

Ειδικό άρθρο Special article

Η δαιώνιση της ψύχωσης: Το κόστος και το αντίτιμο στην ανθρωπότητα

Ο. Γιωτάκος

Μη Κερδοσκοπικός Οργανισμός «Ομπρέλα», Αθήνα

Ψυχιατρική 2018, 29:.....-.....

Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια και βαριά ψυχική διαταραχή που προσβάλλει το 1% περίπου του πληθυσμού. Η εξελικτική θεωρία υποστηρίζει την ιδέα του συνεχούς στη διάγνωση της ψύχωσης. Οι υποκλινικές ψυχωτικόμορφες εμπειρίες είναι σχετικά συχνές σε παιδιά και εφήβους και συμβαίνουν περίπου στο 17% των νέων ατόμων. Η επικράτηση των ψυχωτικών συμπτωμάτων στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 8%, ποσοστό δέκα περίπου φορές υψηλότερο από την επικράτηση των διαγνωσμένων ψυχωτικών διαταραχών. Υποστηρίζεται ότι θα πρέπει να υπάρχει κάποια κοινή γενετική παραλλαγή μεταξύ της έκφρασης της νόσου και των μη-κλινικών ψυχωτικόμορφων συμπτωμάτων. Η υψηλή επικράτηση των μη-κλινικών ψυχωτικών συμπτωμάτων στον γενικό πληθυσμό ώθησε τους ερευνητές να επανεξετάσουν αυτά τα συμπτώματα υπό το πρίσμα της εξελικτικής θεωρίας. Επιπλέον, η διαταραγμένη ψυχική και σωματική υγεία, αλλά και η μειωμένη λειτουργικότητα των ατόμων με σχιζοφρένεια εγείρει ένα εξελικτικό παζλ. Πώς η σχιζοφρένεια διατηρείται στον χρόνο με σταθερά ίδια επικράτηση; Το ερώτημα για τη διαδικασία που διατηρεί στον πληθυσμό σταθερή την παρουσία των κληρονομικών ποικιλοτήτων με μειονεκτικά χαρακτηριστικά, όπως η σχιζοτυπία, παραμένει μια παγκόσμια πρόκληση στους τομείς της ψυχιατρικής και της εξελικτικής γενετικής. Υπάρχει άραγε κάποια σύνδεση ανάμεσα στην εξελικτική διατήρηση της ψύχωσης στον πληθυσμό και στη σχέση της δημιουργικότητας με τις ψυχωτικόμορφες εμπειρίες στο γενικό πληθυσμό; Υπάρχει αρκετή παραγωγική συζήτηση στα θέματα αυτά, βασισμένη σε πολλές υποθέσεις. Ίσως η σχιζοφρένεια διατηρείται στον ανθρώπινο πληθυσμό εξαιτίας κάποιας κοινής γενετικής σύνδεσης με τη δημιουργικότητα. Κατά την τελευταία δεκαετία πολλοί ερευνητές ψάχνουν να εξηγήσουν το εξελικτικό αυτό αίνιγμα της διατήρησης της σχιζοφρένειας, καθώς και τη σχέση του με τη δημιουργικότητα, αν και η αντίληψη ότι υπάρχει κάποια κληρονομήσιμη πλευρά των υψηλών ικανοτήτων, περιλαμβανομένης της δημιουργικότητας, μας πηγαίνει πίσω στο βιβλίο του Francis Galton, *Hereditary genius* (1869). Οι νευροεπιστήμονες υποστη-

ρίζουν ότι η σχιζοφρένεια ίσως προκύπτει ως παράγωγο της κοινωνικής γνωσίας ή ότι κάποιοι τύποι ψευδαισθήσεων θα μπορούσαν να ιδωθούν ως εξελικτικά παράγωγα (προϊόