη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών(εξωπυραμδικές, καρδιαγγειακές, υπνηλία.)	3 ετών και άνω
Φλουφαιναζίνη	Αναστέλλει τους το D1 και D2 υποδοχείς.	Υπνηλία και κόπωση	12 ετών και άνω
<b>Β. Άτυπα Αντιψυχωσικά</b>			
Αριπιπραζόλη	Μερικός αγωνιστής των υποδοχέων D2, D3, D4, 5-HT1A και 5-HT2C.	Καταστολή, υπνηλία και αύξηση βάρους.	10 ετών και άνω
Ρισπεριδόνη	Ανταγωνιστής του υποδοχέα 5-HT2 και D2	Προβλήματα δυσκινησιών και μεταβολισμού.	10 ετών και άνω
Ολανζαπίνη	Ανταγωνιστής υψηλής συγγένειας των D1, D2, D3, D4, 5-HT2A, 5-HT2C, H1 και των μουςκαρινικών υποδοχέων.	Έντονη καταστολή και αύξηση βάρους.	7 ετών και άνω
Βενζαμίδες (Τιαπρίδη, Σουλπιρίδη και Αμισουλπρίδη)	Αναστολέας του υποδοχέα D2, με δυνατότητα αποκλεισμού του 5HT4.	Υπνηλία, παροδική υπερπρολακτιναιμία και αύξηση βάρους.	6 ετών και άνω
<b>Γ. Αναστολείς του αγγειακού μεταφορέα μονοαμίνης τύπου2 ( VMAT2)</b>			
Τετραβεναζίνη, Δευτετραβεναζίνη, Βαλβεναζίνη	Μεταφέρουν ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και σεροτονίνη από τα συναπτικά κυστίδια της νευρικής σύναψης.	Κατάθλιψη/αυτοκτονικότητα, εξωπυραμδικά συμπτώματα, ακαθυσία, ανησυχία και διέγερση.	Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποδειχθεί σε παιδιά

(βλ. Βιβλιογραφία Πίνακα 2)

## 2.4. Σχιζοφρένεια

### 2.4.1. Επιδημιολογία

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την παιδική και εφηβική σχιζοφρένεια είναι περιορισμένα. Η συνεκτίμηση δεδομένων από κλινικές και πληθυσμιακές μελέτες (Gillberg, 2011), οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η παιδική σχιζοφρένεια εμφανίζει ποσοστό < 1/10.000 πριν την ηλικία των 12 ετών και συνήθως έχει ύπουλη έναρξη, βαριά κλινική εικόνα και δυσμενή έκβαση. Η συχνότητα εμφάνισης της διαταραχής αυξάνει δραματικά στην εφηβεία και σύμφωνα με ορισμένες εκτιμήσεις, ο επιπολασμός της ανέρχεται σε 0,23% στην ηλικία των 13–18 ετών με αναλογία αγοριών/κοριτσιών περίπου 1,4:1 που αποτελεί περίπου το 5% του συνόλου των περιπτώσεων σχιζοφρένειας στον γενικό πληθυσμό (Ανδρούτσος, 2012).

### 2.4.2. Συμπτώματα - Διάγνωση



Η σχιζοφρένεια πρώιμης έναρξης, και γενικότερα οι πρώιμες ψυχωτικές διαταραχές, αντιπροσωπεύουν περισσότερο σοβαρές και ενδεχομένως περισσότερο «νευρο-αναπτυξιακές» μορφές ψύχωσης. Η αξιολόγησή τους είναι πολυδιάστατη και απαιτεί ιδιαίτερη ευαισθησία και διάθεση υποστήριξης λόγω της φύσης και των συνεπειών τους (Κυριακόπουλος, 2021).

Η κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας στα παιδιά χαρακτηρίζεται, όπως και στους ενήλικες, από ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, διαταραχή στη δομή της σκέψης και αρνητικά συμπτώματα. Οι ακουστικές ψευδαισθήσεις είναι σταθερά, σε όλες τις μελέτες, το σύμπτωμα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (80–100%) ( Masi et al., 2006).

Η σχιζοφρένεια με έναρξη στην παιδική ηλικία έχει αρκετές ιδιαιτερότητες. Τα οξέα και παραγωγικά σχιζοφρενικά συμπτώματα εμφανίζονται σπάνια, ενώ αντίθετα παρατηρούμε μία μεγάλη ομάδα παιδιατρικών ασθενών που μπορούν να χαρακτηριστούν οριακά ή στο φάσμα της σχιζοφρένειας. Τα συναισθηματικά συμπτώματα είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν από τις συννοσηρές συναισθηματικές καταστάσεις. Επιπλέον, σε παιδιά με αναπτυξιακές διαταραχές είναι δύσκολο να διαγνωστούν ορισμένα συμπτώματα λόγω της γνωσιακής τους ανωριμότητας (Κουμούλα, 2005).

Τα ευρήματα στις κλινικές, νευροψυχολογικές, απεικονιστικές και νευροβιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ παιδικής και ενήλικης σχιζοφρένειας. Για το λόγο αυτό, τα κριτήρια του DSM-IV (APA, 2000) και του ICD-10 (WHO, 1993, 1992) για τη σχιζοφρένεια, ισχύουν για όλο το ηλικιακό φάσμα αν και είναι δύσκολη η εφαρμογή τους σε ορισμένες περιπτώσεις. Επομένως δεν είναι πολύ σαφές αν μπορούν να εφαρμοστούν τα κριτήρια του DSM για τη σχιζοφρένεια, στα παιδιά. Απαιτείται μεγάλη προσοχή και εξοικείωση των κλινικών με τη διαταραχή, διότι η απλή εφαρμογή των κριτηρίων οδηγεί συχνά σε λάθος διαγνώσεις.

Αναλυτικά το **DSM-IV** θεωρεί ότι για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας, απαιτούνται δύο τουλάχιστον κριτήρια από τα ακόλουθα έξι. Το ένα εκ των δύο, πρέπει να ανήκει υποχρεωτικά στα πρώτα τρία της ομάδας A (i,ii,iii) και να εμμένει επί αρκετό χρονικό διάστημα.

#### Κριτήρια Α.

- i. Παραληρητικές ιδέες
- ii. Ψευδαισθήσεις
- iii. Αποδιοργανωμένος λόγος
- iv. Αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά
- v. Αρνητικά συμπτώματα

#### Κριτήριο Β. Έκπτωση της λειτουργικότητας

#### Κριτήριο Γ. Διάρκεια συμπτωμάτων πέραν των 6 μηνών

#### Κριτήριο Δ. Αποκλεισμός ύπαρξης σχιζοσυναισθηματικής, καταθλιπτικής ή διπολικής διαταραχής.

#### Κριτήριο Ε. Αποκλεισμός επίδρασης λήψης ουσιών ή ύπαρξης σωματικής νόσου.

#### Κριτήριο ΣΤ. Ιστορικό ύπαρξης διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής όπως αυτισμός.

Βάσει της πορείας της νόσου ταξινομείται ως:

1. Επεισοδιακή με ή χωρίς υπολειμματικά συμπτώματα μεταξύ των επεισοδίων.
2. Συνεχής, με συμπτώματα σε όλη την διάρκεια της παρακολούθησης.

3. Μοναδικό επεισόδιο με μερική ή πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων (Glasheen et al., 2016).

Οι αναπτυξιακοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας στα παιδιά.

Το κριτήριο A, του DSM-IV περιλαμβάνει συμπτώματα που είναι συχνά σε μη ψυχωσικά παιδιά (Volkmar et al., 2002). Η έννοια «ψύχωση» είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς στα παιδιά γιατί η κατανόηση της πραγματικότητας αλλάζει κατά την πορεία της φυσιολογικής ανάπτυξης και η αντίληψη της πραγματικότητας όπως παρατηρείται στους ενήλικες, επιτυγχάνεται κατά την εφηβεία (Rapoport et al., 1997). Επιπλέον, η συνύπαρξη νοητικής υστέρησης, διάχυτων αναπτυξιακών διαταραχών ή συνδρόμου Asperger, καθιστά ακόμη πιο δύσκολη την αξιολόγηση των ψυχωσικών συμπτωμάτων στα παιδιά εξαιτίας της επίδρασης αυτών των σοβαρών διαταραχών στην ανάπτυξη (Κουμούλη, 2005).

### **2.4.3. Αιτιολογία**

Η σχιζοφρένεια είναι μια ετερογενής διαταραχή με πλήθος αιτιολογιών. Η υιοθέτηση ενός πολυπαραγοντικού νευροαναπτυξιακού μοντέλου, όπου εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, μπορεί να ερμηνεύσει καλύτερα την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας (Rapoport et al., 2005).

#### **1. Γενετικοί Παράγοντες**

Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 5 έως 20 φορές υψηλότερος στους συγγενείς πρώτου βαθμού των πασχόντων, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στα διζυγωτικά δίδυμα καθώς και στα αδέρφια τα ποσοστά κυμαίνονται μεταξύ 5-15% (Cardno et al., 2000).

Μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος, εμπλέκουν αρκετά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων του μείζονος σύμπλοκου ιστοσυμβατότητας (6p21.1), του MIR137 και του ZNF804a (Psychiatric GWAS, 2009, Schizophrenia Psychiatric GWAS, 2011).

#### **2. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες**

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν επηρεάζοντας και διαμορφώνοντας νευροαναπτυξιακές διεργασίες, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αλλά και εξέλιξης της νόσου (Harrison et al., 2005). Η έκθεση σε ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας μεσολαβώντας με διάφορους μηχανισμούς όπως: άμεση νευρολογική βλάβη, αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος, επιγενετικές επιδράσεις και/ή de novo μεταλλάξεις (McClellan et al., 2006).

#### **3. Νευροανατομικές ανωμαλίες**

Οι δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες που συναντώνται με μεγάλη συχνότητα στους ενήλικες με σχιζοφρένεια περιλαμβάνουν αύξηση της πλάγιας κοιλίας και μειωμένου μεγέθους υπόκαμπο, θάλαμο και μετωπιαίο λοβό (Gur et al., 2007). Η πρώιμη έναρξη της σχιζοφρένειας σχετίζεται με παρόμοιες ανωμαλίες (Lim et al., 1996). Επίσης παρατηρείται σημαντική μείωση της φαιάς ουσίας (Janssen et al., 2008) και μειωμένη αναδίπλωση του φλοιού του εγκεφάλου (Thompson et al., 2001).

### **2.4.4. Αγωγή - Θεραπεία - Διαχείριση**

Η σχιζοφρένεια στα παιδιά και στους εφήβους αντιμετωπίζεται με τη χρήση του ακόλουθου πολυδιάστατου θεραπευτικού σχήματος:

- α. Φαρμακευτική αγωγή με πρώτη επιλογή τα άτυπα αντιψυχωσικά.
  - β. Ατομική ψυχοθεραπεία (υποστηρικτική, γνωσιακή - συμπεριφορική, εναισθητικού τύπου).
  - γ. Οικογενειακές παρεμβάσεις (υποστηρικτική, ψυχοεκπαίδευση, μείωση εκφραζόμενου συναισθήματος).
  - δ. Κοινωνικές παρεμβάσεις (δραστηριότητες στην κοινότητα, εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων).
  - ε. Εκπαιδευτικές παρεμβάσεις (παρέμβαση στο σχολείο, ειδική εκπαίδευση).
- (Kuipers et al., 2002, Remschmidt et al., 2001).

Όταν εκτός από τα ψυχωσικά συμπτώματα εμφανίζονται και αναπτυξιακά ελλείμματα, οι οικογενειακές και εκπαιδευτικές παρεμβάσεις είναι ριζικής σημασίας (Ανδρούτσος, 2012). Σκοπός των τελευταίων ετών είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση να πραγματοποιείται εντός της οικογένειας και της κοινότητας, με μη περιοριστικά μέσα. Ακολουθώντας την παραπάνω κατεύθυνση, οι Goldstein και Miklowitz (1995) παρουσίασαν το θεραπευτικό μοντέλο των τριών φάσεων:

1. Οξεία φάση: ανάγκη ελέγχου των οξέων συμπτωμάτων με φαρμακευτική αγωγή και περίθαλψη.
2. Φάση σταθεροποίησης: συνδυασμός θεραπευτικής αγωγής και ψυχοκοινωνικής θεραπείας.
3. Φάση συντήρησης: συνεχής ολιστική φροντίδα των νοσούντων.

#### Φαρμακευτική αγωγή

Η θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών, σε αντίθεση με αυτή των ενηλίκων, έχει ιδιαίτερες αναπτυξιακές πτυχές. Μέχρι σήμερα, όλα τα φάρμακα με αποδεδειγμένα αντιψυχωσικά αποτελέσματα μπλοκάρουν τους υποδοχείς ντοπαμίνης D2 σε κάποιο βαθμό. Αν και η παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας παραμένει ασαφής, πιστεύεται ότι η αυξημένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στις μεσομεταιχμιακές οδούς παράγει τα θετικά συμπτώματα της ασθένειας (Abi-Dargham, 2004). Με βάση την παραπάνω υπόθεση, τα αντιψυχωσικά φάρμακα δρουν αναστέλλοντας τους υποδοχείς ντοπαμίνης D2, μειώνοντας έτσι τα ψυχωσικά συμπτώματα (Karur, 2003). Προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι συντελούνται σημαντικές αλλαγές στο σύστημα ντοπαμίνης και σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών κατά τη διάρκεια της μέσης έως και προχωρημένης εφηβείας, στον προμετωπιαίο φλοιό κατά την φυσιολογική ανάπτυξη (Benes et al., 2000), που μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση του μηχανισμού που οδηγεί στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας κατά την ύστερη εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή (Feinberg et al., 1983). Οι συγκεκριμένες αλλαγές ωρίμανσης στο σύστημα των υποδοχέων ντοπαμίνης περιλαμβάνουν μεγιστοποίηση των επιπέδων ντοπαμίνης (Anderson et al., 1997) και αλλαγές στις συγκεντρώσεις των υποδοχέων D1 και D2 στο ραβδωτό σώμα (Tarazi et al., 1999).

Όπως προαναφέρθηκε, στη εφηβεία παρατηρείται αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο λοβό. Αυτές οι αλλαγές ωρίμανσης στο σύστημα των υποδοχέων ντοπαμίνης κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, μπορούν θεωρητικά να ερμηνεύσουν την κλινική ανταπόκριση καθώς και την αυξημένη ευαισθησία σε ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. εξωπυραμιδικές παρενέργειες (ΕΠΣ), αύξηση προλακτίνης, καταστολή, αύξηση βάρους) που παρατηρήθηκε σε νέους που εκτέθηκαν σε αντιψυχωσικά φάρμακα (Kumra et al., 2008).

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα προτιμούνται στην πρώιμη έναρξης σχιζοφρένεια. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες και παρουσιάζουν διαφορές τόσο στην αποτελεσματικότητά τους, όσο και στις παρενέργειές τους. Είναι τα τυπικά ή πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά και τα άτυπα ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά.

#### A) Πρώτης γενιάς ή τυπικά αντιψυχωσικά

Τα τυπικά αντιψυχωσικά, όπως θειοθιξένιο, τριφθοπεραζίνη, φλουφαιναζίνη, αλοπεριδόλη και λοξαπίνη (Armenteros et al., 2006), είναι αποτελεσματικά κυρίως στα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Μειονεκτήματά τους, η αδυναμία αντιμετώπισης των αρνητικών συμπτωμάτων και η πρόκληση ΕΠΣ, όπως η οξεία δυστονία, ο παρκινσονισμός, η ακαθισία και η όψιμη δυσκινησία. Επιπρόσθετα, παρενέργειες μπορούν να παρατηρηθούν είναι η αύξηση σωματικού βάρους, νευρική και υπνηλία (Sikich et al., 2008).

#### B) Δεύτερης γενιάς ή άτυπα αντιψυχωσικά.

Η ανησυχία για την ασφάλεια και την έλλειψη αποτελεσματικότητας των τυπικών αντιψυχωσικών, οδήγησε στην αναζήτηση φαρμάκων με καλύτερη ανεκτικότητα. Τα άτυπα αντιψυχωσικά, θεωρούνται περισσότερο αποτελεσματικά στη βελτίωση των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (AACAP, 2000). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι: ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη και κλοζαπίνη. Διαθέτουν συγγένεια με τους ντοπαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς (Miyamoto et al., 2005). Οι παρενέργειες των άτυπων αντιψυχωσικών είναι λιγότερες και δεν συνδέονται με το ΕΠΣ. Περιλαμβάνουν εμφάνιση διαβήτη, αύξηση σωματικού βάρους, υψηλή χοληστερόλη και επιληπτικές κρίσεις (MFMER, 1998-2013).

### **2.4.5. Προβληματισμοί**

Εξ ορισμού, η συμπτωματική θεραπεία δεν επηρεάζει τα αίτια, την παθοφυσιολογία και την πορεία της σχιζοφρένειας. Ωστόσο, τα νέα ευρήματα που αφορούν την κατανόηση των νευροβιολογικών υποστρωμάτων της σχιζοφρένειας μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η πορεία της σχιζοφρένειας μπορεί να τροποποιηθεί με νέους τρόπους παρέμβασης, ειδικά εάν εφαρμόζονται σε πρώιμο στάδιο της διαταραχής (Schmidt et al., 2015).

Η διάγνωση της σχιζοφρένειας γίνεται σχετικά αργά στη νευροαναπτυξιακή πορεία της ασθένειας. Το πρώτο επεισόδιο ψύχωσης (first episode of psychosis FEP) εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 25 ετών περίπου, οπότε τότε ξεκινά και η αντιψυχωσική αγωγή.

Ωστόσο, η πορεία της νόσου μπορεί να αλλάξει, αν η κατάλληλη αγωγή εφαρμοστεί νωρίς. Στους πάσχοντες παρατηρούνται ανωμαλίες στη δομή του εγκεφάλου, στη νευροχημεία και στη συνδεσιμότητα των νευρικών κυκλωμάτων από την πρώτη διάγνωση (Pettersson-Yeo et al., 2011, van den Heuvel et al., 2014). Ως εκ τούτου, πρέπει να εστιάσουμε στην πρόληψη του FEP και στην έναρξη της σχιζοφρένειας. Η κατάλληλη περίοδος επέμβασης είναι το χρονικό «παράθυρο» κοντά στην FEP. Συνεπώς, επεμβαίνουμε υιοθετώντας συνδυαστικές στρατηγικές στην εφηβεία.

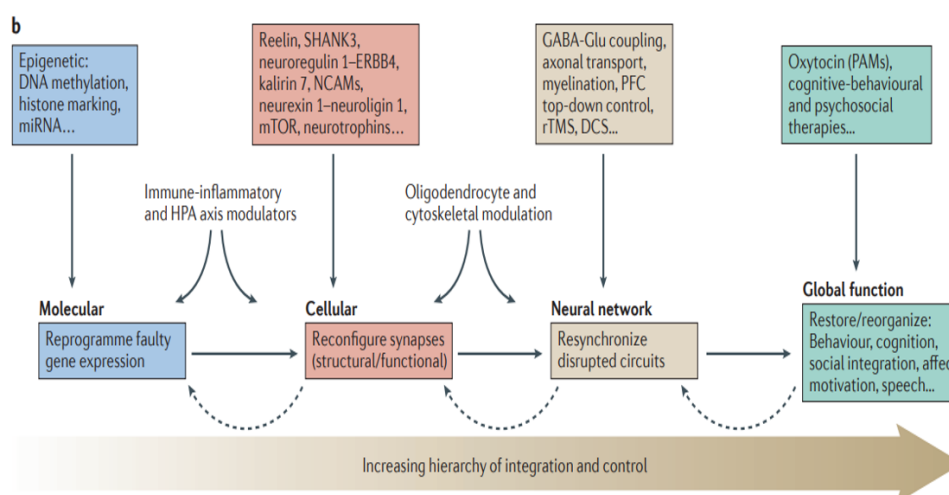
Υπάρχουν συγκεκριμένοι βιοδείκτες που αποτελούν ενδείξεις της εμφάνισης της σχιζοφρένειας, αλλά και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών.

Συγκεκριμένα:

Οι ανωμαλίες είναι εμφανείς σε ρυθμιστικές αλληλεπιδράσεις, και εντοπίζονται τόσο σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, όσο και στα εγκεφαλικά κυκλώματα (Millan et al., 2015).

Όλα αποτελούν ευκαιρίες για παρέμβαση. Τα φάρμακα που δρουν σε μοριακούς στόχους, επηρεάζουν σε υψηλότερο βαθμό την πορεία της νόσου (Yanagi et al., 2014). Επιγενετικοί επίσης μηχανισμοί ασκούν επιρροή στη λειτουργία των νευρικών κυκλωμάτων (Koseki et al., 2012).

Παράγοντες που ομαλοποιούν τη δραστηριότητα των GABAεργικών ενδονευρώνων (Woo et al., 2010) μπορούν να επανασυντονίσουν τα διαταραγμένα φλοιο-υποφλοιώδη δίκτυα που ελέγχουν τη διάθεση και γνώση. Η προστασία των ολιγοδενδροκυττάρων μπορεί να αναδιαμορφώσει τα νευρικά δίκτυα στα οποία η μυελίνη έχει υποστεί βλάβη (Chew et al., 2013). Οι νευρικοί άξονες διαταράσσονται στη σχιζοφρένεια (Mei and Nave, 2014), οπότε μπορούμε να επέμβουμε για τη διατήρηση της δομικής και λειτουργικής τους ακεραιότητας. Φάρμακα που δρουν στον PFC και ευνοούν τον έλεγχο, τη γνωστική και της κοινωνική συμπεριφορά (Davis et al., 2014), τεχνικές γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας (Simpson et al, 2013) και διέγερσης κυκλωμάτων του φλοιού (Rubinov and Bullmore, 2013) δύναται να έχουν αποτέλεσμα (βλ. **Εικόνα 4**).



**Εικόνα 4:** Απεικόνιση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη γένεση της σχιζοφρένειας και των πιθανών στόχων για παρέμβαση.

## 2.5.Επιληψία

### 2.5.1. Επιδημιολογία

Περισσότερο από το 3% του συνολικού πληθυσμού θα υποφέρει κάποια στιγμή στη ζωή του από κάποιο τύπο επιληψίας (Neubauer et al., 2008). Στις ανεπτυγμένες χώρες, κατά μέσο όρο περίπου 50 ανά 100.000 παιδιά εμφανίζουν επιληψία ανά έτος. Τα παιδιά αντιπροσωπεύουν το 25% όλων των νέων περιπτώσεων επιληψίας (Camfield et al., 1996).

### 2.5.2. Αιτιολογία - Ταξινόμηση

Η επιληψία χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων με κοινό χαρακτηριστικό την κλινική εκδήλωση παροξυσμικών επεισοδίων (επιληπτικές κρίσεις). Δεν αποτελεί μία μεμονωμένη ασθένεια, αποτελεί ένα ετερογενές σύνολο πολλών τύπων, που διαφέρουν τόσο στην αιτιολογία όσο και στα συμπτώματα. Οι διαφορετικοί τύποι της επιληψίας ταξινομούνται κυρίως με βάση την αιτιολογία τους και το είδος των επιληπτικών εκδηλώσεων.

Η κύρια ομάδα της ILAE Task Force στην ταξινόμηση και ορολογία, επανεκτίμησε τον κατάλογο με τους τύπους των επιληπτικών συνδρόμων που έγινε αποδεκτός από την General Assembly το 2001 (Moshé, 2009) και πρότεινε η ταξινόμηση των επιληψιών και επιληπτικών συνδρόμων να γίνεται με βάση την αιτιολογία. Αναλυτικά αναφέρονται οι παρακάτω κατηγορίες:

- Γενετικές.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι επιληψίες οι οποίες είναι το άμεσο αποτέλεσμα μιας γνωστής ή υποτιθέμενης γενετικής ανωμαλίας της οποίας οι κρίσεις είναι το κύριο σύμπτωμα. Συγκεκριμένες μοριακές εξετάσεις ( π.χ. SCN1A και Dravet Syndrome)( Ding et al., 2021), αλλά και η μελέτη γενεαλογικών δέντρων μπορούν να πιστοποιήσουν τον ρόλο του γενετικού παράγοντα (Lucarelli et al., 2007)

- Δομικές / Μεταβολικές.

Περιλαμβάνονται οι επιληψίες που οφείλονται σε δομικές βλάβες του εγκεφάλου λόγω επίκτητων διαταραχών όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, το τραύμα και η λοίμωξη. Υπάρχει επίσης πιθανότητα να είναι και γενετικής αιτιολογίας όπως η οζώδης σκλήρυνση και οι φλοιικές δυσπλασίες.

- Άγνωστου αιτιολογίας.

Εδώ ανήκουν τα επιληπτικά σύνδρομα που έχουν άγνωστο υπόβαθρο.

### **2.5.3. Διάγνωση - Συμπτωματολογία**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το χαρακτηριστικό σύμπτωμα αυτής της ασθένειας είναι η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Οι κρίσεις όμως αυτές εμφανίζουν μία διαφοροποίηση που χαρακτηρίζει τον τύπο της επιληψίας. Διακρίνονται επομένως στις κατηγορίες:

1. Μερικές (εστιακές) κρίσεις

Είναι αποτέλεσμα υπερβολικής ηλεκτρικής εκφόρτισης, που περιορίζεται σε μια περιοχή του εγκεφάλου. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει σπασμούς σε ένα μέρος του σώματος (π.χ. δεξί χέρι και πόδι), ή να παρουσιάζει διαταραχές όρασης, ακοής ή άλλων αισθήσεων. Συνήθως δεν εμφανίζεται απώλεια συνείδησης, υπάρχει όμως περίπτωση οι σπασμοί αυτοί στη συνέχεια να γενικευτούν και να ακολουθήσει και απώλεια. Τότε ονομάζονται σύνθετες κρίσεις (Stephen et al., 2010).

2. Γενικευμένες κρίσεις

Έξι είναι οι κύριοι τύποι γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων: αφαιρετική, μυοκλονική, κλονική, τονική, τονική-κλονική, και ατονική (National Clinical Guideline Centre, 2012). Όλοι οι τύποι εμπεριέχουν απώλεια συνείδησης και συμβαίνουν συνήθως χωρίς προειδοποίηση (Greenberg et al., 2012).

3. Αταξινόμητες επιληπτικές κρίσεις

4. Παρατεινόμενες ή επαναλαμβανόμενες κρίσεις (επιληπτική κατάσταση)

Η διαγνωστική αξιολόγηση των παιδιών και εφήβων με επιληψία απαιτεί τη σχολαστική λήψη ιστορικού, όπου θα πρέπει να αναφέρονται: ανεξήγητες πτώσεις, αφαιρέσεις και πρωινοί σπασμοί. Επιπλέον, θα πρέπει να διενεργείται πλήρης παιδιατρική

και νευρολογική εξέταση για τον αποκλεισμό άλλων υποκείμενων παθήσεων. Μετά από την πρώτη κρίση, σε ασθενείς που δεν μπορούν να εξεταστούν επαρκώς κλινικά, πραγματοποιούνται αιματολογικές εξετάσεις.

Το ΗΕΓ είναι η πιο κατατοπιστική εξέταση για τη διαγνωστική αξιολόγηση των επιληπτικών κρίσεων. Επίσης επιβάλλεται να γίνει μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για να διερευνηθεί η ύπαρξη όγκου, βλάβης, δυσπλασίας του φλοιού ή φακωμάτωσης (Neubauer et al., 2008).

Το 2014 η ILAE πρότεινε τον λειτουργικό (πρακτικό) κλινικό ορισμό της επιληψίας, ως ασθένεια του εγκεφάλου που ορίζεται από οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις:

1. Τουλάχιστον δύο απρόκλητες (ή αντανακλαστικές) κρίσεις με διαφορά 24 ωρών.
2. Μία απρόκλητη (ή αντανακλαστική) κρίση και πιθανότητα για περαιτέρω κρίσεις περίπου ίση με τον γενικό κίνδυνο υποτροπής (τουλάχιστον 60%) μετά από δύο απρόκλητες κρίσεις, που συμβαίνουν εντός των επόμενων 10 ετών.
3. Διάγνωση συνδρόμου επιληψίας (Fisher et al., 2014).

**Πίνακα 3:** Αιτιολογία Επιληπτικών Συνδρόμων

Περιγεννητικά αίτια	39 (9,6%)
Νευροδερματικά σύνδρομα	12 (3,0%)
Σκλήρυνση ιπποκάμπου	7 (1,7%)
Τραύμα	5 (1,2%)
Γενετικά αίτια	5 (1,2%)
Μεταβολικά αίτια	4 (1,0%)
Λοιμώξεις	3 (0,8%)
Φλοϊκές δυσπλασίες	4 (1,0%)
Αγγειακά αίτια	2 (0,5%)
Όγκοι εγκεφάλου	1 (0,2%)
Άγνωστα αίτια	62 (15,3%)
Ιδιοπαθείς	261 (64,5%)

(Τζέτζη, 2011)

#### 2.5.4. Αγωγή - Διαχείριση

##### 2.5.4.1. Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών που πρωτοεμφανίζουν επιληψία, με τη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων (ΑΕΦ) απαλλάσσονται από τις επιληπτικές κρίσεις. Ωστόσο, σχεδόν το 20% θα συνεχίσει να έχει κρίσεις παρά τη χρήση ΑΕΦ, είτε ως μονοθεραπεία είτε με συνδυασμό φαρμάκων (Wirrell, 2013). Παρά την ανακάλυψη νέων φαρμάκων τα τελευταία 20 χρόνια, το ποσοστό των επιληψιών που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στα φάρμακα, έχει παραμείνει σταθερό (Rosat et al., 2015). Τα κυριότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα που είναι σε χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον **Πίνακα 5:**

**Πίνακας 5:** Κυριότερα Αντιεπιληπτικά Φάρμακα.



Φάρμακο	Επιλογή	Αντιμετώπιση	Αντενδείξεις	Ενδειξη και ηλικία σε έτη εγκεκριμένη από τον FDA των ΗΠΑ
<b>A. Πρώτης γενιάς</b>				
Καρβαμαζεπίνη (CBZ)	1η	FS και GTCS	Αποφεύγεται σε γενικευμένες και σταζινόμητες επιληψίες με αφαιρέσεις και/ή μυοκλωνικούς σπασμούς	
Κλοβαζάμη (CLB)	Όχι 1η	Σύνδρομο Lennox-Gastaut, FS και GTCS.	Ανησυχία για την ανοχή της.	Άνω των 2 ετών της.
Κλοναζεπάμη (CZP)	2η και 3η	FS και GTCS	Ανάπτυξη ανοχής	
Αιθοσουξιμίδη (ETS)	1η	παιδικές αφαιρέσεις χωρίς GTCS	-	
Φαινοβαρβιτάλη (PB)	1η	FS, μυοκλωνικών και γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων, GTCS	Όχι στις αφαιρέσεις.	
Φαινουϊνή (PHT)	1η	FS και GTCS	Αποφυγή της σε επιληψίες με αφαιρέσεις ή/και μυοκλωνικούς σπασμούς.	
Σουλθειάμη (STM)	επικουρικό φάρμακο	Βρεφικούς σπασμούς	-	Βρέφη/ unlabeled use
Βαλπροϊκό οξύ (VPA)	1η	Παιδική εστιακή και γενικευμένη επιληψία.	Ηπατική τοξικότητα	
<b>B. Δεύτερης γενιάς</b>				
Φελπαμάτη (FBM)	πρόσθετο	-LGS και σε εστιακές και δευτερογενείς γενικευμέ-νες επιληπτικές κρίσεις σε φαρμακοασθεκτικούς ασθενείς -GTCS	-	
Γκαμπαπεντίνη (GPT)	3η Επικουρική αγωγή	FS	Αποφυγή της σε επιληψίες με αφαιρέσεις ή/και μυοκλωνικούς σπασμούς	Άνω των 3 ετών
Λαμοτριγίνη (LTG)	-	FS και LGS	Αποφυγή της στο σύνδρομο Dravet και στη μυοκλωνική επιληψία.	Άνω των 2 ετών
Λεβιτρακετάμη (LEV)	1η  πρόσθετο πρόσθετο	νεοδιαγνωσθείσα επιληψία για αντιμετώπιση FS με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση. FS Μυοκλωνική και ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία	Δεν συνιστάται σε καλοήθους επιληψία με κεντροχρονικές αιχμές και αφαιρέσεις.	Άνω των 16 ετών  Άνω 1 μηνός Άνω των 12 ετών
Οξκαρβαζεπίνη (OXC)	Μονοθεραπεία ή και επικουρική αγωγή.	FS	Δεν ενδείκνυται για μυοκλωνική επιληψία και αφαιρέσεις.	Παιδιά μεταξύ 4-16 ετών.
Τοπιραμάτη (TPM)	Συμπληρωματική θεραπεία	FS ή πρωτοπαθή GTCS  Επιληπτικές κρίσεις που σχετίζονται με LGS.	-	Παιδιά μεταξύ 2-16 ετών Άνω των 2 ετών
Βιγκαμαπρινή (GVG)	Μονοθεραπεία	Βρεφικούς σπασμούς	Δεν ενδείκνυται για μυοκλωνική επιληψία.	1 μηνός έως 2 ετών.
Ζονισαμίδη (ZNS)	πρόσθετο	Ασθενείς ήδη υπό αντιεπιληπτική αγωγή.	-	Άνω των 6 ετών
<b>Γ. Τρίτης γενιάς ή νεότερα</b>				
Περαμπανέλη (PER)	πρόσθετο	FS ή πρωτοπαθή GTCS	ζάλη, διαταραχή βάδισης, υπνηλία, κόπωση, πτώσεις και αυτοκτονική συμπεριφορά.	Άνω των 12 ετών
Ρουφιναμίδη (RUF)	επικουρικό φάρμακο	Φαρμακοασθεκτική εστιακή επιληψία και LGS	-	Άνω των 4 ετών
Στριπεντόλη (STP)	πρόσθετο	Παιδιά υπό αγωγή με CLB ή VPA για αντιμετώπιση ισχυρών μυοκλωνικών σπασμών (SMEI ή σύνδρομο Dravet).	-	

FS: εστιακές κρίσεις, GTCS : γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις , LGS:

(βλ. Βιβλιογραφία Πίνακα 5)

**Πίνακας 6:**  
**ΣΥΝΩΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

Ασθένεια	Συμπτώματα	Αιτιολογία	Φαρμακευτική Αγωγή
Διαταραχή Έλλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ)	1.Έλλειψη προσοχής 2.Παρορμητισμός / συμπεριφορική έλλειψη αναστολής 3.Υπερκινητικότητα	1.Γενετική 2.Περιβάλλον	<b>A. Διεγερτικά</b> Αμφεταμίνες Μεθυλφαινιδάτες <b>B. Μη Διεγερτικά</b> Αντικαταθλιπτικά Άλφα αγωνιστές
Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ)	1.Καταναγκασμοί 2.Εμμονές 3.Φοβίες	1.Γενετική 2.Νευρολογική	<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης</b> (φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, σερτραλίνη παροξετίνη, σιταλοπράμη, κλομπραμίνη)
Σύνδρομο Gilles de la Tourette	1.Φωνητικά τικ 2. Συμπεριφορικά τικ 3.Ακούσια υβριστική συμπεριφορά 4. Αυτοτραυματισμός	1.Γενετική 2.Νευροανοσολογική 3.Περιβάλλον	<b>A. Τυπικά Αντιψυχωσικά</b> (πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, φλουφαιναζίνη) <b>B. Άτυπα Αντιψυχωσικά</b> (αριπιπραζόλη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη βενζαμίδες) <b>Γ. Αναστολείς του αγγειακού μεταφορέα μονοαμίνης τύπου2 ( VMAT2)</b> (τετραβεναζίνη, δευτετραβεναζίνη, βαλβεναζίνη)
Σχιζοφρένεια	1.Παραληρητικές ιδέες 2.Ψευδαισθήσεις 3. Αποδιοργανωμένος λόγος 4.Αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά 5.Άρνητικά συμπτώματα	1.Γενετική 2.Νευροανατομική 3.Περιβάλλον	<b>A. Πρώτης γενιάς ή τυπικά αντιψυχωσικά</b> (θειοθιζένιο, τριφθοπεραζίνη, φλουφαιναζίνη, αλοπεριδόλη και λοξαπίνη) <b>B. Δεύτερης γενιάς ή άτυπα αντιψυχωσικά</b> (ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κλοζαπίνη)
Επιληψία	1.Μερικές (εστιακές) κρίσεις 2. Γενικευμένες κρίσεις 3. Αταξινόμητες επιληπτικές κρίσεις 4.Παρατεινόμενες ή επαναλαμβανόμενες κρίσεις	1.Γενετική 2.Δομική/Μεταβολική 3.Άγνωστη	<b>A. Πρώτης γενιάς</b> (καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη, κλοναζεπάμη αιθοσοουμιδίη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη σουλθειάμη, βαλπροϊκό οξύ ) <b>B. Δεύτερης γενιάς</b> (φελιπαμάτη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη βιγκαμπατρίνη, ζονισαμίδη) <b>Γ. Τρίτης γενιάς ή νεότερα</b> (περαμπανέλη, ρουφιναμίδη, σιρτεπεντόλη)

### 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΕΝ ΧΡΗΣΕΙ ΓΙΑ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Σε αυτή την ενότητα θα παρουσιαστούν τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί από τον FDA, EMA και τον ΕΟΦ για χρήση σε ανήλικους. Επομένως, έχουν ελεγχθεί με τουλάχιστον μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ώστε να είναι αποτελεσματικά στις διαταραχές για τις οποίες συνιστώνται. Η διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μέθοδος δοκιμής φαρμάκων θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» προκειμένου να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ενός φαρμάκου (Κωτσόπουλος, 2004).

Οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν μελετηθεί και θεωρούνται κατάλληλες προς χρήση σε παιδιά και εφήβους είναι οι ακόλουθες:

- 1. Διεγερτικά (μεθυλφαινιδάτη, δεξτροαμφεταμίνη, πεμολίνη μαγνησίου):** Τα διεγερτικά αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αγωγή παιδιών και εφήβων με ΔΕΠΥ (Arnsten, 2006). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η μεθυλφαινιδάτη (Ritalin), η δεξτροαμφεταμίνη (Dexedrine) και η πεμολίνη μαγνησίου (Cylert).
- 2. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, κλομιπραίνη):** Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δρουν ως μη ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης μονοαμινών (ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης), παρεμποδίζοντας τη λειτουργία των ειδικών μεταφορέων να απομακρύνουν τους νευροδιαβιβαστές από τη σύναψη, παρατείνοντας έτσι τη δράση τους (Χατζάκη, 2008).
- 3. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (φλουοξετίνη, παροξετίνη, φλουβοξαμίνη, σετραλίνη):** Οι SSRIs αυξάνουν την εξωκυτταρική συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη περιορίζοντας την επαναπορρόφηση του στο προσυναπτικό κύτταρο, με αποτέλεσμα την αύξηση της σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή, ώστε να μπορεί να προσληφθεί από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς.
- 4. Αντιψυχωτικά (χλωροπρομαζίνη, θιοριδαζίνη, αλοπεριδόλη, πιμοζίδη, ρισπεριδόνη):** Τα αντιψυχωσικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία συμπτωμάτων ψύχωσης, παραισθήσεων, παράνοιας, καθώς και στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της μείζονος κατάθλιψης και της διαταραχής του άγχους. Επίσης συνδράμουν στη σταθεροποίηση επεισοδίων μανίας σε άτομα με διπολική διαταραχή (Bartoli et al., 2022, Grande et al., 2016). Τα παλαιότερα αντιψυχωσικά συνηθίζεται να ονομάζονται τυπικά αντιψυχωσικά, ενώ τα πιο πρόσφατα ονομάζονται άτυπα αντιψυχωσικά. Τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν εξωπυραμδικές παρενέργειες, όψιμη δυσκινησία και είναι πιο πιθανό να βελτιώσουν τη γνωστική λειτουργία (Leucht et al., 2009).
- 5. Σταθεροποιητικά διάθεσης (λίθιο):** Οι σταθεροποιητές διάθεσης είναι ψυχιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών διάθεσης, όπως η διπολική διαταραχή και ο διπολικός τύπος της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής. Η συνεχής χρήση σταθεροποιητών διάθεσης μπορεί να εξαλείψει τις ακραίες εναλλαγές της διάθεσης, της κατάθλιψης και της μανίας, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των παιδιών και εφήβων (Gfesser, 2020).
- 6. Αντιεπιληπτικά για ψυχιατρική χρήση:** Σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών), τα αντισπασμωδικά χρησιμοποιούνται συχνά για τη σταθεροποίηση της διάθεσης και της συμπεριφοράς, συνήθως στο πλαίσιο της διπολικής διαταραχής ή άλλων διαταραχών που συνοδεύονται από επαναλαμβανόμενη επιθετικότητα, αυτοτραυματισμό ή σοβαρή διαταραχή της ιδιοσυγκρασίας. Τα αντισπασμωδικά χρησιμοποιούνται συχνά στην παιδιατρική διπολική διαταραχή (Wagner et al., 2002). Κανένα αντισπασμωδικό δεν φέρει επί του παρόντος ρυθμιστική έγκριση για

παιδιατρική χρήση στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής ή άλλων ψυχιατρικών ενδείξεων. Έτσι, χρησιμοποιούνται «off label». (Κωτσόπουλος, 2004).

Συνοψίζοντας το Πρώτο Μέρος καταλήγουμε ότι η εξασφάλιση της ασφάλειας της φαρμακοθεραπείας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης είναι ιδιαίτερα σημαντική στα παιδιά και στους εφήβους. Ανησυχία υπάρχει για το αν οι παράγοντες που δρουν στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα κατά τη διάρκεια της ταχείας ανάπτυξης, παρεμβαίνουν με τις φυσιολογικές διαδικασίες με αποτέλεσμα μακροχρόνιες, ανεπιθύμητες, μη αναστρέψιμες αλλαγές. Η πλειοψηφία των ψυχοτρόπων φαρμάκων δρουν δια μέσου των νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνη, σεροτονίνη, γλουταμινικό GABA και νορεπινεφρίνη), των οποίων οι υποδοχείς υφίστανται μεγάλες αλλαγές κατά τη διάρκεια της νευροανάπτυξης. Η επίδραση των προαναφερόμενων αναπτυξιακών αλλαγών στην ασφάλεια, αλλά και στην δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν έχει γίνει ακόμα επαρκώς κατανοητή. Εντούτοις, οι παρατηρούμενες παρενέργειες και οι διαφορές μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την αποτελεσματικότητα των αγωγών με ψυχοτρόπα.

Οι δραματικές αλλαγές που γίνονται σχεδόν σε κάθε περιοχή του εφηβικού εγκεφάλου δεν καθορίζονται μόνο γενετικά, αλλά και μέσω επιγενετικών διαδικασιών. Επομένως η χρήση φαρμάκων στην περίοδο αυτή μπορεί να μας προσφέρει δυνατότητες πρόληψης και παρέμβασης στην πορεία μιας ψυχιατρικής νόσου( π.χ. σχιζοφρένεια).

Σε κάθε περίπτωση, οι κίνδυνοι της φαρμακοθεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων μιας μη θεραπευόμενης νόσου. Μια βασική θεώρηση στην επιλογή μεταξύ των θεραπευτικών μεθόδων, είναι η ισχύς της τεκμηρίωσης που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας για τη συγκεκριμένη πάθηση και την ηλικία του ανηλίκου (Gray, 1997, Lorberg et al., 2019).

## ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

### 4. Η ΚΑΝΤΙΑΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΙΔΙΟΤΗΤΑ

Στο έργο του Καντ «*Τα θεμέλια της μεταφυσικής των ηθών*», στο οποίο διατυπώνονται ορισμένες από τις θεμελιώδεις έννοιες της ηθικής θεωρίας του, προτάσσεται ως βασικό χαρακτηριστικό της ανθρώπινης ιδιότητας η πραγμάτωση από την πλευρά του κατόχου της συγκεκριμένων στόχων, αναζητώντας και βρίσκοντας τα μέσα που θα καταστήσουν εφικτή την επίτευξή τους. Στην καντιανή ηθική θεωρία η χρήση της ανθρώπινης ιδιότητας μόνο ως μέσου επικρίνεται με σαφήνεια, ενώ αντιθέτως αναδύεται η καθοριστική σημασία της λειτουργίας της ως αυτοσκοπού. Συγκεκριμένα ο Καντ αναφέρει «*Ισχυρίζομαι λοιπόν ότι: ο άνθρωπος και γενικά κάθε έλλογο ον υπάρχει ως αυτοσκοπός, όχι απλά ως μέσο για την αυθαίρετη χρήση της τάδε ή της δεύτα θέλησης· ο άνθρωπος πρέπει να θεωρείται πάντα συνάμα σαν σκοπός σε όλες τις πράξεις του, είτε αυτές στρέφονται προς τον εαυτό του είτε προς άλλα έλλογα όντα.*» (Καντ, 1984: σελ. 80). Στην ουσία, ο Καντ ισχυρίζεται ότι όλα τα έλλογα όντα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, διαθέτουν μια εγγενή αξιοπρέπεια και αξία, που σημαίνει ότι δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται απλώς ως μέσο για έναν σκοπό, αλλά ως αυτοσκοπό. Με άλλα λόγια, οι άνθρωποι πρέπει να αντιμετωπίζονται με σεβασμό και αξιοπρέπεια, όχι απλώς ως εργαλείο ή όργανο για τους σκοπούς κάποιου άλλου.

Ο Καντ πιστεύει ότι τα άτομα έχουν καθήκον να αντιμετωπίζουν τους εαυτούς τους και τους άλλους ως αυτοσκοπό, όχι ως μέσο για έναν σκοπό. Αυτό το καθήκον προκύπτει από το γεγονός ότι οι άνθρωποι διαθέτουν ορθολογισμό και αυτονομία, που τους επιτρέπουν να κάνουν ηθικές επιλογές και να καθορίζουν τους σκοπούς τους. Ως εκ τούτου, τα άτομα πρέπει πάντα να εξετάζουν τον αντίκτυπο των πράξεων τους σε άλλα έλλογα όντα και να τα αντιμετωπίζουν με σεβασμό, ως αυτοσκοπό.

Ο Καντ αναφέρει ότι «*Όλα τα αντικείμενα των ροπών έχουν μόνο σχετική αξία· γιατί εάν δεν υπήρχαν ροπές και οι ανάγκες που στηρίζονται πάνω τους, τα αντικείμενά τους θα ήταν χωρίς αξία. Αλλά και οι ίδιες οι ροπές ως πηγές αναγκών όχι μόνο δεν έχουν απόλυτη αξία, ώστε να επιθυμούνται αυτές οι ίδιες, αλλά και πρέπει να είναι γενική επιθυμία κάθε έλλογου όντος η πλήρης απελευθέρωσή του απ' αυτές. Η αξία κάθε πράγματος το οποίο μπορεί να πετυχαίνεται με την πράξη μας, είναι πάντα σχετική [= κάτω από όρους].*» (Καντ, 1984: σελ. 80). Η δήλωση του Καντ εδώ τονίζει περαιτέρω την ανθρώπινη ιδιότητα της κατηγορικής προσταγής, αναδεικνύοντας τη σχετική και υπό όρους φύση της αξίας σε σχέση με τις ανθρώπινες ανάγκες και επιθυμίες. Σύμφωνα με τον Καντ, όλα τα αντικείμενα έχουν μόνο σχετική αξία, καθώς αντλούν την αξία τους από τις ανάγκες και τις επιθυμίες που έχουν οι άνθρωποι κάθε στιγμή. Ωστόσο, οι πηγές αυτών των αναγκών -οι ίδιες οι στιγμές- δεν είναι εγγενώς πολύτιμες, αλλά αντιθέτως είναι κάτι από το οποίο κάθε έλλογο ον επιθυμεί να απελευθερωθεί. Αυτό σημαίνει ότι οι ανθρώπινες ανάγκες και επιθυμίες, και τα αντικείμενα που τις εκπληρώνουν, όλα υπόκεινται στις σχετικές συνθήκες του χρόνου και των περιστάσεων. Σε αυτό το πλαίσιο, η κατηγορική προσταγή τονίζει τη σημασία της αναγνώρισης της εγγενούς αξιοπρέπειας και αξίας όλων των έλλογων όντων, ανεξάρτητα από τη σχετική αξία που δίνεται στις ανάγκες ή τις επιθυμίες τους σε κάθε δεδομένη στιγμή. Η προσταγή απαιτεί από τα άτομα να ενεργούν με τρόπο που να είναι καθολικός, πράγμα που σημαίνει ότι η ηθική αρχή πίσω από τις πράξεις τους θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε όλα τα έλλογα όντα, ανά πάσα στιγμή και σε όλες τις περιστάσεις. Έτσι, η ανθρώπινη ποιότητα της κατηγορικής επιταγής έγκειται στην αναγνώριση της εγγενούς αξίας όλων των λογικών όντων, ανεξάρτητα από τη σχετική αξία που δίνεται στις ανάγκες ή

τις επιθυμίες τους. Τονίζει το καθήκον των ατόμων να αντιμετωπίζουν τους εαυτούς τους και τους άλλους ως αυτοσκοπούς, αντί απλώς ως μέσα για έναν σκοπό, και να ενεργούν με τρόπο που σέβεται την εγγενή αξιοπρέπεια και αξία όλων των λογικών όντων, ανεξάρτητα από τις ιδιαίτερες ανάγκες ή επιθυμίες τους. σε κάθε δεδομένη στιγμή.

Το γεγονός ότι τα όντα υπάρχουν ανεξάρτητα από τη θέλησή μας, αλλά μάλλον από τη φύση, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τον προσδιορισμό της αξίας τους ως μέσου ή σκοπού. Ο Καντ υπογραμμίζει τη μοναδική φύση των έλλογων όντων, ή προσώπων, σε αντίθεση με τα μη λογικά όντα ή πράγματα, καθώς αναφέρει «*Τα όντα, των οποίων η ύπαρξη δεν εξαρτάται από τη θέλησή μας αλλά από τη φύση, εάν είναι άλογα όντα έχουν σχετική αξία ως μέσα, και γι' αυτό ονομάζονται πράγματα· αντίθετα τα έλλογα όντα ονομάζονται πρόσωπα: η φύση τους τα ξεχωρίζει ως αυτοσκοπούς, δηλαδή ως κάτι που δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο ως μέσο. Άρα ένα πρόσωπο περιορίζει την αυθαίρετη θέληση (και είναι αντικείμενο σεβασμού).*» (Καντ, 1984: σελ. 81). Στην ουσία, ο Καντ υποστηρίζει ότι τα άλογα όντα, δηλαδή τα όντα χωρίς λογική, έχουν μόνο σχετική αξία ως μέσο και έτσι ονομάζονται πράγματα. Από την άλλη πλευρά, τα λογικά όντα, ή πρόσωπα, ονομάζονται τέτοια επειδή η φύση τους τα διακρίνει ως αυτοσκοπούς. Αυτό σημαίνει ότι τα έλλογα όντα, σε αντίθεση με τα μη λογικά όντα, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά ως μέσο για έναν σκοπό, αλλά πρέπει να αντιμετωπίζονται με σεβασμό και αξιοπρέπεια ως αυτοσκοποί. Αυτή η διάκριση μεταξύ πραγμάτων και προσώπων έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη κατάσταση, καθώς υπογραμμίζει τη μοναδική αξία και αξιοπρέπεια των ανθρώπων ως λογικών και αυτόνομων πλασμάτων. Υπογραμμίζει το γεγονός ότι οι άνθρωποι διαθέτουν μια ιδιαίτερη θέση και αξία, η οποία δεν μπορεί να αναχθεί σε απλή εργαλειακή αξία ως μέσο για την εκπλήρωση των επιθυμιών ή των στόχων μας. Επιπλέον, η δήλωση του Καντ τονίζει επίσης τον ρόλο του ατόμου στον περιορισμό της αυθαίρετης βούλησης. Αυτό υποδηλώνει ότι η έννοια του ατόμου δεν είναι μόνο ηθική αρχή, αλλά και πολιτική, καθώς υπονοεί ότι το άτομο έχει τη δύναμη και την ευθύνη να ενεργεί ως έλεγχος της αυθαίρετης βούλησης των άλλων. Ως εκ τούτου, ο Καντ υπογραμμίζει τη θεμελιώδη σημασία του σεβασμού της εγγενούς αξιοπρέπειας και αξίας όλων των λογικών όντων, και του ρόλου του ατόμου στην υποστήριξη αυτής της αρχής. Υπογραμμίζει τη μοναδική φύση των ανθρώπινων όντων ως αυτόνομων και λογικών πλασμάτων και υπογραμμίζει το ηθικό και πολιτικό καθήκον των ατόμων να τους αντιμετωπίζουν ως αυτοσκοπούς και όχι ως απλά μέσα για έναν σκοπό.

Ο Καντ συνεχίζει λέγοντας «*Τα πρόσωπα δεν είναι λοιπόν απλώς υποκειμενικοί σκοποί, των οποίων η ύπαρξη ως αποτέλεσμα των πράξεών μας έχει μόνο για μας μίαν αξία· παρά είναι αντικειμενικοί σκοποί, είναι δηλαδή όντα των οποίων η ύπαρξη είναι αυτοσκοπός, και μάλιστα τέτοιου είδους, που δεν μπορεί να αντικατασταθεί από έναν άλλο σκοπό και να γίνει ένα απλό μέσο, γιατί χωρίς αυτόν δεν θα μπορούσε να βρεθεί ποτέ τίποτα που να κατέχει απόλυτη αξία. Αλλά εάν κάθε αξία ήταν σχετική [= κάτω από όρους] και συνεπώς τυχαία, δεν θα μπορούσε να βρεθεί για τη λογική ένα ανώτατο ηθικό αξίωμα.*» (Καντ, 1984: σελ. 81). Σύμφωνα με τον Καντ, η ύπαρξη των προσώπων ως αντικειμενικών σκοπών είναι τόσο θεμελιώδους σημασίας που δεν μπορεί να αντικατασταθεί από κανέναν άλλο σκοπό χωρίς να καταστεί αυτός ο σκοπός απλό μέσο για τον σκοπό. Με άλλα λόγια, η αξία των προσώπων δεν εξαρτάται από τίποτα άλλο, και χωρίς αυτή την εγγενή αξία, δεν θα μπορούσε να βρεθεί τίποτα με απόλυτη αξία. Αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη ιδιότητα, καθώς αναδεικνύει την εγγενή αξία και αξιοπρέπεια όλων των λογικών όντων, η οποία δεν μπορεί να αναχθεί σε απλή εργαλειακή αξία ως μέσο για την εκπλήρωση των επιθυμιών ή των στόχων μας. Επιπλέον, ο Καντ υπογραμμίζει τη σημασία της αναγνώρισης της αντικειμενικής αξίας των προσώπων ως αυτοσκοπών, γεγονός που απαιτεί από εμάς να σεβόμαστε την αυτονομία και την αξιοπρέπειά τους ως λογικά όντα. Η

ανθρώπινη ιδιότητα της κατηγορικής προσταγής, επομένως, έγκειται στην αναγνώριση της εγγενούς αξίας και αξιοπρέπειας όλων των λογικών όντων, και στο καθήκον των ατόμων να τα αντιμετωπίζουν με σεβασμό και αξιοπρέπεια, και όχι απλώς ως μέσα για έναν σκοπό. Τονίζει τη σημασία της αναγνώρισης της αντικειμενικής αξίας των προσώπων ως αυτοσκοπών, γεγονός που απαιτεί από εμάς να σεβόμαστε την αυτονομία και την αξιοπρέπειά τους ως λογικά όντα. Αυτή είναι η βάση για την ηθική επιταγή να αντιμετωπίζουμε τα άτομα με σεβασμό, να προστατεύουμε την αυτονομία τους και να αποφεύγουμε να τα χρησιμοποιούμε απλώς ως μέσα για έναν σκοπό. Χωρίς αυτήν την αναγνώριση της αντικειμενικής αξίας, δεν μπορεί να υπάρξει υπέρτατο ηθικό αξίωμα για τη λογική.

Για τον Καντ, το υπέρτατο πρακτικό αξίωμα και η κατηγορική προσταγή σχετικά με την ανθρώπινη βούληση πρέπει να προκύψει από την αναπαράσταση αυτού που είναι απαραίτητος σκοπός για κάθε λογικό ον. Αυτός ο απαραίτητος σκοπός είναι η ίδια η λογική φύση, η οποία υπάρχει ως αυτοσκοπός και αποτελεί ένα αντικειμενικό αξίωμα της βούλησης που μπορεί να χρησιμεύσει ως καθολικός πρακτικός νόμος. Επομένως, η ανθρώπινη ιδιότητα της κατηγορικής προσταγής έγκειται στην αναγνώριση της εγγενούς αξίας και αξιοπρέπειας όλων των λογικών όντων, η οποία προκύπτει από την κατοχή της λογικής φύσης τους. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει:

*«Αν λοιπόν πρέπει να υπάρχει ένα ανώτατο πρακτικό αξίωμα και μια κατηγορική προστακτική σχετικά με την ανθρώπινη θέληση, αυτή η προστακτική πρέπει να προκύπτει από την παράσταση του τί είναι ένας αναγκαίος σκοπός για κάθε έλλογο ον, γιατί αυτός είναι αυτοσκοπός, αποτελεί ένα αντικειμενικό αξίωμα της θέλησης και συνεπώς μπορεί να χρησιμεύσει ως καθολικός πρακτικός νόμος. Το θεμέλιο αυτού του αξιώματος είναι: η έλλογη φύση υπάρχει ως αυτοσκοπός.»* (Καντ, 1984: σελ. 81).

Ο Καντ τονίζει ότι ο άνθρωπος αναγκαστικά αντιλαμβάνεται την ύπαρξή του ως μια τέτοια λογική φύση, και αυτό είναι ένα υποκειμενικό αξίωμα των ανθρώπινων πράξεων. Ωστόσο, κάθε άλλο λογικό ον αντιλαμβάνεται επίσης την ύπαρξή του με βάση το ίδιο λογικό θεμέλιο, καθιστώντας το ένα αντικειμενικό αξίωμα και υπέρτατο πρακτικό θεμέλιο από το οποίο πρέπει να μπορούν να πηγάζουν όλοι οι νόμοι της βούλησης. Αυτό υπογραμμίζει την καθολικότητα της κατηγορικής προσταγής, η οποία ισχύει εξίσου για όλα τα έλλογα όντα. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει *«Ο άνθρωπος αντιλαμβάνεται αναγκαστικά την ύπαρξή του ως τέτοια έλλογη φύση, άρα αυτό είναι ένα υποκειμενικό αξίωμα των ανθρώπινων πράξεων. Αλλά και κάθε άλλο έλλογο ον θεωρεί την ύπαρξή του κατά τον ίδιο τρόπο εξαιτίας του ίδιου ορθολογικού θεμέλιου που ισχύει και για μένα. το αξίωμα είναι λοιπόν συνάμα αντικειμενικό αξίωμα, ανώτατο πρακτικό θεμέλιο, από το οποίο πρέπει να μπορούν να πηγάζουν όλοι οι νόμοι της θέλησης.»*(Καντ, 1984: σελ. 81).

Ο Καντ διατυπώνει την πρακτική επιταγή ως το καθήκον να ενεργείς έτσι ώστε να χρησιμοποιείς την ανθρωπότητα, τόσο στο δικό σου πρόσωπο όσο και στο πρόσωπο κάθε άλλου ανθρώπου, πάντα ταυτόχρονα ως σκοπός και ποτέ μόνο ως μέσο που σημαίνει ότι τα άτομα έχουν καθήκον να αντιμετωπίζουν τον εαυτό τους και τους άλλους με σεβασμό και αξιοπρέπεια, αναγνωρίζοντας την εγγενή τους αξία και ποτέ δεν τα χρησιμοποιούν απλώς ως εργαλεία για τους δικούς τους σκοπούς. Αυτή είναι η ουσία της ανθρώπινης ποιότητας της κατηγορικής επιταγής, η οποία απαιτεί από τα άτομα να αντιμετωπίζουν τα λογικά όντα ως αυτοσκοπούς, παρά ως απλώς ως μέσα για έναν σκοπό. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει *«Άρα η πρακτική προστακτική θα διατυπωθεί ως εξής: «Πράττε έτσι ώστε να χρησιμοποιείς την ανθρωπότητα, τόσο στο πρόσωπό σου όσο και στο πρόσωπο κάθε άλλου ανθρώπου, πάντα ταυτόχρονα ως σκοπό και ποτέ μόνο ως μέσο.»* (Καντ, 1984: σελ. 80-81).

Συνοψίζοντας, ο Καντ υπογραμμίζει τη θεμελιώδη σημασία της αναγνώρισης της εγγενούς αξίας και αξιοπρέπειας όλων των λογικών όντων, η οποία προκύπτει από την κατοχή της λογικής φύσης τους. Η κατηγορική προσταγή είναι μια καθολική ηθική αρχή που ισχύει εξίσου για όλα τα λογικά όντα και απαιτεί από τα άτομα να συμπεριφέρονται στον εαυτό τους και στους άλλους με σεβασμό και αξιοπρέπεια, χωρίς να τους χρησιμοποιούν απλώς ως μέσο για έναν σκοπό.

Η ανθρώπινη ιδιότητα στην καντιανή θεωρία είναι αυτοσκοπός, χαρακτηρίζεται δηλαδή από αξία αντικειμενικού χαρακτήρα, χωρίς να υπόκειται σε υποκειμενικές προσεγγίσεις. Συνάγεται, επομένως το συμπέρασμα πως η υποκειμενικότητα ενός στόχου στερεί την καθολική του αξία, καθώς άλλα έλλογα όντα ενδέχεται να μην συμμερίζονται την αξία της υλοποίησης του εκάστοτε στόχου (Παπαδάκη, 2017, σελ. 24). Η αντικειμενικότητα του σκοπού ξεπερνά τις προσωπικές επιλογές, τις επιθυμίες και τα ιδιοτελή συμφέροντα του ατόμου. Έτσι, το άτομο υπακούει στην έλλογη φύση του και όχι σε κατώτερα ένστικτα που σχετίζονται με τις παρορμήσεις και τις επιθυμίες του. Ο Λόγος υπαγορεύει την ιεράρχηση των πραγμάτων σε σημαντικά ή μη, στην ανάδειξη ενός στόχου ως άξιου επίτευξης ή μη, ως αυτοσκοπός και όχι ως ένα μέσο που θα συνεισφέρει στην ικανοποίηση των ενστίκτων (ό.π., σελ. 24).

Στην εννοιολογική προσέγγιση της ανθρώπινης ιδιότητας του Καντ εμφανίζεται η αναφορά σε αυτή ως αντικειμένου σεβασμού (Kant, 2002, σελ. 81). Μέσω της διατύπωσης της ανθρώπινης ιδιότητας του Καντ υπογραμμίζεται η ουσιαστική αξία ενός υπαρκτού αντικειμένου, στην οποία θα πρέπει εμπράκτως να αποδίδεται ο δέοντας σεβασμός, ο οποίος χάνεται στις περιπτώσεις που αυτή χρησιμοποιείται ως μέσο και όχι ως αυτοσκοπός. Επιπροσθέτως, σημαντική στην καντιανή διατύπωση της ανθρώπινης ιδιότητας είναι και η προβολή του αναλλοίωτου χαρακτήρα της, υπό την έννοια πως δεν δύναται να υπάρξει οποιαδήποτε μεταβολή της αξίας της ανθρώπινης ιδιότητας. Ο Καντ θα ονομάσει ενδογενή αξία ή αξιοπρέπεια αυτή την αναντικατάστατη φύση της ανθρώπινης ιδιότητας (ό.π., σελ. 85). Η αναλλοίωτη και αδιαπραγμάτευτη αξία του ατόμου αποτελεί τη βάση της αξιοπρέπειας και της υποχρέωσης σεβασμού της αυτονομίας του ατόμου.

#### **4.1. Η διατύπωση του Καντ για την Κατηγορηματική Προσταγή**

Θεμελιώδης είναι για την ηθική του Καντ ο ρόλος του ορθού Λόγου και της ελευθερίας, έννοιες που καταλήγουν στην ίδια την ύπαρξη του ανθρώπου ως όντος πεπερασμένου και έλλογου. Προτάσσοντας την αυτονομία ως το θεμέλιο της ανθρώπινης αξιοπρέπειας, ο Καντ αναφέρεται στην ελευθερία των όντων να πράττουν χωρίς να νιώθουν την ανάγκη να υποτάσσονται σε ξένα αίτια, παρά να «υπακούν σε μια αιτιότητα που υπόκειται σε αμετάβλητους αλλά ειδικούς νόμους» (Kant, 1984, σελ. 106). Η ηθική υπάρχει λόγω της ύπαρξης του θεμελιώδους σημασίας στόχου της αυτόνομης ύπαρξης. Έτσι, ο ιερός χαρακτήρας της αξιοπρέπειας και η συνακόλουθη συνεπαγωγή της με την «ορθολογική αρμοδιότητα, αυτοδιάθεση και την ευθύνη» (ό.π. σελ. 91) διατρέχει τη φιλοσοφική σκέψη του Καντ.

Η κατηγορηματική προσταγή είναι η αρχή που δίνει στο άτομο την εντολή να ενεργεί με τρόπο που η ενέργειά του θα μπορέσει να αποτελέσει καθολικό νόμο (Kant, 1984, § 76, σ. 88). Ο Καντ παρουσιάζει διάφορες διατυπώσεις της κατηγορηματικής προσταγής, αλλά η πιο δημοφιλής είναι η εξής:

*«Πράττε μόνο έτσι ώστε η θέληση σου μέσω του γνώμονα της, να θεωρεί τον εαυτό της ταυτόχρονα ως καθολικό νομοθέτη».*



Αυτή η διατύπωση απαιτεί από τα άτομα να ενεργούν μόνο με τρόπους που θα ήθελαν όλοι οι άλλοι να ενεργούν. Με άλλα λόγια, τα άτομα πρέπει να πράττουν με τέτοιο τρόπο που να μπορούν να γίνουν οι ενέργειές τους καθολικά αποδεκτές, όπως συμβαίνει και με την αποδοχή ενός νόμου.

Η διαμόρφωση του Καντ για την κατηγορηματική προσταγή είναι μια καθολική αρχή που καθοδηγεί την ηθική λήψη αποφάσεων και τη δράση. Σύμφωνα με τον Καντ, οι ηθικές αρχές πρέπει να βασίζονται στη λογική και όχι στις συνέπειες των ενεργειών. Αυτή η διατύπωση βασίζεται στην ιδέα ότι οι ηθικές αρχές πρέπει να ισχύουν καθολικά, πράγμα που σημαίνει ότι πρέπει να ισχύουν για όλα τα άτομα σε όλες τις περιστάσεις. Για παράδειγμα, εάν το ψέμα είναι ηθικά λάθος, τότε πρέπει να είναι λάθος για όλους, ανεξάρτητα από τις προσωπικές τους πεποιθήσεις ή επιθυμίες. Οι συνέπειες μιας δράσης μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση, αλλά η ηθική αρχή πίσω από τη δράση πρέπει να παραμείνει σταθερή.

Η διαμόρφωση του Καντ για την κατηγορηματική προσταγή συχνά παρεξηγείται κατά κανόνα, ο οποίος απαιτεί από τα άτομα να ενεργούν με κάποιο τρόπο. Ωστόσο, η διατύπωση του Καντ δεν είναι συντακτική αλλά μάλλον προβληματική. Δηλαδή, επισημαίνεται τι πρέπει να γίνει, παρά αυτό που πρέπει να γίνει. Ο Καντ τονίζει ότι η πρακτική αναγκαιότητα της δράσης σύμφωνα με το ηθικό αξίωμα της κατηγορικής προσταγής δεν βασίζεται σε υποκειμενικά συναισθήματα, παρορμήσεις ή επιθυμίες, αλλά στη σχέση των λογικών όντων μεταξύ τους. Αυτό σημαίνει ότι το καθήκον να ενεργούμε σύμφωνα με την κατηγορική επιταγή προκύπτει από την εγγενή φύση των λογικών όντων ως αυτοσκοπών, παρά από οποιαδήποτε εξωτερική πηγή. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει: *«Η πρακτική αναγκαιότητα του να πράττουμε σύμφωνα με αυτό το αξίωμα, δηλαδή το καθήκον, δεν στηρίζεται διόλου επάνω σε αισθήματα, σε ορμές και σε ροπές, αλλά μόνο επάνω στη σχέση των έλλογων όντων μεταξύ τους· σ' αυτή τη σχέση η θέληση κάθε έλλογου όντος πρέπει να θεωρείται πάντα ταυτόχρονα ως νομοθέτης, γιατί αλλιώς τα έλλογα όντα δεν θα μπορούσαν να νοηθούν ως αυτοσκοπός»*. (Καντ, 1984: σελ. 88). Ο Καντ ισχυρίζεται ότι στη σχέση μεταξύ των λογικών όντων, η βούληση κάθε ατόμου πρέπει να θεωρείται πάντα ως νομοθέτης, πράγμα που σημαίνει ότι τα άτομα πρέπει να σέβονται την αυτονομία και την αξιοπρέπεια των άλλων ως λογικών όντων. Αυτή η αναγνώριση της εγγενούς αξίας και αξιοπρέπειας όλων των λογικών όντων είναι η βάση της ανθρωπίνης ποιότητας της κατηγορικής προσταγής, η οποία απαιτεί από τα άτομα να αντιμετωπίζουν τους άλλους ως αυτοσκοπούς και όχι απλώς ως μέσα για έναν σκοπό. Επιπλέον, ο Καντ προτείνει ότι εάν τα άτομα αποτυγχάνουν να αναγνωρίσουν την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια των λογικών όντων, δεν μπορούν να γίνουν κατανοητά ως αυτοσκοποί. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της αναγνώρισης της αντικειμενικής αξίας των προσώπων, η οποία είναι απαραίτητη για την καθολική εφαρμογή της ηθικής αρχής πίσω από την κατηγορική επιταγή. Έτσι, η ανθρωπίνη ποιότητα της κατηγορικής επιταγής έγκειται στην αναγνώριση της εγγενούς αξίας και αξιοπρέπειας όλων των λογικών όντων, και στο καθήκον των ατόμων να τα αντιμετωπίζουν με σεβασμό και αξιοπρέπεια, και όχι απλώς ως μέσα για έναν σκοπό. Η ηθική επιταγή να ενεργούμε σύμφωνα με την κατηγορική επιταγή βασίζεται στην αναγνώριση της λογικής φύσης των όντων ως αυτοσκοπών, παρά σε οποιαδήποτε υποκειμενικά συναισθήματα ή επιθυμίες.

Για να εφαρμόσουν την κατηγορηματική προσταγή, τα άτομα πρέπει να διατυπώσουν ένα μέγιστο ή μια αρχή δράσης, ώστε να μπορεί αυτό να αποτελέσει καθολικό νόμο. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα πρέπει να φανταστούν έναν κόσμο στον οποίο όλοι ενεργούν σύμφωνα με το μέγιστό τους και αναρωτιούνται αν θα ήθελαν να ζήσουν σε

αυτόν τον κόσμο. Εάν η απάντηση είναι ναι, τότε το μέγιστο είναι ηθικά επιτρεπτό. Εάν η απάντηση είναι όχι, τότε το μέγιστο είναι ηθικά ανεπιθύμητο.

Συμπερασματικά, η διαμόρφωση του Καντ για την κατηγορηματική προσταγή είναι μια καθολική αρχή που καθοδηγεί την ηθική λήψη αποφάσεων και τη δράση. Επισημαίνεται ότι δεν επιτρέπεται κανείς να ενεργήσει με τρόπο που να έρχεται σε αντίθεση με την αρχή της καθολικότητας και ότι πρέπει να διατυπωθεί ένα μέγιστο που μπορεί να οδηγήσει σε καθολικό νόμο. Αυτή η διατύπωση βασίζεται στην ιδέα ότι οι ηθικές αρχές πρέπει να ισχύουν καθολικά, πράγμα που σημαίνει ότι πρέπει να ισχύουν για όλα τα άτομα σε όλες τις περιστάσεις.

#### **4.2. Η έννοια της ανθρώπινης ιδιότητας σύμφωνα με τον Καντ**

Στην καντιανή φιλοσοφία, τα ανθρώπινα όντα έχουν εγγενή αξία και αξιοπρέπεια που πρέπει να γίνονται σεβαστά. Αυτή η αξία βασίζεται στο γεγονός ότι τα ανθρώπινα όντα έχουν ορθολογική σκέψη και ελεύθερη βούληση. Επιπλέον, υποστηρίζει ότι οι άνθρωποι είναι ηθικοί παράγοντες που έχουν την ικανότητα να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο. Ο ηθικός νόμος βασίζεται σε λογική και εντοπίζει τα άτομα που ενεργούν σύμφωνα με την κατηγορηματική προσταγή. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα πρέπει να ενεργούν με τρόπους που σέβονται την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια άλλων ανθρώπων.

Η ηθική θεωρία του Καντ βασίζεται στην έννοια της ανθρώπινης φύσης, η οποία βασίζεται στην ιδέα ότι τα ανθρώπινα όντα διαθέτουν μια μοναδική ικανότητα για ορθολογική σκέψη και ελεύθερη βούληση. Αυτή η ικανότητα επιτρέπει στους ανθρώπους να θέτουν και να επιδιώκουν στόχους με ορθολογικό τρόπο και είναι αυτό που τους ξεχωρίζει από άλλα ζώα. Σύμφωνα με τον Καντ, η κατηγορηματική προσταγή βασίζεται στη φύση των ορθολογικών όντων και δίνει εντολή στα άτομα να ενεργούν με τρόπο που να είναι σύμφωνος με την ορθολογική τους φύση (Παγωνδιώτης, 2013, σελ. 99).

Η κατηγορηματική προσταγή είναι μια καθολική αρχή που καθοδηγεί την ηθική λήψη αποφάσεων και τη δράση. Η κατηγορηματική επιτακτική εντολή των ατόμων τους ωθεί να ενεργούν με τρόπο που θα μπορούσε να γίνει καθολικός νόμος. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα πρέπει να ενεργούν με τρόπο που να συμφωνεί με την ορθολογική τους φύση σεβόμενα την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια άλλων ορθολογικών όντων

Ο Καντ υποστηρίζει ότι τα ορθολογικά όντα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως άκρα από μόνα τους και όχι μόνο ως μέσα για ένα τέλος. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα δεν πρέπει να χρησιμοποιούν άλλα λογικά όντα απλώς ως μέσο για την επίτευξη των δικών τους στόχων, αλλά πρέπει να σέβονται την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια τους ως ορθολογικά όντα. Αυτή η έννοια της αντιμετώπισης των ορθολογικών όντων ως τελειων από μόνα τους είναι αυτό που εγείρει το καθήκον να σέβονται τα δικαιώματα και την αυτονομία των άλλων.

Για παράδειγμα, εάν ένα άτομο σκέφτεται να πει ψέματα για να πάρει μια δουλειά, πρέπει να διατυπώσει ένα μέγιστο όπως «είναι επιτρεπτό να πει κανείς ψέματα για να πάρει δουλειά». Πρέπει στη συνέχεια να αναρωτηθούν αν θα ήθελαν να ζήσουν σε έναν κόσμο στον οποίο όλοι ενήργησαν σύμφωνα με αυτό το μέγιστο. Εάν η απάντηση είναι όχι, τότε το μέγιστο είναι ηθικά ανεπιθύμητο και το άτομο δεν πρέπει να πει ψέματα για να πάρει τη δουλειά (Παγωνδιώτης, 2013, σελ. 101).

Η κατηγορηματική επιτακτική εντολή των ατόμων τους ωθεί να ενεργούν με τρόπο που είναι σύμφωνος με την ορθολογική τους φύση επιδεικνύοντας σεβασμό προς την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια άλλων ορθολογικών όντων. Για να εφαρμόσουν την κατηγορηματική προσταγή, τα άτομα πρέπει να διατυπώσουν ένα μέγιστο που μπορεί να επεκταθεί σε καθολικό νόμο ενώ πρέπει να αναρωτηθούν αν θα ήθελαν να ζήσουν σε έναν κόσμο στον οποίο όλοι ενήργησαν σύμφωνα με αυτό το μέγιστο.

Σύμφωνα με τον Καντ, τα ανθρώπινα όντα έχουν την ικανότητα για ελεύθερη βούληση και ηθική συλλογιστική, η οποία τους επιτρέπει να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο. Η ελεύθερη βούληση επιτρέπει στα άτομα να επιλέξουν τις ενέργειές τους και να επιδιώκουν τους στόχους τους με ορθολογικό τρόπο, ενώ η ηθική συλλογιστική επιτρέπει στα άτομα να αιτιολογούν τις ηθικές αρχές και να τις εφαρμόζουν στις δικές τους ενέργειες. Μαζί, αυτές οι ικανότητες καθιστούν τους ανθρώπους ηθικούς παράγοντες που είναι σε θέση να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο:

*«Το έλλογο ον πρέπει να θεωρεί τον εαυτό του πάντα νομοθέτη μέσα σε ένα κράτος των σκοπών που είναι μπορετό χάρη στην ελευθερία της θέλησης, είτε το έλλογο ον έχει σ' αυτό το κράτος τη θέση του μέλους είτε του αρχηγού. Αλλά τη θέση του αρχηγού δεν μπορεί να καταλάβει μόνο με τον υποκειμενικό γνώμονα της θέλησής του, παρά μόνο όταν το έλλογο ον είναι εντελώς ανεξάρτητο, χωρίς ανάγκες και περιορισμούς, με ηθική δύναμη σύμμετρη προς τη θέλησή του.»* (Καντ, 1984, § 76, σ. 88).

Για τον Καντ, η έννοια της ανθρώπινης φύσης επικεντρώνεται στην ιδέα ότι τα λογικά όντα πρέπει πάντα να θεωρούν τους εαυτούς τους ως νομοθέτη μέσα σε μια κατάσταση σκοπών, η οποία καθίσταται δυνατή από την ελευθερία της βούλησης. Αυτό ισχύει τόσο για τους ηγέτες όσο και για τα μέλη σε αυτήν την κατάσταση σκοπών. Ωστόσο, ένα λογικό ον μπορεί να κατανοήσει πλήρως τη θέση ενός ηγέτη μόνο εάν είναι εντελώς ανεξάρτητο, χωρίς ανάγκες και περιορισμούς και διαθέτει ηθική δύναμη ανάλογη με τη θέλησή του. Αυτό τονίζει τη σημασία της ορθολογικής φύσης των ανθρώπων, καθώς τους επιτρέπει να αναγνωρίζουν τη θέση τους ως νομοθέτες και να ενεργούν ανάλογα.

Ο Καντ υποστηρίζει ότι η ηθική βρίσκεται στη σχέση κάθε πράξης με τη νομοθεσία, η οποία καθιστά δυνατή μια κατάσταση σκοπών. Αυτή η νομοθεσία πρέπει να υπάρχει μέσα σε κάθε λογικό ον και πρέπει να μπορεί να πηγάζει από τη θέλησή τους. Το αξίωμα της βούλησης, επομένως, είναι να μην ενεργεί ποτέ σύμφωνα με οποιαδήποτε αρχή που δεν μπορεί να γίνει καθολικός ηθικός νόμος, και να ενεργεί με τέτοιο τρόπο ώστε η βούληση, μέσω της αρχής της, να μπορεί να θεωρεί τον εαυτό της καθολικό νομοθέτη. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της ορθολογικής φύσης των ανθρώπινων όντων για τη θέσπιση καθολικών ηθικών νόμων, οι οποίοι ισχύουν για όλα τα λογικά όντα. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει *«Η ηθικότητα έγκειται λοιπόν στη σχέση κάθε πράξης προς τη νομοθεσία, μέσω της οποίας είναι μπορετό ένα κράτος των σκοπών. Αλλά αυτή η νομοθεσία πρέπει να υπάρχει μέσα σε κάθε έλλογο ον και να μπορεί να πηγάζει από τη θέλησή του το αξίωμα της θέλησής του είναι λοιπόν το εξής: να μην πράττει ποτέ σύμφωνα με άλλο γνώμονα, παρά μόνο με το γνώμονα που μπορεί να γίνει καθολικός ηθικός νόμος, άρα να πράττει μόνο έτσι, ώστε η θέλησή του μέσω του γνώμονά της να μπορεί να θεωρεί τον εαυτό της ταυτόχρονα ως καθολικό νομοθέτη.»* (Καντ, 1984, § 76, σ. 88).

Ο Καντ εξηγεί ότι η αναγκαιότητα της δράσης σύμφωνα με το αντικειμενικό αξίωμα των λογικών όντων ως καθολικών νομοθετών ονομάζεται πρακτική υποχρέωση ή καθήκον. Αυτό υπογραμμίζει το γεγονός ότι η ανθρώπινη φύση συνεπάγεται την αναγνώριση του αντικειμενικού αξιώματος των λογικών όντων ως καθολικών νομοθετών και τη δράση

σύμφωνα με αυτό, ακόμη και όταν υποκειμενικές εκτιμήσεις δεν συμφωνούν απαραίτητα με αυτό. Αυτή είναι η βάση για την ανθρώπινη ποιότητα της κατηγορικής επιταγής, η οποία απαιτεί από τα άτομα να αναγνωρίζουν την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια όλων των λογικών όντων και να ενεργούν σύμφωνα με τους παγκόσμιους ηθικούς νόμους. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει «Εάν τώρα οι υποκειμενικοί γνώμονες δεν συμφωνούν κατ' ανάγκην ήδη από τη φύση τους με αυτό το αντικειμενικό αξίωμα των έλλογων όντων ως καθολικών νομοθετών, η αναγκαιότητα του να πράττουμε σύμφωνα με εκείνο το αξίωμα ονομάζεται πρακτική υποχρέωση, δηλαδή καθήκον» (Καντ, 1984, § 76, σ. 88).

Επιπλέον, ο Καντ υποστηρίζει ότι η εγγενής αξία και η αξιοπρέπεια των ανθρώπων δεν εξαρτάται από εξωτερικούς παράγοντες, όπως η κοινωνική κατάσταση ή τα επιτεύγματα. Αντίθετα, όλα τα λογικά όντα έχουν εγγενή αξία και αξιοπρέπεια λόγω της ορθολογικής τους φύσης.

Η ηθική θεωρία του Καντ βασίζεται στην ιδέα ότι οι άνθρωποι έχουν θεμελιώδη αξία και αξιοπρέπεια που πρέπει να γίνονται σεβαστά. Η κατηγορηματική προσταγή είναι μια κεντρική ιδέα στην ηθική φιλοσοφία του Καντ, η οποία καθοδηγεί την ηθική λήψη αποφάσεων και τη δράση. Η έννοια της ανθρώπινης φύσης είναι επίσης κρίσιμη για την ηθική θεωρία του Καντ.

## 5. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΝΟΜΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΝΤ

Στο έργο του Καντ «Τα θεμέλια της μεταφυσικής των ηθών» προτάσσεται η σημασία της αυτονομίας ως αποκλειστικού αξιώματος της ηθικότητας, η οποία νοηματοδοτείται μέσω της εδραίωσής της στον καθαρό Λόγο. Αυτή η *a priori* θεμελίωση στις έννοιες της καθαρής λογικής, μέσω της οποίας αποκτάται συνείδηση της ηθικότητας, και η συνακόλουθη απομάκρυνση από στοιχεία που σχετίζονται με εμπειρικές παρατηρήσεις, χαρακτηριστικά της ανθρώπινης φύσης ή εξωγενείς παράγοντες, καθορίζουν τόσο τις υποχρεώσεις όσο και τα καθήκοντα του ανθρώπου:

«...αυτό που θεμελιώνει τις υποχρεώσεις δεν πρέπει να αναζητηθεί μέσα στη φύση των ανθρώπων ή στα εξωτερικά περιστατικά, αλλά μόνο *a priori* μέσα σε έννοιες της καθαρής λογικής». (Καντ, 1984, § VIII, σελ. 26).

Ο Καντ υποστηρίζει πως δεν είναι ούτε οι στόχοι ούτε τα τελικά αποτελέσματα μιας πράξης αυτά που καθορίζουν την ηθική της αξία, παρά ο βαθμός που αυτή ανταποκρίνεται στη θέληση του υποκειμένου, δηλαδή στον τρόπο που διαμορφώνεται η βούλησή του (ό.π., § 13, σελ. 42). Έτσι, η αγαθή θέληση προκρίνεται ως η μοναδική έννοια που προσεγγίζει το απόλυτο καλό (ό.π., § 1, σελ. 33). Η λογική αποτελεί το όχημα μέσω του οποίου η ηθική προσφέρει στο έλλογον ον τη δυνατότητα να επηρεάζει τη βούλησή του κατά επιλογή, επιλέγοντας τις περιπτώσεις κατά τις οποίες θα εφαρμόσει τους *a priori* νόμους της ηθικής. Ανταποκρινόμενη σε αυτή τη λογική και οι πρακτικοί νόμοι δεν προέρχονται από τις ιδιομορφίες που εντοπίζονται στην ανθρώπινη φύση (ό.π., § 90, σελ. 100).

Σύμφωνα με τον Καντ η αυτονομία είναι «η ιδιότητα της θέλησης να είναι η ίδια νόμος για τον εαυτό της (ανεξάρτητα από όλα τα χαρακτηριστικά των αντικειμένων της). Το αξίωμα της αυτονομίας είναι λοιπόν το εξής: « να μην εκλέγω άλλους γνώμονες, από εκείνους οι οποίοι μπορούν ταυτόχρονα να ισχύσουν μέσα στη θέλησή μου ως καθολικός νόμος» (Καντ, 1984, §86, σελ. 97). Υπό αυτό το πρίσμα, η θέληση των ανθρώπων –ως έμβιων όντων- καθίσταται ελεύθερη. Σημαντική προβάλλεται η σημασία του σεβασμού της αυτονομίας των υπόλοιπων ανθρώπων, έτσι ώστε να συμβάλλουμε με τη στάση μας στην

επίτευξη των προσδοκώμενων στόχων από την πλευρά τους, λαμβάνοντας τέτοιες αποφάσεις που οποιοσδήποτε από τους υπόλοιπους δεν θα μπορούσε παρά να συμφωνήσει μαζί μας (Tsirorema, 2015, σελ. 82).

Η αυτονομία προτάσσεται στην καντιανή θεωρία της ηθικής ως το μοναδικό αξίωμα της ηθικότητας, καθώς παρέχει στο άτομο το προνόμιο να «νομοθετεί καθολικά, και έτσι να καθίσταται ικανό να γίνεται μέλος σε ένα ενδεχόμενο κράτος των σκοπών» ή όπως υπογραμμίζεται μέσω της αναφοράς στο άτομο ως «ον ελεύθερο από τους φυσικούς νόμους [...] γιατί το έλλογο ον δεν έχει καμία άλλη αξία, από αυτήν που του δίνει ο ηθικός νόμος (Καντ, 1984, § 79, σελ. 90). Η έννοια της ελευθερίας αποτελεί βασική προϋπόθεση για την απόκτηση της ιδιότητας της θέλησης από τα έλλογα όντα. Συγκεκριμένα, ο Καντ αναφέρει ότι *«Η ελευθερία πρέπει να προϋποτεθεί ως ιδιότητα της θέλησης όλων των έλλογων όντων.»* (όπ., σελ. 108). Η έννοια της αυτονομίας βασίζεται στην προϋπόθεση της ελευθερίας ως ιδιότητας της βούλησης όλων των λογικών όντων. Η αυτονομία, λοιπόν, είναι η ικανότητα να αυτοκυβερνάται σύμφωνα με τη δική του βούληση, η οποία είναι δυνατή μόνο εάν η ελευθερία είναι θεμελιώδης ιδιότητα της λογικής βούλησης. Αυτό συνεπάγεται ότι όλα τα έλλογα όντα διαθέτουν αυτονομία ως απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθολογικότητά τους.

Ο Καντ τονίζει ότι δεν αρκεί να θεωρούμε την ελευθερία ως ιδιότητα της δικής μας θέλησης, αν δεν τη θεωρούμε και ως ιδιοκτησία όλων των λογικών όντων. Αυτό υπογραμμίζει την καθολική εφαρμογή της έννοιας της αυτονομίας, η οποία δεν περιορίζεται στην ατομική βούληση, αλλά αποτελεί ιδιότητα της λογικής βούλησης αυτή καθαυτή. Συγκεκριμένα, αναφέρει ότι *«Δεν αρκεί να θεωρήσουμε την ελευθερία για έναν κάποιο λόγο ως ιδιότητα της θέλησής μας, εάν δεν έχουμε ένα βάσιμο λόγο για να θεωρήσουμε την ελευθερία και ως ιδιότητα όλων των έλλογων όντων.»* (όπ., σελ. 108).

Ο Καντ υποστηρίζει ότι η ηθική ισχύει ως νόμος μόνο για εμάς ως λογικά όντα, και επομένως πρέπει να ισχύει και για όλα τα άλλα λογικά όντα. Εφόσον η ηθική προκύπτει μόνο από την ποιότητα της ελευθερίας, πρέπει επίσης να αποδειχθεί ότι η ελευθερία είναι μια ποιότητα της βούλησης όλων των λογικών όντων. Αυτό απαιτεί απόδειξη ότι η ελευθερία ανήκει στη δραστηριότητα όλων των λογικών και προικισμένων από τη θέληση όντων, η οποία μπορεί να γίνει μόνο a priori, και όχι εμπειρικά από υποτιθέμενη γνώση της ανθρώπινης φύσης. Συγκεκριμένα αναφέρει *«Μια και η ηθικότητα ισχύει ως νόμος για εμάς μόνο ως έλλογα όντα, πρέπει να ισχύει και για όλα τα άλλα έλλογα όντα μια και η ηθικότητα πρέπει να πηγάζει μόνο από την ιδιότητα της ελευθερίας, η ελευθερία πρέπει να αποδειχτεί και ως ιδιότητα της θέλησης όλων των έλλογων όντων.»* (όπ., σελ. 108).

Η αυτονομία είναι μια κεντρική ιδέα στην ηθική φιλοσοφία του Καντ και συνδέεται στενά με την ιδέα της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και της κατηγορηματικής επιταγής. Σύμφωνα με τον Καντ, η αυτονομία είναι η ικανότητα για ορθολογική αυτοδιοίκηση και αποτελεί τη βάση για την ηθική ευθύνη και την ελευθερία. Ο Καντ ορίζει την αυτονομία ως την ικανότητα ορθολογικής αυτοδιοίκησης ή την ικανότητα να ενεργεί κανείς σύμφωνα με τον ηθικό νόμο. Αυτή η ικανότητα είναι που θέτει τους ανθρώπους και τους δίνει τη δυνατότητα να καθορίζουν τις δικές τους ενέργειες και να επιδιώκουν τους δικούς τους στόχους με ορθολογικό τρόπο. Η αυτονομία αποτελεί τη βάση για την ηθική ευθύνη και την ελευθερία, ενώ είναι απαραίτητη για την επίτευξη της ανθρώπινης αξιοπρέπειας (Kleingeld, 2007, σελ. 582).

Ο Καντ υποστηρίζει ότι η αληθινή αυτονομία δεν σημαίνει πως κάποιος κάνει απλώς ό, τι θέλει, αλλά μάλλον ενεργεί με τρόπο που δείχνει σεβασμό για την ανθρώπινη

φύση του εαυτού του και των άλλων. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα πρέπει να ενεργούν με τρόπο που να είναι σύμφωνο με τον ηθικό νόμο χωρίς να χρησιμοποιούνται άλλα λογικά όντα απλώς ως μέσο για την επίτευξη των δικών τους στόχων. Σύμφωνα με τον Καντ, ένα άτομο που ενεργεί σύμφωνα με τις δικές του επιθυμίες, χωρίς να λαμβάνει υπόψη τον ηθικό νόμο δεν είναι πραγματικά αυτόνομο, αλλά πράττει μάλλον επηρεαζόμενο από την επήρεια των παθών και των επιθυμιών του. Ένα τέτοιο άτομο δεν είναι ικανό για ορθολογική αυτοδιοίκηση και δεν είναι πλήρως υπεύθυνο για τις ενέργειές του (Williams, 1992, σελ. 131).

Ο Καντ πιστεύει ότι η αληθινή αυτονομία απαιτεί από τα άτομα να δρουν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο, ακόμη και αν αντιτίθεται στις δικές τους επιθυμίες ή συμφέροντα. Η έννοια της αυτονομίας του Καντ είναι η ικανότητα ορθολογικής αυτοδιοίκησης και συνδέεται στενά με την ιδέα της κατηγορηματικής επιταγής. Η αυτονομία είναι απαραίτητη για την επίτευξη της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και απαιτεί από τα άτομα να σέβονται την ανθρώπινη φύση του εαυτού τους και των άλλων και να ενεργούν κατ' αυτό τον τρόπο.

## **6. ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ Η ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΝΤ**

Η ηθική φιλοσοφία του Καντ δίνει μεγάλη έμφαση στην έννοια της ανθρώπινης φύσης και τη σημασία της ορθολογικής αυτοδιοίκησης. Στο πλαίσιο αυτό, ο Καντ αντιμετωπίζει επίσης το θέμα της παιδικής ανάπτυξης και του ρόλου των γονέων στην ανατροφή των παιδιών για να γίνουν αυτόνομα όντα. Παρακάτω αναλύονται οι απόψεις του Καντ σχετικά με την παιδική ανάπτυξη και γιατί πιστεύει ότι οι γονείς έχουν υποχρεώσεις να αναθρέψουν τα παιδιά τους με τρόπο που ενθαρρύνει την αυτονομία και την ορθολογικότητά τους.

### **6.1. Η πεποίθηση του Καντ για τα παιδιά και την ανθρώπινη ιδιότητά τους**

Η πεποίθηση του Καντ ότι τα παιδιά δεν έχουν αναπτύξει ακόμη την πλήρη ανθρώπινη φύση τους, αντανακλά την έμφαση στη σημασία της ορθολογικότητας στην ηθική του φιλοσοφία. Σύμφωνα με τον Καντ, ο ορθολογισμός είναι η βάση για την ηθική ευθύνη και ως εκ τούτου τα παιδιά που δεν έχουν ακόμη αναπτύξει πλήρως τις ορθολογικές τους ικανότητες δεν μπορούν να θεωρηθούν πλήρως υπεύθυνα για τις ενέργειές τους.

Η άποψη του Καντ ότι τα παιδιά δεν είναι ακόμη πλήρως λογικά όντα βασίζεται στην ιδέα ότι η ορθολογικότητα είναι μια ικανότητα που πρέπει να αναπτυχθεί μέσω της εμπειρίας και της εκπαίδευσης. Κατά την άποψή του, τα παιδιά έχουν τη δυνατότητα ορθολογισμού και αυτονομίας, αλλά αυτό το δυναμικό πρέπει να καλλιεργηθεί και να αναπτυχθεί με την κατάλληλη ανατροφή.

Επιπλέον, ο Καντ υποστηρίζει ότι η έλλειψη πλήρους ορθολογικής ικανότητας των παιδιών σημαίνει επίσης ότι δεν μπορούν ακόμη να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο. Ο ηθικός νόμος, κατά την άποψη του Καντ, βασίζεται στην ιδέα της αντιμετώπισης των ορθολογικών όντων ως τέλειων από τους εαυτούς τους και όχι ως απλών.

Συνολικά, η πεποίθηση του Καντ ότι τα παιδιά δεν έχουν αναπτύξει ακόμη την πλήρη ανθρώπινη φύση τους είναι στενά συνδεδεμένη με την ευρύτερη ηθική φιλοσοφία του, η οποία τονίζει τη σημασία της ορθολογικότητας και της ανθρώπινης αξιοπρέπειας. Αναγνωρίζοντας ότι τα παιδιά δεν είναι ακόμη πλήρως λογικά όντα, ο Καντ υπογραμμίζει την ανάγκη για εκπαίδευση και ανατροφή για να ενισχύσει την ανάπτυξή τους σε

υπεύθυνους ηθικούς παράγοντες ικανούς να συμβάλλουν στην ευημερία της κοινωνίας στο σύνολό της (Δρίτσας, 2009, σελ. 112).

### **6.2. Η δυνατότητα των παιδιών να αποκτήσουν την ανθρώπινη ιδιότητα σύμφωνα με τον Καντ**

Για τον Καντ, τα παιδιά έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν την ανθρώπινη ιδιότητα εάν αντανακλούν σωστά την πίστη τους στη σημασία της εκπαίδευσης και της ανατροφής στη διάρκεια διαμόρφωσης του ηθικού χαρακτήρα. Ενώ αναγνωρίζει ότι τα παιδιά δεν είναι ακόμη πλήρως ορθολογικά όντα, αναγνωρίζει επίσης ότι έχουν την ικανότητα ορθολογισμού και αυτονομίας και ότι αυτή η ικανότητα μπορεί να αναπτυχθεί μέσω της κατάλληλης ανατροφής.

Σύμφωνα με τον Καντ, το κλειδί για την προώθηση της αυτονομίας και της ορθολογικότητας των παιδιών είναι να τους παράσχει ένα περιβάλλον που υποστηρίζει την ανάπτυξή τους. Αυτό σημαίνει ότι είναι ωφέλιμο να παρασχεθεί στα παιδιά μια καλή ηθική εκπαίδευση, η οποία περιλαμβάνει τη διδασκαλία ώστε να αναγνωρίζουν και να σέβονται τα δικαιώματα και την αυτονομία των άλλων και να ενεργούν με τρόπο που προωθεί την ευημερία και την αξιοπρέπεια όλων των ατόμων.

Εκτός από την παροχή μιας καλής ηθικής εκπαίδευσης, ο Καντ τονίζει επίσης τη σημασία του να επιτρέψει στα παιδιά την ελευθερία να λαμβάνουν τις δικές τους αποφάσεις και να ασκούν τη δική τους αυτονομία. Αυτό σημαίνει ότι οι γονείς δεν πρέπει να προσπαθούν να ελέγχουν κάθε πτυχή της ζωής των παιδιών τους, αλλά πρέπει να παρέχουν καθοδήγηση και υποστήριξη για να βοηθήσουν τα παιδιά τους να εξελιχθούν σε αυτόνομα όντα ικανά να κάνουν υπεύθυνες ηθικές επιλογές (Πανταζάκος, 2015, σελ. 230).

Η άποψη του Καντ ότι τα παιδιά έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν την ανθρώπινη ιδιότητα εάν μεγαλώσουν σωστά συνδέεται στενά με την ευρύτερη ηθική φιλοσοφία του, η οποία τονίζει τη σημασία της ορθολογικής αυτοδιοίκησης και της ανθρώπινης αξιοπρέπειας. Παρέχοντας στα παιδιά την εκπαίδευση και την υποστήριξη που απαιτείται για την ανάπτυξη της αυτονομίας και της ορθολογικότητάς τους, οι γονείς μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά τους να γίνουν υπεύθυνοι ηθικοί παράγοντες που μπορούν να συμβάλλουν στην ευημερία της κοινωνίας στο σύνολό της (Δεληκωνσταντής, 2005, σελ. 37).

Συμπερασματικά, η άποψη του Καντ συνοψίζεται στην πεποίθηση ότι τα παιδιά έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν την ανθρώπινη ιδιότητα εάν αντανακλάται σωστά η πίστη τους στη σημασία της εκπαίδευσης και της ανατροφής ως προς τη διαμόρφωση του ηθικού χαρακτήρα. Παρέχοντας στα παιδιά μια καλή ηθική εκπαίδευση και επιτρέποντάς τους την ελευθερία να ασκούν τη δική τους αυτονομία, οι γονείς μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά τους να εξελιχθούν σε αυτόνομα όντα ικανά να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο.

### **6.3. Η σημασία της ανατροφής των παιδιών από τους γονείς τους σύμφωνα με τον Καντ**

Η πεποίθηση του Καντ ότι οι γονείς έχουν υποχρέωση να μεγαλώσουν τα παιδιά τους ώστε να είναι αυτόνομα όντα αντανακλά την έμφαση στη σημασία της ανθρώπινης

αξιοπρέπειας και της ορθολογικής αυτοδιοίκησης. Κατά την άποψή του, οι γονείς πρέπει να παρέχουν στα παιδιά τους την εκπαίδευση και την καθοδήγηση που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη της αυτονομίας και της ορθολογικότητάς τους και για να γίνουν υπεύθυνοι ηθικοί παράγοντες που μπορούν να ενεργήσουν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο (Cohen, 2012, σελ. 154).

Ο Καντ υπογραμμίζει τη σημασία μιας καλής ηθικής εκπαίδευσης, η οποία συνεπάγεται την ενστάλαξη στα παιδιά με σεβασμό στον ηθικό νόμο και την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια όλων των ορθολογικών όντων. Αυτό σημαίνει ότι οι γονείς πρέπει να διδάξουν στα παιδιά τους να αναγνωρίζουν και να σέβονται τα δικαιώματα και την αυτονομία των άλλων και να ενεργούν με τρόπο που προωθεί την ευημερία και την αξιοπρέπεια όλων των ατόμων (Dean, 2012, σελ. 142).

Επιπλέον, ο Καντ υπογραμμίζει ότι οι γονείς πρέπει να σέβονται την αυτονομία των παιδιών τους. Αυτό σημαίνει ότι οι γονείς δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τα παιδιά τους απλώς ως μέσο για να επιτύχουν τους δικούς τους στόχους, αλλά πρέπει να αναγνωρίσουν την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια των παιδιών τους ως ορθολογικά όντα. Οι γονείς πρέπει επίσης να επιτρέψουν στα παιδιά τους την ελευθερία να λαμβάνουν τις δικές τους αποφάσεις και να είναι αυτόνομα, παρέχοντας παράλληλα καθοδήγηση και υποστήριξη για να τα βοηθήσουν να εξελιχθούν σε αυτόνομα όντα.

Η άποψη του Καντ για το ρόλο των γονέων στην ανατροφή των αυτόνομων όντων συνδέεται στενά με την ευρύτερη ηθική του φιλοσοφία, η οποία τονίζει τη σημασία της ορθολογικότητας και της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας. Παρέχοντας στα παιδιά μια καλή ηθική εκπαίδευση και επιδεικνύοντας σεβασμό την αυτονομία τους, οι γονείς μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά τους να εξελιχθούν σε υπεύθυνους ηθικούς παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν στην ευημερία της κοινωνίας στο σύνολό της (Huggler, 2012, σελ. 98).

Συμπερασματικά, ο Καντ πιστεύει ότι οι γονείς έχουν το καθήκον να μεγαλώσουν τα παιδιά τους με τρόπο που ενθαρρύνει την αυτονομία και την ορθολογικότητά τους, παρέχοντάς τους μια καλή ηθική εκπαίδευση και σεβόμενοι την αυτονομία τους. Αυτό αντικατοπτρίζει την ευρύτερη έμφαση του Καντ στη σημασία της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας και της ορθολογικής αυτοδιοίκησης στην ηθική του φιλοσοφία.

Οι απόψεις του Καντ για την ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία και τον ρόλο των γονέων στην ανατροφή των αυτόνομων όντων αντικατοπτρίζουν την έμφαση στη σημασία της ανθρωπίνης φύσης και της ορθολογικής αυτοδιοίκησης στην ηθική του φιλοσοφία. Ενώ ο Καντ πιστεύει ότι τα παιδιά δεν έχουν ακόμη αναπτύξει πλήρως την ανθρωπίνη φύση τους, αναγνωρίζει επίσης τη δυνατότητά τους να γίνουν αυτόνομα όντα εάν μεγαλώσουν σωστά. Οι γονείς έχουν καθήκον να παρέχουν στα παιδιά την εκπαίδευση και την καθοδήγηση που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη της αυτονομίας και της ορθολογικότητάς τους, ενώ ταυτόχρονα σέβονται την εγγενή αξία και την αξιοπρέπεια τους ως ορθολογικά όντα (Herbert, 2012, σελ. 83).

## **7. ΚΑΝΤΙΑΝΗ ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ**

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα διερευνηθεί ο τρόπος σύνδεσης της ηθικής θεωρίας του Kant και των απόψεών του σχετικά με την ανάπτυξη και την αυτονομία των παιδιών με τους ηθικούς προβληματισμούς που εγείρονται σχετικά με τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων σε παιδιά. Συγκεκριμένα, θα εξεταστεί η σχέση της καντιανής ηθικής με τη



λήψη των αποφάσεων σχετικά με τη χορήγηση και τον τρόπο χορήγησης φαρμάκων σε παιδιά, το ρόλο των γονέων σε αυτές τις αποφάσεις και τη συμβολή της χορήγησης φαρμάκων σε παιδιά στη διαδικασία ανάπτυξής τους σε αυτόνομα όντα.

### **7.1.Οι ηθικές θεωρήσεις της χορήγησης φαρμάκων σε παιδιά**

Στην καντιανή θεωρία, η ηθική αξία μιας πράξης δεν καθορίζεται από τις συνέπειές της, αλλά μάλλον από την πρόθεση που εντοπίζεται πίσω από την εκάστοτε πράξη (Kant, 1984, § 13, σ. 42). Έτσι, όταν εξετάζεται εάν πρέπει να χορηγηθεί ή όχι κάποια φαρμακευτική ουσία σε ένα παιδί, οι προθέσεις του ατόμου που χορηγεί το φάρμακο τίθενται στο επίκεντρο της εξέτασης της ηθικότητας της πράξης, καθώς καθοριστικής σημασίας είναι το ζήτημα της επίτευξης του στόχου και το αν αυτό εξυπηρετεί περισσότερο τα συμφέροντα του παιδιού και όχι τους ιδιοτελείς ή απώτερους σκοπούς του γονέα.

Επιπλέον, η ηθική φιλοσοφία του Καντ τονίζει τη σημασία του σεβασμού της αυτονομίας των λογικών όντων. Ενώ τα παιδιά μπορεί να μην έχουν πλήρως αναπτυγμένες ορθολογικές ικανότητες, ο Καντ αναγνωρίζει τις δυνατότητές τους για ορθολογισμό και αυτονομία. Σύμφωνα με τον Καντ, εξάλλου, «ηθικότητα είναι ο σχετισμός των πράξεων προς την αυτονομία της θέλησης, δηλαδή προς την καθολική νομοθεσία, που είναι δυνατή μόνο με τους γνώμονες της θέλησης.» (Kant, 1984, §§ 85-86, σ. 96). Ως εκ τούτου, οι γονείς έχουν καθήκον να σέβονται την αυτονομία των παιδιών τους στη λήψη αποφάσεων, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για την υγεία και την ευημερία τους.

Μπροστά στο ενδεχόμενο χορήγησης ή μη φαρμάκων σε ένα παιδί, οι γονείς θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ικανότητα του παιδιού να κατανοεί και να παίρνει αποφάσεις για τη δική του υγεία. Ο τρόπος ανατροφής του παιδιού αναδύεται ως ο πλέον σημαντικός παράγοντας στην εξέταση του συγκεκριμένου ζητήματος, καθώς το παιδί που έχει λάβει ανθρωπιστική παιδεία, βασισμένη στις αρχές της αυτονομίας, του ορθολογισμού και της κριτικής ικανότητας, είναι περισσότερο πιθανό να οδηγηθεί στη λήψη μιας ορθότερης απόφασης αναφορικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής τους.

Οι γονείς θα πρέπει επίσης να εξετάσουν την πιθανή επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη του παιδιού σε αυτόνομο ον. Η χορήγηση φαρμάκων χωρίς την προηγούμενη συνεκτίμηση του παράγοντα της αυτονομίας του παιδιού μπορεί να υπονομεύσει την εξέλιξή του σε ηθικό και υπεύθυνο μέλος της κοινωνίας. Κατά την εξέταση των ηθικών κριτηρίων της χορήγησης φαρμάκων σε παιδιά, υπάρχει μια σειρά από θεμελιώδη ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Ειδικότερα, οι έννοιες της αυτονομίας, της ανθρωπίνης φύσης και της γονικής μέριμνας, όπως διατυπώθηκαν από τον Καντ, μπορούν να παρέχουν ένα χρήσιμο πλαίσιο για την ανάλυση των ηθικών επιπτώσεων αυτής της πρακτικής.

Ένα από τα βασικά ζητήματα κατά τη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά είναι το ζήτημα της αυτονομίας. Όπως τόνισε ο Καντ, η αληθινή αυτονομία απαιτεί από τα άτομα να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο, ακόμα κι αν αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις δικές τους επιθυμίες ή συμφέροντα, ενώ ο ίδιος προβάλλει και την αδιάσπαστη σύνδεση μεταξύ αυτονομίας, ελευθερίας και του καθολικού αξιώματος της ηθικότητας (ό.π., § 109, σ. 115). Ο ελεύθερος αυτοαναγκασμός της προαίρεσης αποτελεί το προαπαιτούμενο της αυτονομίας της θέλησης, με το άτομο να ενδίδει αυθόρμητα στις επιταγές που υπαγορεύονται από το Λόγο και τον ηθικό νόμο. Στην περίπτωση των παιδιών, είναι σημαντικό να εξεταστεί εάν είναι σε θέση να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά

με την υγεία και την ευημερία τους και εάν θα πρέπει να τους παραχωρηθεί κάποιος βαθμός αυτονομίας ως προς αυτό.

Αναφορικά, λοιπόν, με το επίπεδο αυτονομίας των παιδιών, θα μπορούσε να υποστηριχθεί πως τα παιδιά δεν διαθέτουν το ίδιο επίπεδο αυτονομίας με τους ενήλικες και ότι οι γονείς ή οι κηδεμόνες τους έχουν την ευθύνη να λαμβάνουν αποφάσεις για λογαριασμό τους. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα πολύ μικρά παιδιά, τα οποία μπορεί να μην έχουν τη γνωστική ή συναισθηματική ικανότητα να κατανοήσουν τις συνέπειες της ιατρικής θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν και αρχίζουν να αναπτύσσουν τις γνωστικές και συναισθηματικές τους ικανότητες, ίσως είναι σκόπιμο να τους παραχωρηθεί μεγαλύτερος βαθμός αυτονομίας στη λήψη αποφάσεων. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει συζήτηση των επιλογών θεραπείας με το παιδί, εξηγώντας τους κινδύνους και τα οφέλη κάθε επιλογής και επιτρέποντάς του να κάνει μια ορθολογική επιλογή σχετικά με τη θεραπευτική προσέγγιση που επιθυμεί.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά είναι η έννοια της ανθρώπινης φύσης. Όπως υποστήριξε ο Καντ, η ανάπτυξη της ανθρώπινης φύσης είναι μια σύνθετη και συνεχής διαδικασία, που απαιτεί εκπαίδευση και καθοδήγηση για την προώθηση του ορθολογισμού και της αυτονομίας. Οι ηθικές έννοιες των καθηκόντων και των υποχρεώσεων βασίζονται πάντως στην καντιανή ηθική αποκλειστικά a priori στις έννοιες του καθαρού Λόγου και όχι σε ζητήματα που σχετίζονται με την ανθρώπινη φύση. Εξάλλου, ο δρόμος για την εξύψωση του ανθρώπου στην ανθρώπινη φύση προϋποθέτει την κατοχή της ηθικής ικανότητας να καθορίζει τη θέλησή του (ό.π., § VIII, σ. 26).

Όταν πρόκειται για ιατρική θεραπεία, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη εάν η χρήση φαρμάκων συνάδει με την αναπτυσσόμενη ανθρώπινη φύση του παιδιού ή εάν μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες για τη μακροπρόθεσμη ανάπτυξή του. Για παράδειγμα, η μακροχρόνια χρήση ορισμένων φαρμάκων μπορεί να έχει παρενέργειες ή κινδύνους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σωματική ή ψυχική υγεία ενός παιδιού ή που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του ορθολογισμού και της αυτονομίας του. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο να εξεταστούν εναλλακτικές μέθοδοι διαχείρισης της υγείας και της ευημερίας του παιδιού που να συνάδουν περισσότερο με την αναπτυσσόμενη ανθρώπινη φύση του. Με άλλα λόγια, θα πρέπει στις επιλογές που θα κάνουν οι γονείς να συνηγορείται η μελλοντική συναίνεση των ίδιων των παιδιών.

Οι αναφορές του Καντ στο γονεϊκό καθήκον και στη σχέση των γονέων με τα παιδιά τους περιστρέφεται γύρω από τις έννοιες της αυτοσυντήρησης και της εξάρτησης. Συγκεκριμένα, οι γονείς είναι επιφορτισμένοι με το καθήκον της συντήρησης και της διατροφής των απογόνων, τα οποία διαθέτουν ένα πρωτογενές και έμφυτο δικαίωμα για τη διατροφή τους από τους γονείς μέχρις ότου καταστούν ικανά να συντηρήσουν τα ίδια τους εαυτούς τους (Kant, 2013, § 280, σελ. 108-109). Επομένως, η εξάρτηση των παιδιών από τους γονείς τους είναι μάλλον δεδομένη, χωρίς όμως αυτή η διατύπωση να τους στερεί την απόλυτη αξία, την αξιοπρέπεια, που υπαγορεύει τη μεταχείρισή τους ως αυτοσκοπούς.

Εξάλλου, το παιδί που έρχεται στον κόσμο δεν έχει σύμφωνα με τον Καντ καμία δύναμη να συναινέσει σε αυτήν την απόφαση των γονέων, γεγονός από το οποίο συνάγεται το συμπέρασμα πως είναι οι γονείς αυτοί που θα πρέπει να επωμιστούν την υποχρέωση της συντήρησης και της εξασφάλισης των προϋποθέσεων που θα συνεισφέρουν στην ευημερία των τέκνων τους. Κάθε παιδί είναι προικισμένο με την αξία της ελευθερίας, ακόμη κι αν δεν έχουν ακόμη διαμορφωθεί στην ολότητά τους οι έλλογες ικανότητές του.

Σημαντική είναι η αναφορά του Καντ στη «Μεταφυσική των Ηθών» στην ηθική υποχρέωση που βαρύνει τους γονείς ενός παιδιού αναφορικά με την αντιμετώπισή του ως ενός όντος ελεύθερου, διαθέτοντας ηθική καταβολή. Οι γονείς, αναφέρει ο Καντ, δεν μπορούν να αντιμετωπίζουν το παιδί ως «τρόπον τινά παράρτημά τους (διότι ένα ον προικισμένο με ελευθερία δεν μπορεί να είναι παράρτημα) ή ως κυριότητά τους, ούτε και να το εγκαταλείψουν απλώς στην τύχη του, διότι έφεραν στον κόσμο όχι απλώς ένα κοσμικό ον, αλλά και έναν πολίτη του κόσμου ο οποίος, σύμφωνα και με τις έννοιες του δικαίου δεν μπορεί να τους είναι αδιάφορος.» (Kant, 2013, § 281, σ. 110).

Η αδυναμία του τέκνου να λάβει μέρος στη διαδικασία της απόφασης των γονέων του σχετικά με την έλευσή του στον κόσμο, μετατοπίζει την απόλυτη ευθύνη της διασφάλισης των απαραίτητων για την ευημερία του συνθηκών στους γονείς, καθώς και την αποδοχή από την πλευρά τους πως αυτό αποτελεί πρόσωπο και όχι μέσο, το οποίο οι γονείς θα αντιμετωπίζουν ως κτήμα τους. Από τη θέση αυτή πηγάζει και η προσέγγιση των ζητημάτων που άπτονται ζητήματα διαπαιδαγώγησης και επιμόρφωσης. Οι γονείς θα πρέπει να αναλάβουν τη μόρφωση του παιδιού, από τη στιγμή που το ίδιο δεν μπορεί να αναλάβει αυτοβούλως αντίστοιχες πρωτοβουλίες. Ο δε τρόπος γονικής μέριμνας τόσο για τα ζητήματα που αφορούν στη συντήρηση του παιδιού όσο και για τη διαμόρφωση της προσωπικότητάς του θα πρέπει να είναι σκοποθετημένος σε σχέση με την κατάκτηση από πλευράς του παιδιού της ικανότητας να είναι σε θέση, σε μελλοντικό χρόνο, να αυτοσυντηρείται και να αναπτύσσεται σε ηθικό επίπεδο (ό.π., § 281, σ. 110).

Τα ανήλικα παιδιά, ακόμη κι αν δεν έχουν αναπτύξει πλήρως τις δυνατότητές τους θα πρέπει να αντιμετωπίζονται, ακόμα και κατά την περίοδο της παιδικής τους ηλικίας, ως μελλοντικά ηθικά υποκείμενα, τα οποία διαθέτουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν στο μέλλον ολοκληρωμένες έλλογες ιδιότητες. Υπό το πρίσμα αυτό, είναι φορείς εν δυνάμει έλλογης υποκειμενικότητας, ιδιότητα η οποία διαμορφώνει εν πολλοίς και τα όρια της επέμβασης των γονέων στο μέλλον τους, με γνώμονα τη δυνατότητά τους να επιλέγουν αυτοβούλως (Παπαδάκη, σ. 144). Θα πρέπει, επομένως, να προασπίζονται οι έλλογες επιλογές από τους γονείς, οι δυναμικά επιλέξιμες από ένα έλλογο ον πράξεις, ανάλογα με τον εάν υποθέτουν πως το παιδί στο μέλλον θα ήταν σύμφωνο με τη συγκεκριμένη επιλογή. Οι επιλογές που γίνονται εξ ονόματος του τέκνου θα πρέπει να εξετάζονται, πάντως, όχι μόνο βάσει της ενδεχόμενης συναίνεσης του ίδιου του παιδιού, αλλά και κάθε έλλογου όντος, με βάση τις καθολικές ηθικές αρχές και την ηθικά αυτόνομη βούληση.

Ο Καντ ονομάζει στιγμή της «χειραφέτησης» την περίοδο κατά την οποία τα παιδιά θα μπορούν πλέον να λειτουργούν ως αυτόνομα όντα και να ασκούν, χωρίς κανέναν περιορισμό, την ηθική τους αυτονομία (Kant, 2013, § 281, σ. 110). Είναι ενδιαφέρον πως στην μεταχείριση του ατόμου ως αυτοσκοπού και του παιδιού ως εν δυνάμει αυτόνομου όντος δεν συμμετέχουν αποκλειστικά οι γονείς, αλλά και κάθε φορέας διαπαιδαγώγησης, όπως οι εκπαιδευτικοί φορείς, το κοινωνικό και το πολιτειακό σύνολο, καθώς αυτούς βαρύνει η ευθύνη της προάσπισης του δικαιώματος του παιδιού στην μελλοντική ανάληψη της έλλογης υποκειμενικότητάς του.

Επομένως, το θέμα της γονικής μέριμνας είναι επίσης σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά. Όπως υποστήριξε ο Καντ, οι γονείς έχουν καθήκον να μεγαλώνουν τα παιδιά τους με τρόπο που να ενθαρρύνει την αυτονομία και τον ορθολογισμό τους, παρέχοντάς τους καλή ηθική αγωγή και σεβόμενοι την αυτονομία τους. Όσον αφορά την ιατρική περίθαλψη, αυτό το καθήκον επεκτείνεται στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων που λαμβάνουν υπόψη τα υφιστάμενα και μελλοντικά

συμφέροντα και τη μακροπρόθεσμη ευημερία του παιδιού. Αυτό το καθήκον μπορεί επίσης να περιλαμβάνει την εξέταση των πολιτισμικών και κοινωνικών κανόνων που περιβάλλουν τη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά. Σε ορισμένους πολιτισμούς, η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να θεωρηθεί ως η κύρια λύση για τη διαχείριση της υγείας του παιδιού, ενώ σε άλλους, μπορεί να προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες. Οι γονείς πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις αξίες και τις πεποιθήσεις της κουλτούρας και της κοινότητάς τους όταν λαμβάνουν αποφάσεις για την υγεία και την ευημερία του παιδιού τους και να διασφαλίζουν ότι οι επιλογές τους συνάδουν με τις υποχρεώσεις τους ως υπεύθυνοι ηθικοί παράγοντες.

Συμπερασματικά, κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιά, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι περίπλοκοι ηθικοί προβληματισμοί που περιβάλλουν τις έννοιες της αυτονομίας, της ανθρώπινης φύσης και της γονικής μέριμνας, όπως διατυπώνονται από τον Kant. Με αυτόν τον τρόπο, οι γονείς και οι φροντιστές μπορούν να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις που προάγουν την ευημερία και την ανάπτυξη του παιδιού σε υπεύθυνους ηθικούς παράγοντες. Τελικά, η απόφαση για τη χορήγηση φαρμάκων σε ένα παιδί πρέπει να λαμβάνεται με γνώμονα το βέλτιστο συμφέρον του παιδιού και με τρόπο που να σέβεται την αναπτυσσόμενη αυτονομία και την ανθρώπινη φύση του.

## **7.2.Ο ρόλος των γονέων στη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά**

Η ηθική θεωρία του Καντ επισημαίνει τη σημασία των γονέων στην καθοδήγηση της εξέλιξης των παιδιών τους σε αυτόνομα όντα. Οι γονείς έχουν την υποχρέωση να παρέχουν στα παιδιά τους την απαραίτητη εκπαίδευση και καθοδήγηση για να αναπτύξουν την αυτονομία και τον ορθολογισμό τους. Αναφορικά με τη χορήγηση φαρμάκων, αυτό μπορεί να μεταφραστεί στην ανάληψη της ευθύνης από την πλευρά των γονέων αναφορικά με την παροχή βοήθειας στα παιδιά και στην συνεισφορά τους στην κατανόηση των αιτιών που οδήγησαν στην χορήγηση φαρμάκων, τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη και τις εναλλακτικές λύσεις στη φαρμακευτική αγωγή.

Ένα από τα βασικά ζητήματα για τους γονείς όταν χορηγούν φάρμακα στο παιδί τους είναι το ζήτημα της ενημερωμένης συναίνεσης. Προκειμένου ένα παιδί να λάβει ιατρική περίθαλψη, είναι συνήθως απαραίτητο ο γονέας ή ο νόμιμος κηδεμόνας του να παράσχει τη συγκατάθεσή του εκ μέρους του, αφού προηγουμένως επεξεργαστεί όλες εκείνες τις πληροφορίες που αποτυπώνουν την εικόνα της υγείας του και συμβάλλουν στη λήψη της εκάστοτε ιατρικής απόφασης που θα επηρεάσει δραστικά την πορεία της υγείας του ασθενούς (Edwards et al., 1998, σελ. 1827). Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η κατανόηση από τον γονέα ή τον κηδεμόνα τόσο των ενδεχόμενων κινδύνων όσο και του δυνητικού οφέλους που θα προκύψει από την επιλεγμένη μορφή θεραπείας.

Η ενημερωμένη συγκατάθεση είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν πρόκειται για τη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά, καθώς πολλά φάρμακα έχουν πιθανές παρενέργειες ή κινδύνους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την υγεία και την ευημερία του παιδιού. Οι γονείς πρέπει να γνωρίζουν αυτούς τους κινδύνους και να είναι σε θέση να λάβουν μια τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με το εάν τα οφέλη του φαρμάκου υπερτερούν των πιθανών κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη τη μελλοντική εξέλιξη που θα μπορούσε να λάβει κάθε ενέργειά τους αναφορικά με τα επίπεδα ευημερίας του παιδιού.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα για τους γονείς όταν χορηγούν φάρμακα στο παιδί τους είναι το θέμα της δοσολογίας της χορήγησης. Πολλά φάρμακα έχουν συγκεκριμένες

οδηγίες δοσολογίας που πρέπει να ακολουθούνται προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους. Οι γονείς πρέπει να γνωρίζουν αυτές τις οδηγίες και να μπορούν να χορηγούν το φάρμακο με ασφαλή και υπεύθυνο τρόπο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χορήγηση φαρμάκων μπορεί να απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις ή εκπαίδευση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι σημαντικό για τους γονείς να αναζητήσουν την κατάλληλη εκπαίδευση και υποστήριξη για να εξασφαλίσουν ότι είναι σε θέση να παρέχουν το φάρμακο με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα για τους γονείς όταν χορηγούν φάρμακα στο παιδί τους είναι το θέμα της παρακολούθησης. Πολλά φάρμακα απαιτούν τακτική παρακολούθηση προκειμένου να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τακτικές εξετάσεις αίματος, φυσικές εξετάσεις ή άλλες μορφές παρακολούθησης. Οι γονείς πρέπει να γνωρίζουν το απαιτούμενο πλαίσιο και να είναι σε θέση να διασφαλίσουν ότι το παιδί τους λαμβάνει την κατάλληλη φροντίδα. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τον προγραμματισμό ραντεβού με τον φορέα υγειονομικής περίθαλψης του παιδιού, την παρακολούθηση των συμπτωμάτων και της προόδου του και την επικοινωνία με την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης του παιδιού σχετικά με τυχόν ανησυχίες ή ζητήματα που προκύπτουν.

Τέλος, οι γονείς πρέπει επίσης να γνωρίζουν τους ευρύτερους κοινωνικούς και πολιτισμικούς κανόνες που αφορούν τη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά. Σε ορισμένους πολιτισμούς, η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να θεωρηθεί ως η κύρια λύση για τη διαχείριση της υγείας του παιδιού, ενώ σε άλλους, μπορεί να προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες. Οι γονείς θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη αυτά τα πολιτιστικά και κοινωνικά πρότυπα όταν λαμβάνουν αποφάσεις για την υγεία και την ευημερία του παιδιού τους και να διασφαλίζουν ότι οι επιλογές τους συνάδουν με τις υποχρεώσεις τους ως υπεύθυνων ηθικών παραγόντων.

Συμπερασματικά, ο ρόλος των γονέων στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στα παιδιά είναι πολύπλοκος και πολύπλευρος που απαιτεί προσεκτική εξέταση μιας σειράς ηθικών κριτηρίων. Λαμβάνοντας τεκμηριωμένες αποφάσεις που λαμβάνουν υπόψη τα καλύτερα συμφέροντα και τη μακροπρόθεσμη ευημερία του παιδιού τους, οι γονείς μπορούν να διασφαλίσουν ότι το παιδί τους λαμβάνει την κατάλληλη θεραπεία με ασφαλή και υπεύθυνο τρόπο. Τελικά, η απόφαση για τη χορήγηση φαρμάκων σε ένα παιδί θα πρέπει να λαμβάνεται με γνώμονα το βέλτιστο συμφέρον του παιδιού και με τρόπο που να σέβεται την αναπτυσσόμενη αυτονομία και την ανθρώπινη φύση του.

### **7.3.Ο αντίκτυπος της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα όντα**

Εξίσου σημαντική είναι η εξέταση του τρόπου με τον οποίο η χορήγηση φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη ενός παιδιού σε αυτόνομο ον. Σύμφωνα με τον Καντ, η αυτονομία είναι η ικανότητα για ορθολογική αυτοδιοίκηση και συνδέεται στενά με την ιδέα της ανθρώπινης αξιοπρέπειας (Kant, 1984, § 79, σ. 91). Παρέχοντας στα παιδιά την απαραίτητη εκπαίδευση και καθοδήγηση για να αναπτύξουν την αυτονομία και τον ορθολογισμό τους, οι γονείς μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά τους να γίνουν υπεύθυνοι ηθικοί παράγοντες που μπορούν να ενεργούν σύμφωνα με τον ηθικό νόμο.

Ωστόσο, η χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά μπορεί να έχει ακούσιες συνέπειες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανάπτυξή τους σε αυτόνομα όντα. Για παράδειγμα, εάν οι γονείς δείχνουν να καταχρώνται τη χρήση φαρμάκων, ώστε να διαχειριστούν τη

συμπεριφορά ή τα συναισθήματα του παιδιού τους, το παιδί μπορεί να μην αναπτύξει τους μηχανισμούς αντιμετώπισης και τις δεξιότητες αυτορρύθμισης που είναι απαραίτητες στην εξέλιξή του σε αυτόνομο ον. Επιπλέον, εάν χρησιμοποιείται φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της συμπεριφοράς των παιδιών χωρίς τη συμβολή τους, θα μπορούσε, επίσης, να υπονομευτεί η αυτονομία τους και, συνακόλουθα, να εξαρτηθούν από εξωτερικούς παράγοντες για τη ρύθμιση της συμπεριφοράς τους, γεγονός που αντίκειται σε μια από τις θεμελιώδους αξίας παραμέτρους της καντιανής ηθικής (ό.π., § VIII, σ. 26).

Ως εκ τούτου, όταν αποφασίζουν εάν θα χορηγήσουν ή όχι φαρμακευτική αγωγή σε ένα παιδί, οι γονείς θα πρέπει να εξετάσουν τον πιθανό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του παιδιού σε αυτόνομο ον. Θα πρέπει να προσπαθήσουν να βρουν εναλλακτικές μεθόδους διαχείρισης της υγείας και της ευημερίας του παιδιού τους, έτσι ώστε να τίθεται ως προτεραιότητα ο σεβασμός της αυτονομίας του παιδιού και να μην διαταράσσεται η πορεία προς τη διαμόρφωσή του σε ένα έλλογο ον και έναν υπεύθυνο παράγοντα ηθικής.

Επιπλέον, οι γονείς θα πρέπει να εξετάσουν τις πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη του παιδιού τους. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να έχουν παρενέργειες ή κινδύνους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σωματική και ψυχική υγεία του παιδιού τους. Οι γονείς θα πρέπει να σταθμίσουν αυτούς τους κινδύνους σε σχέση με τα πιθανά οφέλη της φαρμακευτικής αγωγής και να λάβουν μια ορθολογική απόφαση που θα εξυπηρετεί το συμφέρον του παιδιού.

Σύμφωνα με την καντιανή ηθική, η ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα, έλλογα όντα είναι μια κρίσιμη πτυχή της ηθικής τους ανάπτυξης. Οι γονείς έχουν καθήκον, προτάσσοντας αρχικά τους εαυτούς τους ως παράδειγμα, να παρέχουν στα παιδιά τους την απαραίτητη εκπαίδευση και καθοδήγηση για να αναπτύξουν την αυτονομία και τον ορθολογισμό τους, σεβόμενοι, παράλληλα, την εγγενή αξία και την αξιοπρέπειά τους ως λογικά όντα.

Υπό περιπτώσεις, ένας πιθανός αντίκτυπος της φαρμακευτικής αγωγής στη διαδικασία ανάπτυξης των παιδιών σε αυτόνομα όντα είναι η πιθανότητα η φαρμακευτική αγωγή να παρεμβαίνει στην ικανότητά τους να λαμβάνουν ανεξάρτητες αποφάσεις. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να έχουν γνωστικές ή συμπεριφορικές παρενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του παιδιού να κάνει ορθολογικές επιλογές ή να ασκεί την αυτονομία του. Για παράδειγμα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) μπορεί να έχουν παρενέργειες, όπως η μειωμένη όρεξη ή δυσκολία στον ύπνο, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα του παιδιού να παίρνει ορθολογικές αποφάσεις ή να συμμετέχει σε αυτόνομη συμπεριφορά. Ομοίως, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη ή το άγχος μπορεί να έχουν παρενέργειες, όπως μειωμένο κίνητρο ή συναισθηματική αμβλύτητα, συμπτώματα τα οποία θα μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν την ικανότητα του παιδιού να λειτουργεί ως εν δυνάμει αυτόνομο ον.

Μια άλλη πιθανή επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα όντα είναι η δυνατότητα της φαρμακευτικής αγωγής να ενισχύσει μια παθητική ή εξαρτημένη νοοτροπία. Εάν ένα παιδί συνηθίσει να βασίζεται σε φαρμακευτικές ουσίες για να διαχειριστεί τα συμπτώματά του ή να βελτιώσει τη διάθεσή του, μπορεί να είναι λιγότερο πιθανό μελλοντικά να συμμετάσχει σε αυτόνομη συμπεριφορά ή να αναπτύξει τις δεξιότητες και τις στρατηγικές που είναι απαραίτητες για τη διαχείριση της υγείας και της ευημερίας του.

Για να αποφευχθεί αυτή η πιθανή επίπτωση, είναι σημαντικό για τους γονείς να παρέχουν στα παιδιά τους την εκπαίδευση και την υποστήριξη που είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της υγείας και της ευημερίας τους με προληπτικό και αυτόνομο τρόπο. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τη διδασκαλία των παιδιών δεξιοτήτων αντιμετώπισης ή στρατηγικών για τη διαχείριση των συμπτωμάτων τους χωρίς να βασίζονται στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και την ενθάρρυνση τους να αναλάβουν ενεργό ρόλο στη δική τους υγειονομική περίθαλψη.

Εάν η φαρμακευτική αγωγή χρησιμοποιείται με τρόπο που υπονομεύει την αυτονομία ή την αξιοπρέπεια ενός παιδιού, αυτό μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ηθική του ανάπτυξη. Για παράδειγμα, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σε ένα παιδί χωρίς τη συγκατάθεσή του ή παρά τη θέλησή του συνιστά παράγοντα παραβίασης της αυτονομίας του και της αξιοπρέπειάς του ως λογικού όντος. Η συμμετοχή του ίδιου του παιδιού στη διαδικασία λήψης των αποφάσεων εκείνων που σχετίζονται με την αναζήτηση της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης αποτελεί μια πρακτική που θα πρέπει να ενθαρρύνεται προκειμένου να υπηρετείται ο θεμελιώδους σημασίας στόχος της εξυπηρέτησης των συμφερόντων του παιδιού και της εξασφάλισης της μακροπρόθεσμης ευημερίας του.

Συμπερασματικά, ο αντίκτυπος της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα όντα είναι ένα σύνθετο και πολύπλευρο ζήτημα που απαιτεί προσεκτική προσέγγιση κάθε ηθικού ζητήματος που ανακύπτει. Λαμβάνοντας τεκμηριωμένες αποφάσεις, που έχουν ως γνώμονά τους την εξυπηρέτηση των συμφερόντων του παιδιού και δεν υπαγορεύονται από την επιθυμία να καλυφθούν οποιεσδήποτε ωφελιμιστικού χαρακτήρα ανάγκες των γονέων. Οι γονείς μπορούν να αποτελέσουν την καθοριστική παράμετρο που θα ωθήσουν το παιδί σε μια πορεία ανάπτυξης της αυτονομίας, της αξιοπρέπειας και της ηθικής του.

#### **7.4. Τα όρια της γονικής αυτονομίας στη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά**

Η καντιανή ηθική προβάλλει τον καθοριστικό ρόλο του ελεύθερου αυτοαναγκασμού, σύμφωνα με τον οποίο, κάθε έλλογο ον υπακούσει στις καθολικές αρχές που τίθενται από το ίδιο (Kant, 2013, § 397, σελ. 229). Όπως, εξάλλου, έχει προαναφερθεί, καθοριστική είναι η σημασία της θεώρησης του εαυτού και των υπολοίπων έλλογων όντων «πάντα ταυτόχρονα και ως αυτοσκοπούς» και όχι ως μέσα (Kant, 1984, § 75, σ. 87). Αυτή η θεμελιώδης αρχή του σεβασμού της αυτονομίας αναντίρρητα βρίσκει εφαρμογή και στο ζήτημα που μελετάται, αυτό της χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών από τους γονείς στα παιδιά τους.

Υποστηρίχθηκε παραπάνω πως αποτελεί βασική υποχρέωση των γονέων να αναθρέφουν τα παιδιά τους με βάση την ενθάρρυνση της αυτονομίας και της ορθολογικής κρίσης τους. Παρ' όλα αυτά, αυτή η βασική προσέγγιση έχει συγκεκριμένους περιορισμούς, οι οποίοι υπαγορεύονται από την ανάγκη να προστατευτούν άλλες βασικές αξίες που αφορούν στην διαφύλαξη του υπέρτατου αγαθού της ζωής και της αξιοπρέπειας. Στις διαδικασίες αυτές εμπλέκονται κι άλλοι βασικοί πυλώνες της βιοηθικής, όπως η αρχή της μη βλάβης, η οποία θα μπορούσε να βρει εφαρμογή στην περίπτωση που, επί παραδείγματι, η χορήγηση μιας δόσης που υπερβαίνει την προβλεπόμενη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στην υγεία του παιδιού και να θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του (Sharpe & Faden, 1998, σελ. 102).

Ακόμη, η αναφορά στην αρχή της ευεργεσίας, της προώθησης δηλαδή της ευημερίας των άλλων ως θεμέλιο της δράσης του ανθρώπου, κρίνεται επίσης δόκιμη, καθώς συχνά οι γονείς λειτουργούν βάσει της δικής τους θεώρησης των πραγμάτων και δεν βασίζονται αποκλειστικά στην επιστημονική θέση που διατυπώνει ο θεράπων ιατρός. Παρ' όλα αυτά, είναι δεδομένο πως η επιστημονική γνώμη, βάσει της αρχής της ευεργεσίας, απαιτεί την τήρηση της απόφασης του ιατρού, η οποία θα στοχεύει στην εξασφάλιση της παρούσης και της μελλοντικής ευημερίας του παιδιού.

Τέλος, η αρχή της δικαιοσύνης θέτει επίσης όρια στη γονική αυτονομία κατά τη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά. Η συγκεκριμένη αρχή διαμορφώνει τις κοινές αρχές ίσης και δίκαιης μεταχείρισης που θα πρέπει να απολαμβάνουν όλα τα άτομα. Στην περίπτωση που ένας γονέας χορηγεί φαρμακευτική αγωγή σε ένα παιδί αλλά όχι σε άλλο ή εάν ένας γονέας χορηγεί φαρμακευτική αγωγή σε ένα παιδί που δεν είναι ιατρικά απαραίτητο, ενώ αρνείται τη φαρμακευτική αγωγή σε ένα παιδί που το χρειάζεται, παραβιάζεται η αρχή της δικαιοσύνης.

Συμπερασματικά, ενώ οι γονείς έχουν καθήκον να μεγαλώνουν τα παιδιά τους με τρόπο που να ενθαρρύνει την αυτονομία και τον ορθολογισμό τους, υπάρχουν όρια στη γονική αυτονομία στη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά τους. Οι αρχές της μη κακίας, της ευεργεσίας και της δικαιοσύνης παρέχουν ένα πλαίσιο για την αξιολόγηση της καταλληλότητας των γονικών αποφάσεων σχετικά με τη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά. Τελικά, οι αποφάσεις σχετικά με τη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά θα πρέπει να λαμβάνονται με βάση την ιατρική εμπειρία και με τρόπο που προάγει την ευημερία και την αυτονομία του παιδιού.

#### **7.5.Η ευθύνη των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης στη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά**

Η καντιανή ηθική τονίζει τη σημασία της ατομικής δράσης και της λογοδοσίας για τις πράξεις κάποιου. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά, καθώς είναι υπεύθυνοι για την τήρηση των ηθικών αρχών και τη διασφάλιση της ευημερίας των ασθενών τους. Σύμφωνα με την καντιανή ηθική, οι επαγγελματίες υγείας έχουν την ευθύνη να δώσουν προτεραιότητα στην αυτονομία και την αξιοπρέπεια των ασθενών τους, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, ενώ παράλληλα προάγουν με τις ενέργειές τους την υγεία και την ευημερία τους.

Κατά τη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά, οι το υγειονομικό προσωπικό θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη του φαρμάκου, καθώς και τις ατομικές περιστάσεις και το ιατρικό ιστορικό του παιδιού. Αυτό απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση της ηλικίας, του βάρους, των ιατρικών καταστάσεων και άλλων σχετικών παραγόντων του παιδιού, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για το παιδί. Επιπλέον, οι γιατροί και το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη την αυτονομία και την αξιοπρέπεια του παιδιού στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Τα παιδιά, όπως και οι ενήλικες, έχουν το δικαίωμα να λαμβάνουν αποφάσεις για την υγεία και την ιατρική τους θεραπεία, στο βαθμό που είναι σε θέση να κατανοήσουν και να επικοινωνήσουν τις προτιμήσεις τους (Pellegrino, 1994, σελ. 356). Αυτό σημαίνει ότι οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, την ωριμότητα και την ικανότητα του παιδιού να κατανοεί τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη του φαρμάκου και να το εμπλέκουν στη διαδικασία λήψης αποφάσεων στον βαθμό που είναι σκόπιμο.



Εκτός από το να λαμβάνουν υπόψη την αυτονομία και την αξιοπρέπεια του παιδιού, θα πρέπει επίσης να είναι διαφανείς και ανοιχτοί στην επικοινωνία τόσο με το παιδί όσο και με τους γονείς τους. Πρέπει να εξηγούν τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη του φαρμάκου με τρόπο που είναι κατάλληλος για την ηλικία και το αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού και να τους παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες για να λάβουν τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με το εάν θα χορηγήσουν ή όχι το φάρμακο. Σε περιπτώσεις όπου το παιδί δεν είναι σε θέση να λάβει αποφάσεις, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να επικοινωνούν με τους γονείς ή τους νόμιμους κηδεμόνες του παιδιού, παρέχοντάς τους τις απαραίτητες πληροφορίες για τη λήψη μιας τεκμηριωμένης απόφασης εκ μέρους του παιδιού. Επιπλέον, θα πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανές επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη του παιδιού σε αυτόνομο ον. Κατά τη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η φαρμακευτική αγωγή δεν παρεμβαίνει στη διαδικασία ανάπτυξης του ορθολογισμού και της αυτονομίας του παιδιού, καθώς αυτά είναι κρίσιμα συστατικά της καντιανής ηθικής. Αυτό σημαίνει ότι οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να εξετάσουν τις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου στη γνωστική και συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού και να λάβουν μέτρα για να μετριάσουν τυχόν αρνητικές επιπτώσεις (Seeker, B, 1999, σελ. 45).

Επιπλέον, θα πρέπει να προσέχουν τον πιθανό ρόλο των γονέων στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, καθώς οι γονείς έχουν επίσης ευθύνη να προάγουν την αυτονομία και την ευημερία του παιδιού τους. Σε περιπτώσεις όπου το παιδί δεν είναι ικανό να λάβει αποφάσεις, οι γονείς μπορεί να κληθούν να λάβουν αποφάσεις για λογαριασμό του παιδιού, σε συνεννόηση με τους επαγγελματίες υγείας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να παρέχονται σαφείς πληροφορίες στους γονείς αναφορικά με την κλινική εικόνα του παιδιού και να τους βοηθούν με γόνιμο τρόπο στη λήψη μιας τεκμηριωμένης και επωφελούς για το παιδί απόφασης, σεβόμενοι την αυτονομία και την αξιοπρέπεια του παιδιού στο βαθμό που κρίνεται εφικτό (Gillon, R., 2003, σελ. 310).

Συμπερασματικά, η καντιανή ηθική παρέχει ένα πλαίσιο για την κατανόηση των ευθυνών των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης στη χορήγηση φαρμάκων στα παιδιά. Οι επαγγελματίες υγείας έχουν καθήκον να ενεργούν προς το καλύτερο συμφέρον των ασθενών τους, που περιλαμβάνει τον σεβασμό της αυτονομίας τους και την προώθηση της ανάπτυξής τους σε αυτόνομα όντα. Αυτό το καθήκον θεμελιώνεται στις αρχές της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και της ορθολογικής αυτοδιοίκησης, οι οποίες είναι κεντρικές για την ηθική φιλοσοφία του Καντ. Επιπλέον, οι γιατροί και οι νοσηλευτές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το βέλτιστο συμφέρον του παιδιού, το οποίο μπορεί να έρχεται σε σύγκρουση με τις επιθυμίες των γονέων. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να συνηγορούν για την ευημερία του παιδιού και να διασφαλίζουν τον σεβασμό της αυτονομίας και της αξιοπρέπειάς του.

Τέλος, θα πρέπει επίσης να εξετάζεται ο αντίκτυπος της φαρμακευτικής αγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών σε αυτόνομα όντα. Ενώ η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να είναι απαραίτητη για τη θεραπεία της ασθένειας, μπορεί, παράλληλα, να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του παιδιού. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους της φαρμακευτικής αγωγής και να εξετάζουν εναλλακτικές θεραπείες, εφόσον μια τέτοια προσέγγιση θεωρηθεί πως εξυπηρετεί καλύτερα τα συμφέροντα του παιδιού.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διερευνώντας τα πρόσφατα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τη διάγνωση και αγωγή των ψυχικών διαταραχών σε ανηλίκους, διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Κατά την ανάλυση των νευροαναπτυξιακών παραγόντων (1<sup>ο</sup> κεφάλαιο) παρατηρούμε ιδιαίζουσες δομικές και λειτουργικές ιδιαιτερότητες στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος ανά αναπτυξιακή περίοδο σε παιδιά και έφηβους, που δεν μπορούν να διαπιστωθούν κατά τη μελέτη ενηλίκων.
- Η πλειονότητα των πληροφοριών για την χρήση των ψυχοφαρμάκων στα παιδιά προέρχεται από ερευνητικές εργασίες και την κλινική εμπειρία στον χώρο των ενηλίκων. Οπότε, είναι φυσικό να αντιμετωπίζεται με διστακτικότητα η εγκυρότητά τους, η ασφάλειά τους και να αμφισβητείται η διαδικασία εφαρμογής πληροφοριών από ενήλικες σε ανήλικους.
- Η χρήση διαγνωστικών κριτηρίων ενηλίκων ( π.χ. DSMIV, ICD-10) σε παιδιά, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και όχι γενικευμένα χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι αναπτυξιακές ιδιαιτερότητες της παιδικής ή εφηβικής ηλικίας, καθώς και οι συννοσηρότητες.
- Περιορισμένος είναι ο αριθμός εκτεταμένων και έγκυρων παιδοψυχιατρικών μελετών πάνω στην ορθή χρήση των ψυχοφαρμάκων.
- Εμπόδιο στην εξέλιξη της έρευνας, το γεγονός ότι οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι συνήθως βραχείες και η μελέτη των μακροχρόνιων θεραπευτικών αποτελεσμάτων είναι μεθοδολογικά δύσκολη.
- Η υπεροχή των νέων φαρμάκων συνήθως αποδεικνύεται έναντι εικονικού φαρμάκου, συνεπώς υπάρχει κίνδυνος υπερεκτίμησης της αποτελεσματικότητας του υπό δοκιμή φαρμάκου.
- Η συνταγογράφηση χωρίς επίσημη έγκριση (off label) είναι συνηθισμένη στην παιδοψυχιατρική λόγω των περιορισμένων ερευνών στον παιδικό πληθυσμό.
- Η πλειοψηφία των πειραμάτων γίνεται με τη χρήση ζωικών «μοντέλων».

Η αναπαραγωγή οποιασδήποτε ανθρώπινης ασθένειας στα ζώα είναι μια σοβαρή πρόκληση, και αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις ψυχιατρικές διαταραχές. Παρόλα αυτά,

παρέχουν νέες πληροφορίες για το ρόλο των συστημάτων νευροδιαβιβαστών και των γονιδίων στη συμπεριφορική λειτουργία.

Όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων σε ανήλικους, ανοίγονται ταυτόχρονα δύο πεδία αντιπαράθεσης.

- Το ένα αφορά την αδυναμία που συναντάται στη διάγνωση των ψυχιατρικών νόσων σε ανήλικους να υιοθετήσει μία επιστημονικά αποδεκτή και αντικειμενική θεώρηση του παθολογικού, που να προκύπτει από τον συγκερασμό βιολογίας και ψυχολογίας με αποτέλεσμα, την έλλειψη σταθμισμένων πρωτοκόλλων διάγνωσης και αντιμετώπισης περιστατικών στο κλινικό πεδίο.
- Το άλλο αφορά την έλλειψη επιστημονικής γνώσης ως προς την επίδραση των ψυχοτρόπων ουσιών που προτείνονται σε ανήλικους, καθώς η λειτουργία του εγκεφάλου συνεχίζει να αναπτύσσεται και να διαμορφώνεται από εξωγενείς παράγοντες μέχρι την ενηλικίωση.

Λόγω των προαναφερόμενων διαπιστώσεων, αλλά και της κοινωνικής προκατάληψης όσον αφορά το τι εστί ψυχιατρική ασθένεια, υπάρχει γενικότερα μία αμφισβήτηση της βιολογικής συνιστώσας της ψυχοπαθολογίας στα παιδιά, επομένως και της φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

#### **Αποτελέσματα:**

A. Ρήξη μεταξύ της βιολογικής και ψυχολογικής συνιστώσας της παθογένειας των ψυχιατρικών διαταραχών.

B. Σύγκρουση ανάμεσα στην φαρμακευτική αντιμετώπιση και την ψυχοθεραπευτική προσέγγιση.

Η επίλυση αυτών των συγκρούσεων αποτελεί το βασικό ένα ηθικό ζήτημα. Η ψυχική ασθένεια πρέπει να αντιμετωπίζεται λαμβάνοντας υπόψη και τις δύο συνιστώσες του προβλήματος εξίσου και συνεργατικά. Στην πραγματικότητα η φαρμακευτική αγωγή μπορεί εξαλείψει συμπτώματα ή και να αλλάξει την πορεία της ασθένειας, αλλά και η ψυχοθεραπεία να επιφέρει βιολογικές αλλαγές.

#### **Η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών σε ανήλικους αποτελεί ένα ιδιαίτερο πεδίο ηθικών προβληματισμών.**

Η ψυχική υγεία είναι αναφαίρετο και θεμελιώδες δικαίωμα του παιδιού. Ουσιαστική αλλαγή στις αντιλήψεις για την ψυχική υγεία των παιδιών μπορεί να επιτευχθεί όταν το παιδί κατανοείται σαν εξελισσόμενο ον, που επηρεάζεται από τις σχέσεις του με τον κόσμο των ενηλίκων.

Οι βασικές θεμελιώδεις αρχές Καντιανής Ηθικής αποτελούν πυξίδα στην επίλυση των προκλήσεων που εμφανίζονται στην Παιδοψυχιατρική. Η σταθερή και σταθμισμένη διαδικασία που επιβάλλεται να ακολουθήσει ο ιατρός κατά την αξιολόγηση ενός περιστατικού, δεν θα πρέπει να περιορίζεται στην ενήμερη επιστημονική του γνώση, αλλά θα πρέπει να συνεκτιμάται η δυναμική της οικογένειας, όπου κεντρικό ρόλο κατέχει ο εύθραυστος ψυχισμός του ανήλικου.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

### **1. Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία**

AACAP official action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1580–1582.

Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;(Suppl 1):S1–S5.

American Psychiatric Association. (1994). Διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV (Επιμέλεια ελληνικής μετάφρασης, Γκοτζαμάνης Κ.), Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1996.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994 DSM-IV-TR (Text Revision)

Anderson S, Rutstein M, Benzo J, Hostetter J, Teicher M. Sex differences in dopamine receptor overproduction and elimination. *Neuroreport*. 1997;8:1495–1498.

Anticevic A, Hu S, Zhang S, et al. Global Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis Identifies Frontal Cortex, Striatal, and Cerebellar Dysconnectivity in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* 2014;75:595-605.

Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, Sandhu R, Sharma S. Maturation of the adolescent brain *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9 449–461.

Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, David Palacio J, Guillermo Palacio L, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet*. 2004;75:998–1014.

Arichi T, et al. Localization of spontaneous bursting neuronal activity in the preterm human brain with simultaneous EEG-fMRI. *Elife*. 2017; 6.

Armenteros JL, Davies, M. Antipsychotics in early onset schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2006;15:141–148.

Arnsten AFT. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Epub*. 2006;31(11):2376-83.

Barkley RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: The Guilford Press, 1998.

Bartoli F, et al. Comparing 1-year effectiveness and acceptability of once-monthly paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate for schizophrenia spectrum disorders: Findings from the STAR Network Depot Study. *Psychiatry Research*. 2022; 309: 114405.

Benes FM, Taylor JB, Cunningham MC. Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cereb Cortex*. 2000;10: 1014–1027.

Berger SL, Kouzarides T, Shiekhhattar R, Shilatifard AI. An operational definition of epigenetics. *Genes and Development*. 2009; 23:781-783.

Berretta S, Pantazopoulos H, Markota M, Brown C, Batzianouli ET. Losing the sugar coating: potential impact of perineuronal net abnormalities on interneurons in schizophrenia. *Schizophr. Res. GABA Syst. Schizophrenia: Cells Mol. Microcircuitry*. 2015; 167:18–27.

Biederman J. Advancing the neuroscience of ADHD. Attention - deficit / hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psych* 2005; 57: 1215-1220.

Boedhoe P, Schmaal L, Thompson PM, et al. Working Group E-O. Neuroimaging of Cortical Brain Alterations in Adult and Pediatric Obsessive-Compulsive disorder: Preliminary Findings from the ENIGMA Obsessive Compulsive Disorder Working Group. *Biol Psychiatry* 2017;81:S41.

Bonnin A, Torii M, Wang L, Rakic P, Levitt P. Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1. *Nat Neurosci*. 2007; 10:588–597.

Boon-yasidhi V, Kim YS, Scahill L. An open-label, prospective study of guanfacine in children with ADHD and tic disorders. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88(Suppl 8):S156–62.

Brasic JR, Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder, Updated: Feb 10, 2022 , <https://emedicine.medscape.com/article/1826591-treatment?reg=1>

Briars L, Todd T. A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016; 21:192-206.

Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2011; 69:1160-1167.

Caballero A, Flores-Barrera E, Cass DK, Tseng KY. Differential regulation of parvalbumin and calretinin interneurons in the prefrontal cortex during adolescence. *Brain Struct Funct*. 2014; 219:395–406.

Cabana-Domínguez J, Torrico B , Reif A, Fernández-Castillo N , Cormand B. Comprehensive exploration of the genetic contribution of the dopaminergic and serotonergic pathways to psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2022; 12(1):11.

Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM: Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19–23.

Cao M, Huang H, Peng Y, Dong Q, He Y. Toward Developmental Connectomics of the Human Brain. *Front Neuroanat*. 2016; 10:25.

Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*. 2000;97:12-17.

Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science*. 2017; 358:478–482.

Casey BJ, Getz S, Galvanb A, The adolescent brain. *Dev Rev*. 2008; 28(1): 62–77.

Carr A. Evidence-based practice in family therapy and systemic consultation: I. child focused problems. *Journal of Family Therapy*. 2000; 22:29-60.

Casey BJ, Jones RM. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2010; 49(2): 1189–1201.

Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, Czernecki V, Robertson MM, Martino D, Munchau A, Rizzo R, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):155–71.

- Cicchetti D, Tucker D. Development and self-regulatory structures of the mind. *Development and Psychopathology*. 1994; 6:533-549.
- Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 2004;43(5):559–67.
- Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment. Rockville (MD): Agency for healthcare research and quality (US); 2011. Report No.: 12-EHC003-EF.
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry*. 2003;160: 1041-1052.
- Cheadle L, Rivera SA, Phelps JS, Ennis KA, Stevens B, Burkly LC, Lee WA, Greenberg ME. Sensory experience engages microglia to shape neural connectivity through a non-phagocytic mechanism. *Neuron*. 2020; 108(3):451–468.e9.
- Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci*. 2013; 35: 102–129.
- Ching C, Elick GD, Poulton AS. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(7):630-639.
- Chini M, Hanganu-Opatz IL. Prefrontal cortex development in health and disease: Lessons from rodents and humans. *Trends Neurosci*. 2021; 44(3): 227–240.
- Chugani D, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse J, Lee J, Chugan H. Developmental Changes in Brain Serotonin Synthesis Capacity in Autistic and Nonautistic Children, *Annals of Neurology*. 1999; 45(3):287.
- Chung WS, Clarke LE, Wang GX, Stafford BK, Sher A, Chakraborty C, Joung J, Foo LC, Thompson A, Chen C, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature*. 2013; 504: 394–400.
- Chung WS, Allen NJ, Eroglu C. Astrocytes Control Synapse Formation, Function, and Elimination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(9):a020370.
- Clarke, HF, Cardinal, RN, Rygula, R, Hong, YT, Fryer, TD, Sawiak, SJ, Ferrari, V, Cockcroft, G, Aigbirhio, FI, Robbins, TW, Roberts, AC. Orbitofrontal dopamine depletion upregulates caudate dopamine and alters behavior via changes in reinforcement sensitivity. *J. Neurosci*. 2014; 34, 7663–7676.
- Cohen, A. (2012). Enabling the Realization of Humanity: The Anthropological Dimension of Education. In *Kant and Education* (pp. 152-162). Routledge.
- Cooper C, Robertson MM, Livingston G. Psychological morbidity and caregiver burden in parents of children with Tourette's disorder and psychiatric comorbidity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003; 42(11) : 1370–5.
- Corves C et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis». *Lancet*. 2009; 373 (9657): 31–41.
- Coulter CL, Happe, HK, Murrin LC. Postnatal development of the dopamine transporter: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res. Dev*. 1996; 92:172–181.
- Crane J, et al, Family-based genetic association study of DLGAP3 in Tourette Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156B(1):108-14.
- Davis MC, et al. Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39: 2070–2077.
- Dean, R. (2012). Moral Education and the Ideal of Humanity. In *Kant and Education* (pp. 139-151). Routledge.

- DeVeugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, et al. Clomipramine Hydrochloride in Childhood and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder—a Multicenter Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:45-9.
- Ding J , Li X ,Tian H , Wang L , Guo B , Wang Y, Li W, Wang F , Sun T. SCN1A
- Ding J, et al, SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Neurol*. 2021 Dec 24;12:743726.
- Drubach DA. Obsessive-Compulsive Disorder. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21:783-8. 17.
- Dubois J, et al. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*. 2014a; 276:48–71.
- Edwards S J L. , Lilford R J, Thornton J, Hewison J. (1998) Informed consent for clinical trials: in search of the “best” method. *Social Science and Medicine*, 47 (11): 1825-1840.
- Enwright JF, Sanapala S, Foglio A, Berry R, Fish KN, Lewis DA.Reduced labeling of parvalbumin neurons and perineuronal nets in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol*.2016; 41:2206–2214.
- Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage*. 2005;25(4):1279–1291.
- Faraone et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1313–1323.
- Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17:319–334.
- Fields RD. A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nat. Rev. Neurosci*. 2015;16(12):756–767.
- Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, Neville BG, Aylett SE. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia*. 2013; 54(12):2071-81.
- Fuhrmann D, Knoll LJ & Blakemore SJ. Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends in cognitive sciences*. 2015; 19(10): 558-566.
- Fung SJ, Webster MJ, Sivagnanasundaram, S, Duncan C, Elashoff M, Weickert CS. Expression of interneuron markers in the dorsolateral prefrontal cortex of the developing human and in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2010; 167:1479–1488.
- Fuster JM, Bodner M, Kroger J. Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature*. 2000; 18;405(6784):347-51.
- Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *Journal of Neuroscienc*.2006;26(25): 6885-6892.
- Galvan A, Adolescent development of the reward system. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2010; 4:1-9.
- Garrett Bob, Hough Gerald,Εγκέφαλος και Συμπεριφορά,Εισαγωγή στη συμπεριφορική νευροεπιστήμη,μτφ. Ρέντα Ε, Τσακκίδου Τ, Εκδ. Gutenberg, 2021, σ.59.
- Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4:1002–1012.
- Geffen J, Forster K. Treatment of adult ADHD: a clinical perspective. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018; 8(1):25-32.
- Geller DA, Wagner KD, Emslie G, et al. Paroxetine Treatment in Children and Adolescents With Obsessive Compulsive Disorder: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:1387-96.

- Gfesser, J., Kittel-Schneider, S. Guidelines on Mood Stabilizers. In: Riederer, P., Laux, G., Mulsant, B., Le, W., Nagatsu, T. (eds) *NeuroPsychopharmacotherapy* Springer.2020, p.1–49.
- Ghisleni C, Bollmann S, Poil S, Brandeis D, Martin E, Michels L, O’Gorman RL, Klaver P. Subcortical glutamate mediates the reduction of short-range functional connectivity with age in a developmental cohort. *J Neurosci*. 2015;35:8433–8441.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2(10):861–863.
- Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1021:77–85. 22.
- Gillberg C. The epidemiology of early onset schizophrenia. In: Remschmidt H (ed) *Schizophrenia in children and adolescents*. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2000, p.43-59.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007; 151(6): 737–748.
- Gilmore JH, et al. Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain, *J Neurosci*. 2007; 27:1255–60.
- Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood, *Nat Rev Neurosci*. 2018 February 16; 19(3): 123–137.
- Gillon, R. (2003). Ethics needs principles—four can encompass the rest—and respect for autonomy should be “first among equals”. *Journal of medical ethics*, 29(5), 307-312.
- Glahn A, Prell T, Grosskreutz J, et al. Obsessivecompulsive disorder is a heterogeneous disorder: evidence from diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging. *BMC Psychiatry*. 2015;15:135.
- Glasheen C, Batts K, Karg R. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun. Table 3.22, DSM-IV to DSM-5 Schizophrenia .
- Gray JAM. Evidence-Based Healthcare. New York, NY: Churchill. Livingstone, 1997.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport J, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004;101: 8174–8179.
- Goldstein MJ & Miklowitz, DJ. The effectiveness of psychoeducational family therapy in the treatment of schizophrenic disorders. *Journal of Marital and Family Therapy* 1995;21 (4):361-76.
- Gonon FG , Nonlinear relationship between impulse flow and dopamine released by rat midbrain dopaminergic neurons as studied by in vivo electrochemistry. *Neuroscience*. 1988; 24:19–28.
- Goodman WK, Grice DE, Lapidus KAB, et al. ObsessiveCompulsive Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37:257-67.
- Grande I, et al. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1561–1572.
- Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical neurology* (8th έκδοση). New York: McGraw-Hill Medical, Chapter 12, 2012.
- Greenhill LL, et al. Practice, parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc*. 2002;41(2 Suppl):26S–49.
- Grinspan J, Wrabetz L, Kamholz J. Oligodendrocyte maturation and myelin gene expression in PDGF-treated cultures from rat cerebral white matter. *J Neurocytol*. 1993; 22(5):322-33.



Grünblatt E, Marinova Z, Roth A, et al. Combining genetic and epigenetic parameters of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2018; 96:209-17.

Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull.* 2007;33:921-931.

Han DH, McDuff D, Thompson D, Hitchcock ME, Reardon CL, Hainline B. Attention-deficit/hyperactivity disorder in elite athletes: a narrative review. *Br J Sports Med.* 2019; 53(12):741-745.

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005;10:40-68.

Harrison PJ, Colbourne L, Harrison CH. The neuropathology of bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatr.* 2020; 25:1787–1808.

Helzer JE, Burnam MA, McEvoy LT. Alcohol abuse and dependence. In Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study.* New York: Free Press. 1991; 81-115.

Herbert, G. B. (2012). Bringing morality to appearances: Kant's theory of education. In *Kant and Education* (pp. 81-93). Routledge.

Hill J, et al. Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010a; 107:13135–40.

Hill RA, Wu YWC, Kwek P, van den Buuse M. Modulatory effects of sex steroid hormones on brain-derived neurotrophic factor-tyrosine kinase B expression during adolescent development in C57Bl/6 mice. *J. Neuroendocrinol.* 2012; 24:774–788.

Hoftman GD, Lewis DA. Postnatal developmental trajectories of neural circuits in the primate prefrontal cortex: identifying sensitive periods for vulnerability to schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2011; 37:493–503.

Holland D, et al. Structural growth trajectories and rates of change in the first 3 months of infant brain development. *JAMA Neurol.* 2014; 71:1266–74.

Hollis C, Pennant M, Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, Whittington C, Stockton S, Larsson L, Bunton P, Dobson S, Groom M, Hedderly T, Heyman I, Jackson GM, Jackson S, Murphy T, Rickards H, Robertson M, Stern J. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess.* 2016;20(4):1–450, vii–viii.

Homberg JR, Contet C. Deciphering the interaction of the corticotropin-releasing factor and serotonin brain systems in anxiety-related disorders. *J Neurosci.* 2009;29:13743–13745.

Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, Schulze-Bonhage A, Kahana MJ. Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb. Cortex N. Y. N.* 2003; 13(12):1369–1374.

Huang H, et al. Development of human brain structural networks through infancy and childhood. *Cereb Cortex.* 2015; 25:1389–404.

Huggler, J. (2012). Culture and Paradox in Kant's Philosophy of Education. In *Kant and Education* (pp. 94-106). Routledge.

Huttenlocher P, *Neural Plasticity: The Effects of the Environment on the Development of the Cerebral Cortex*, Harvard University Press, 2002.

Huys D, Hardenacke K, Poppe P, Bartsch C, Baskin B, Kuhn J. Update on the role of antipsychotics in the treatment of Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:95–104.

Jain R, Segal S, Kollins SH, et al. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50:171-9.

- Jain R, Katic A. Current and investigational medication delivery systems for treating attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18(4).
- Janssen J, Reig S, Parellada M, et al. Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1311-1320.
- Jensen PS, Hoagwood K. The book of names: DSM-IV in context. *Developmental Psychopathology*. Crossref Medline. 1997; 9:231-249.
- Kant, I. (2002). *Groundwork for the Metaphysics of Morals*. Wood AW (ed) New Haven & London: Yale University Press.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:13–23.
- Kariuki-Nyuthe C, Gomez-Mancilla B, Stein DJ. Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. *Current Opinion in Psychiatry* 2014;27:32-7.
- Khazipov R, Luhmann HJ. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci*. 2006; 29:414–418.
- Kiejna A, et al. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Pol*. 2002; 36(4):539-48.
- Kleingeld, P. (2007). Kant's second thoughts on race. *The Philosophical Quarterly*, 57(229), 573-592.
- Knickmeyer RC, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci*. 2008; 28:12176–82.
- Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*. 2003; 302:1181–1185.
- Kong XZ, Boedhoe PSW, Abe Y, et al. Mapping Cortical and Subcortical Asymmetry in Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry Biol Psychiatry*. 2020; 87(12):1022-1034.
- Koseki T. et al. Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviours associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15:1489–1501.
- Kozberg M, Hillman E. Neurovascular coupling and energy metabolism in the developing brain. *Prog Brain Res*. 2016; 225:213–42.
- Kuipers E, Leff J, Lam D. Family work for schizophrenia. A practical guide. 2<sup>nd</sup> edition. The Royal College of Psychiatrists, London, UK, 2002.
- Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz SC. Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008;34(1):60–71.
- Kwong KK, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:5675–9.
- Lane SD, Cherek DR. Risk taking by adolescents with maladaptive behavior histories. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2001; 9: 74-8.
- Larsena B, Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018; 94:179–195.
- Laviola G, Macri S, Morley-Fletcher S, Adriani W. Abstract risk-taking behavior in adolescent mice: Psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2003;27:19–31.
- Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*. 2012; 60(1): 340–352.
- Li G, et al. Mapping region-specific longitudinal cortical surface expansion from birth to 2 years of age. *Cereb Cortex*. 2013; 23:2724–33.

- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88: 10218–10221.
- Lim KO, Harris D, Beal M, et al. Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol Psychiatry*. 1996;40:4-13.
- Liston C. et al. Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cereb. Cortex*. 2006; 16(4): 553–560.
- Lowry CA Functional subsets of serotonergic neurones: implications for control of the hypothalamic-pituitary–adrenal axis. *J Neuroendocrinol*. 2002; 14:911–923.
- Lucarelli P, Rizzo R, Gagliano A et al. Association between D18S474 locus on chromosome 18q12 and idiopathic generalized epilepsy. *Brain and Development* 2007;29:9–12.
- Luciana M, Wahlstrom D, Porter JN, Collins PF. Dopaminergic modulation of incentive motivation in adolescence: age-related changes in signaling, individual differences, and implications for the development of self-regulation. *Dev. Psychol*. 2012; 48, 844–861.
- Luna, B., Marek, S., Larsen, B., Tervo-Clemmens, B., Chahal, R. An integrative model of the maturation of cognitive control. *Annu. Rev. Neurosci*. 2015; 38, 151–170.
- Lyall AE, et al. Dynamic Development of Regional Cortical Thickness and Surface Area in Early Childhood. *Cereb Cortex*. 2015; 25:2204–12.
- Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, Shaban K. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- Mallya AP, Wang HD, Lee HNRE, Deutch AY, Microglial pruning of synapses in the prefrontal cortex during adolescence. *Cereb. Cortex*. 2019; 29:1634–1643.
- March JS, Biederman J, Wolkow R, et al. Sertraline in Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA*. 1998;280:1752-6.
- Marek S. et al. Adolescent development of cortical oscillations: power, phase, and support of cognitive maturation. *PLoS Biol*. 2018; 16(11):e2004188.
- Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2006; 20:841–866.
- Matsuzawa J, et al. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cereb Cortex*. 2001; 11:335–42.
- McClellan JM, Susser E, King MC. Maternal famine, de novo mutations, and schizophrenia. *JAMA*. 2006;296:582-584.
- Mei L, Nave KA. Neuregulin–ErbB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. *Neuron*. 2014; 83:27.
- Millan M, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives nature reviews, *Drug Discovery*. 2015; 15(7):485-515.
- Miller DJ, Duka T, Stimpson CD, Schapiro, SJ, Baze WB, McArthur MJ, Fobbs AJ, Sousa AMM, Sestan N, Wildman DE, Lipovich, L, Kuzawa CW, Hof PR, Sherwood CC. Prolonged myelination in human neocortical evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2012; 109(41): 16480–16485.
- Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(2):e358-65.
- Mills KL, et al. Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage*. 2016; 141:273–81.
- Miyamoto S, Duncan G, Marx C, Lierberman J. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10:79–104.
- Moshé SL. The International League Against Epilepsy at the threshold of its second century: Challenges and opportunities. *Epilepsia*. 2009; 50(12): 2508 – 2513.

- Mount, C.W. and Monje, M. Wrapped to adapt: experience-dependent myelination. *Neuron*. 2017; 95, 743–756.
- Murphy TK, Fernandez TV, Coffey BJ, Rahman O, Gavaletz A, Hanks CE, Tillberg CS, Gomez LI, Sukhodolsky DG, Katsovich L, Scahill L. Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(9):762–70.
- Murray CJ, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*. Boston, Mass: Harvard University Press; 1996.
- Nazeer A, Latif F, Mondal A, Azeem MW, Greydanus DE. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *Transl Pediatr*. 2020; 9(Suppl 1):S76-S93.
- Neubauer B, Grob S, Hahn A. Epilepsy in Childhood and Adolescence, *Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int*. 2008; 105(17): 319–28.
- Nissen JB, Parner E. The importance of insight, avoidance behavior, not-just-right perception and personality traits in pediatric obsessive-compulsive disorder (OCD): a naturalistic clinical study. *Nord J Psychiatry*. 2018; 72(7):489-96.
- O'Donnell P. Adolescent maturation of cortical dopamine. *Neurotox. Res*. 2010; 18, 306–312.
- Oates J, Karmiloff-Smith A, Johnson M. *Developing Brains*. The Open University Child and Youth Studies Group The Open University Walton Hall, United Kingdom, 2012, p.12-14.
- Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, et al. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (7): CD009377.
- Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD007990.
- Parker M. Whither our art? Clinical wisdom and evidence-based medicine. *Med Health Care Philos*. 2002;5(3):273–80.
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F & Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci*. 2005; 283:77-401.
- Paus T. et al. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat. Rev. Neurosci*. 2008; 9(12):947–957.
- Pavlidis GTh, Giannouli V. Linking ADHD - Dyslexia and Specific Learning Difficulties In: Garner P, Kauffman JM. & Elliott J. (Eds.) ,*Handbook of Emotions & Behavioural Difficulties*, London, 2014.
- Pedrosa LRR, et al. Time Window of the Critical Period for Neuroplasticity in S1, V1, and A1 Sensory Areas of Small Rodents: A Systematic Review. *Front Neuroanat*. 2022;16:763245.
- Pellegrino, E. D. (1994). The four principles and the doctor-patient relationship: the need for a better understanding.
- Peper JS, van den Heuvel MP, Mandl RC, Hulshoff Pol HE, van Honk J. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8): 1101–1113.
- Petanjek Z. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2011; 108(32):13281–13286..
- Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35, 1110 –1124.
- Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, Ginsburg GS, Deckersbach T, Dziura J, Levi-Pearl S, Walkup JT. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(19):1929–37.
- Pinto A, Mancebo MC, Eisen JL, et al. The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):703-711.

- Porter LL, Rizzo E, Hornung JP. Dopamine affects parvalbumin expression during cortical development in vitro. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1999; 19: 8990-9003.
- Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingham L, Carroll A, Dion Y, Luscombe S, Steeves T, Sandor P. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 2012;57(3):133–43.
- Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 2009;166: 540-556.
- Purves-Tyson TD, Allen K, Fung S, Rothmond D, Noble PL, Handelsman DJ, Shannon Weickert C. Adolescent testosterone influences BDNF and TrkB mRNA and neurotrophin-interneuron marker relationships in mammalian frontal cortex. *Schizophr. Res.* 2015; 168:661–670.
- Rapoport JL, Gied J, Jacobsen LK et al. Childhood-onset schizophrenia: Progressive ventricular enlargement during adolescence on MRI brain re-scan. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 897-903.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry.* 2005;10:434-449.
- Remer J, et al. Quantifying Cortical Development in Typically Developing Toddlers and Young Children, 1–6 Years of Age. *NeuroImage.* 2017 Apr 5. In Press.
- Remschmidt H, Martin M, Hennighausen K, Schulz E. Treatment and rehabilitation of early onset schizophrenia. In: Remschmidt H (ed) *Schizophrenia in children and adolescents.* Cambridge University Press .Cambridge. UK. 2001; 9:192–267.
- Riddle MA, Scahill L, King RA, et al. Double-Blind, Crossover Trial of Fluoxetine and Placebo in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:1062-9.
- Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, et al. Fluvoxamine for Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:222-9.
- Roberts AC, Díez-García J, Rodriguiz RM, López IP, Luján R, Martínez-Turrillas R, Picó E, Henson MA, Bernardo DR, Jarrett TM, Clendeninn DJ, López-Mascaraque L, Feng G, Lo DC, Wesseling JF, Wetsel WC, Philpot BD, Pérez Otaño I. Downregulation of NR3A-containing NMDARs is required for synapse maturation and memory consolidation. *Neuron.* 2009; 63:342–356.
- Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *Journal of Psychosomatic Research* 2008a; 65(5): 461–72.
- Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *Journal of Psychosomatic Research* 2008b; 65 (5): 473–86.
- Robertson MM. Tourette syndrome in children and adolescents: aetiology, presentation and treatment. *BJPsych Advances.* 2016; 22(3):165–175.
- Robertson MM, Eapen V, Singer HS, et al. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;2(3):16097.
- Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(4):173–96.
- Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Muñchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette syndrome. *Neuropharmacology.* 2013;68:143–9.

- Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Muñchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette syndrome. *Neuropharmacology*. 2013;68:143–9.
- Rosat A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy, *CNS Drugs*.2015; 29:847–863.
- Rosenberg DR, Lewis DA. Changes in the dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex during late postnatal development: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Biol. Psychiatry*.1994; 36: 272–277.
- Rubinov M, Bullmore E. Schizophrenia and abnormal brain network hubs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15:339–349.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-6.
- Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim SH, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia—Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Prog. Neurobiol*. 2015;134: 178–201.
- Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar AI, Iñiesta-Sepúlveda M, Rosa-Alcázar A. Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2014; 28(1):31-44.
- Santos FJ, Oliveira RF, Jin X, Costa RM. Corticostriatal dynamics encode the refinement of specific behavioral variability during skill learning. *Elife*.2015; 29;4:e09423.
- Secker, B. (1999). The appearance of Kant's deontology in contemporary Kantianism: Concepts of patient autonomy in bioethics. *The Journal of medicine and philosophy*, 24(1), 43-66.
- Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000; 9: 541-55.
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012; 74: 691–705.
- Schalbetter et al.,Adolescence is a sensitive period for prefrontal microglia to act on cognitive development *Sci. Adv*.2022; 8:eabi6672.
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011;43:969-976.
- Schlegel A, Barry H. *Adolescence: an Anthropological Inquiry*. Free Press, New York, NY, US. 1991.
- Schmidt SJ. et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur. Psychiatry*. 2015; 30:388–404.
- Schultz W. Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol*. 2004; 14(2):139–147
- Selemon LD. A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3: e238.
- Shafee R, Buckner RL, Fischl B. Gray matter myelination of 1555 human brains using partial volume corrected MRI images. *NeuroImage* 2015; 105:473–485.
- Shadish W, Montgomery L, Wilson P. The effects of family and marital psychotherapies: a meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1993; 61:992-1002.
- Sharpe, VA & Faden, AI. (1998). *Medical Harm: Historical, Conceptual and Ethical Dimensions of Iatrogenic Illness*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shavitt RG, de Mathis MA, Oki F, et al. Phenomenology of OCD: Lessons from a large multicenter study and implications for ICD-11. *J Psychiatr Res* 2014;57:141-8.
- Shulman EP, Smith, AR, Silva, K, Icenogle, G, Duell, N, Chein J, Steinberg L. The dual systems model: review, reappraisal, and reaffirmation. *Dev. Cognit. Neurosci*.2016; 17:103–117.

Sikich L, Frazier J, McClellan J, Findling R, Vitiello B, Ritz L, Lieberman J. Double blind comparison of first-and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: Findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *American Journal of Psychiatry*. 2008; 165: 1420–1431.

Simmonds DJ, Hallquist MN, Luna B. Protracted development of executive and mnemonic brain systems underlying working memory in adolescence: A longitudinal fMRI study. *NeuroImage*. 2017; 157:695-704.

Simpson EH, et al. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition. *Biol. Psychiatry*. 2013; 13: 1056–1061.

Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, et al. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 80:372-81.

Sinopoli VM, Erdman L, Burton CL, et al. Serotonin system gene variants and regional brain volume differences in pediatric OCD. *Brain Imaging Behav*. 2020 ;14(5):1612-1625.

Sjowall D, Thorell LB. Functional impairments in attention deficit/hyperactivity disorder: The mediating role of neuropsychological functioning. *Developmental Neuropsychology* 2014; 39:187–204.

Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2006; 166, 117-123.

Sodhi MS, Sanders-Bush. Serotonin and brain development. *Int Rev Neurobiol* 59:111–174.

Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen–BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front. Neuroendocrinol. Estrogen Growth Fact. Brain Funct*. 2006; 27:404–414.

Spear LP. Neurobehavioral changes in adolescence. *Current Directions in Psychological Science*. 2000;9:111-114.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35:409–432

Stahl SM. Attention deficit hyperactivity disorder. In: *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3rd ed. Cambridge University Press, 2008, p. 863-97.

Stephen J. McPhee, Gary D. *Pathophysiology of disease : an introduction to clinical medicine (6th έκδοση)*. New York: McGraw-Hill Medical, Chapter 7, 2010.

Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*. 2007; 131: 1164–1178.

Sundstrom E, Kolare S, Souverbie F, Samuelsson EB, Pschera H, Lunell NO, Seiger A. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993; 75(1):1–12.

Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155: 264–71.

Szatmari P. *The Art of Evidence-Based Child Psychiatry*. EBMH. 2003;6:99-100.

Takesian AE, Hensch, TK. Balancing plasticity/stability across brain development. *Prog. Brain Res*. 2013; 207: 3–34.

Tarazi F, Baldessarini R. Regional localization of dopamine and ionotropic glutamate receptor subtypes in striatolimbic brain regions. *J Neurosci Res*. 1999;55:401–410.

The MTA cooperative group. A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073–1086.

- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11650-11655.
- Toth, G.; Fekete, M. 5-Hydroxyindole acetic excretion in newborns, infants and children. *Acta Paediatr. Hung*.1986; 27:221–226.
- Toyoizumi T, Miyamoto H, Yazaki-Sugiyama Y, Atapour N, Hensch TK, Miller KD. A theory of the transition to critical period plasticity: inhibition selectively suppresses spontaneous activity. *Neuron*. 2013; 80:51–63.
- Tsinorema, S. (2015). «The Principle of Autonomy and the Ethics of Advance Directives», *Synthesis Philosophica*, 59.
- Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W, Haenschel C, Sireteanu R, Rodriguez E. The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2009; 106:9866–9871.
- van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2014;24, 32–48.
- van den Heuvel MP, et al. The Neonatal Connectome During Preterm Brain Development. *Cereb Cortex*. 2015; 25:3000–13. [PubMed: 24833018]
- Volkmar F, Tsatsanis K. Childhood schizophrenia. In: Lewis M (edit) *Child and Adolescent Psychiatry, A comprehensive Textbook*, 3rd ed, 2002, LWW.
- Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ. The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience*. 1988; 25:857– 887.
- Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA, et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* .2002; 41:1224–30.
- Walsh D, Bennett N. *Why Do They Act That Way? A Survival Guide to the Adolescent Brain for You and Your Teen*. New York: Simon and Schuster, 2004.
- Wang Y, Adamczyk A, Shugart YY, et al. A screen of SLC1A1 for OCD-related alleles. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:675-9.
- Webster MJ, Weickert CS, Herman MM, Kleinman JE. BDN mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Brain Res. Dev. Brain Res*.2002; 139: 139–150.
- Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U, Exiga M, Vadasiute A, Raggioli A, Schertel A, Schwab Y, Gross CT. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat. Commun*.2018; 9(1):1228.
- Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull*. 2001; 56:479–485.
- WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Guidelines*. Geneva, 1993.
- Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgrad Med* 2010; 122(5):97-109.
- Willcutt EG, Pennington BF, Chhabildas NA, Friedman MC, Alexander JA. Psychiatric comorbidity associated with DSM-IV ADHD in a nonreferred sample of twins. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 1999; 38:1355-1362.
- Williams, H. L. (Ed.). (1992). *Essays on Kant's political philosophy*. University of Chicago Press.
- Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 2):19–22.
- Wolf SA, Boddeke HWGM, Kettenmann H, Microglia in physiology and disease. *Annu. Rev. Physiol*.2017; 79:619–643.



Wolraich M, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents *Pediatrics* 2011; 128: 1007-22.

Woo TU, Spencer K, McCarley RW. Gamma oscillation deficits and the onset and early progression of schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*. 2010; 18:173–189.

World Health Organization *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*, 1992.

Xu L, et al. Role of histidine decarboxylase gene in the pathogenesis of Tourette syndrome. *Brain Behav*. 2022; 12(3):e2511.

Yanagi M, et al. Kv3.1 containing K<sup>+</sup> channels are reduced in untreated schizophrenia and normalized with antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry*. 2014;19: 573–579

Zald DH, Cowan RL, Riccard P, Baldwin RM, Ansari MS, Li R, Shelby ES, Smith CE, McHugo M, Kessler RM. Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2008; 28:14372–14378.

Zarei M, Mataix-Cols D, Heyman I, et al. Changes in Gray Matter Volume and White Matter Microstructure in Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70:1083-90.

Zhang L, Hu X, Lu L, et al. Abnormalities of hippocampal shape and subfield volumes in medication-free patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2019;40:4105-13.

Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1392–8.

Zielinski BA, Gennatas ED, Zhou J, Seeley WW. Network-level structural covariance in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:18191–6.

## 2. Ελληνική Βιβλιογραφία

Ανδρούτσος Χ. Σχιζοφρένεια σε παιδιά και εφήβους: Συνάφεια και ετερότητα προς τη σχιζοφρένεια των ενηλίκων., *Ψυχιατρική* 23, Παραρτημα Ι, 2012.

Δεληκωνσταντής, Κ. (2005). *Η Παιδαγωγική του Καντ*. Αθήνα: Κυριακίδη.

Δρίτσας, Θ. Σ. (2009). Το ιδεώδες του ρεπουμπλικανισμού και ο εξωτερικός νομοθέτης: ηθική και πολιτική στη σκέψη του Καντ. *Ariadne*, 15, 91-124.

Καβουλάκος, Κ. (επιμ) (2006). *Ιμμάνουελ Καντ Πρακτικός Λόγος και Νεωτερικότητα*. Αθήνα: Αλεξάνδρεια.

Kant Immanuel, (1984). *Τα θεμέλια της Μεταφυσικής των ηθών*, μτφ. Γιάννη Τζαβάρα, Αθήνα-Ιωάννινα: Δωδώνη.

Καντ, Ι. (2013). *Μεταφυσική των Ηθών*. (Μετάφραση Ανδρουλιδάκης Κ., Επιμέλεια Μπελέζος Κ.). *Metaphysics of morals*. In M. J. Gregor (1797). Εκδόσεις: ΣΜΙΛΗ

Κουμούλα Α. Σχιζοφρένεια με έναρξη στην παιδική ηλικία: χαρακτηριστικά και ιδιαιτερότητες. *Εγκέφαλος*, 2005.

Κυριακόπουλος Μ. Σχιζοφρένεια σε παιδιά και εφήβους-Φαρμακευτική Αντιμετώπιση, 8ο Ψυχοφαρμακολογικό Συνέδριο της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Αθήνα, 2021.

Κωτσόπουλος, Σ. Φαρμακευτική αγωγή των ψυχιατρικών διαταραχών στο παιδί και τον έφηβο. *Εγκέφαλος*. 2004; 41(1):7-21.

Παγωνδιώτης, Η. (2013). Καντιανή θεώρηση, στο: *Φιλοσοφία και Επιστήμες στον 20ο αιώνα*, επιμ. Α. Μπαλτάς, ΠΕΚ, σσ. 93-117.

Πανταζάκος, Π. Ν. (2015). Καθήκον και υποχρέωση κατά τον Ιμ. Κάντ. *ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΕΤΗΡΙΣ ΤΗΣ ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ*, 229-246.

Παπαδάκη, Λ. (2017). *Ζητήματα Ηθικής Φιλοσοφίας και Βιοηθικής*. Αθήνα: Νήσος.

Σιδηροπούλου Κ. Βασικές Αρχές Ανατομίας και Οργάνωσης του Νευρικού Συστήματος. Κάλλιπος. Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις. 2015, σ.136-137.

Τζέτζη Ο. Αναγνώριση, συχνότητα και αιτιολογική διερεύνηση των επιληπτικών συνδρόμων σε παιδιά. Διδακτορική διατριβή, Ιατρική σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Τομέας Υγείας Παιδιού, Α' Παιδιατρική κλινική. ακαδημαϊκό έτος 2010-2011,σελ. 41-43 και σελ. 252-253.

Χατζάκη Α. Σύγχρονη βιολογική θεώρηση της κατάθλιψης Νευροπεπτίδια και νέες θεραπευτικές προοπτικές. Archives of Hellenic Medicine. 2008; 25(4):456-462.

### 3. Διαδικτυακή Βιβλιογραφία

Calcium activated chloride channel. Guide to Pharmacology. IUPHAR. <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/IonChannelListForward?class=OTHERIC>  
Center of the Developing Child. The Science of Early Childhood Development(InBrief),2007. <https://developingchild.harvard.edu/resources/inbrief-science-of-ecd/>

Lexicomp Online®. Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs®. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc., December 28, 2016. Available online: <http://online.lexi.com/lco/action/index/dataset/pdf>. Accessed August 18, 2017.

Loberg B, Davico C, Martsenkovskiy D, Vitiello B. Principles in Using Psychotropic Medications in Children and Adolescents. <https://www.coursehero.com/file/62211533/Principles-in-Using-Psychotropic-Medications-in-Children-and-Adolescentspdf/>

Mayo Foundation for Medical Education and Research. (1998–2013). Childhood schizophrenia. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/childhood-schizophrenia/symptoms-causes/syc-20354483>

Shared Care Protocol Thioridazine. NHS Lothian Joint Formulary. March 2012. [https://www.nhs.uk/borders.scot.nhs.uk/media/206193/fc\\_recommendations\\_on\\_non-smc\\_drugs.pdf](https://www.nhs.uk/borders.scot.nhs.uk/media/206193/fc_recommendations_on_non-smc_drugs.pdf)

Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, 2017. <https://effectivechildtherapy.org/tips-tools/what-is-evidence-based-treatment/>

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

#### Βιβλιογραφία Πίνακα 2

Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar C, Jan K, Gericke G, Hawkridge S, Temlett J. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:50–6.

Budman CL, Gayer A, Lesser M, et al. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(4):290–4.

Budman CL. The role of atypical antipsychotics for treatment of Tourette's syndrome: an overview. *Drugs*. 2014;74(11):1177–93.

Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*. 2012;34:1487–504.

Gilbert D, Batterson J, Sethuramam G, Sallee F. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized double-blind cross-over trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:206–14.

Gulisano M, Cali` PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R. Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome. *Neurol Sci*. 2011;32(6):1213–7.

Highlights of prescribing information for aripiprazole. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf).

McCracken JT, Suddath R, Chang S, et al. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(5):501–8.

Pringsheim T, Lam D, Ching H, et al. Metabolic and neurological complications of second generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf*. 2011;34(8):651–68.

Rickards H, Cavanna AE, Worrall R. Treatment practices in Tourette syndrome: the European perspective. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(4):361–4.

Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):173–96.

Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Mu`nchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette syndrome. *Neuropharmacology*. 2013;68:143–9.

Ross MS, Moldofsky H. A Comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles De La Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1978;135(5):585–7.

Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(8):1057–62.

Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, McQuade R, Cox K, Sanchez R, van Beek A, Nyilas M, Carson W, Kurlan R. Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0026>.

Sandor P, Musisi S, Moldofsky H, Lang A. Tourette syndrome: a follow up study. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(3):197–9.

Shapiro AK, Shapiro E. Treatment of Gilles De La Tourette's syndrome with haloperidol. *Br J Psychiatry*. 1968;114(508):345–50.

Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles De La Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(8):722–30.

Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, et al. Effective open-label treatment of tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(1):23–8.

Wijemanne S, Wu LJ, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of fluphenazine in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2014;29(1):126–30.

Yoo HK, Joung YS, Lee JS, Song DH, Lee YS, Kim JW, Kim BN, Cho SC. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e772–80.

## **Βιβλιογραφία Πίνακα 5**

Biton V, Rosenfeld WE, Twyman R, et al. Topiramate (TPM) in juvenile myoclonic epilepsy (JME): observations from randomized controlled trials in primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) [abstract]. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl. 7: 218.

- Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2011;52:234–42.
- Borggraefe I, Bonfert M, Bast T, et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *Eur J P*.
- Canadian Study Group for Childhood Epilepsia. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(9): 952–9.
- Fattore C, Boniver C, Capovilla G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:802–9.
- Glaser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790–9.
- Greg L Plosker, Stiripentol : in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome), *CNS Drugs*. 2012 Nov;26(11):993-1001.
- Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998;39(Suppl 3):S2–10.
- Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:5.
- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(7):1331–1340.
- Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):1–43.
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):1–69.
- Iinuma K, Handa I, Fueki N, et al. Effects of zonisamide (AD810) on refractory epilepsy in children: special reference to temporal lobe abnormalities. *Curr Ther Res* 1988; 43: 281-90.
- Kramer LD, Satlin A, Krauss GL, et al. Perampanel for adjunctive treatment of partial-onset seizures: a pooled doseresponse analysis of phase III studies. *Epilepsia*. 2014;55: 423–31.
- Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW, Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. 2002;43(5):505–13.
- Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):1–16.
- Nolan SJ, Tudur Smith C, Pulman J, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):1–35.
- Nolan SJ, Marson AG, Pulman J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):1–70.
- Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:69–86.
- Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;197:19–24.
- Stiripentol for Dravet syndrome, *Australian Prescriber*, Volume 43 : Number 3 : June 2020.

The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Published by the National Clinical Guideline Centre at The Royal College of Physicians; 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):1–22.

Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):1–22.

van de Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet.* 1996;347:709–13.

Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK. The treatment of epilepsy. Principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2006.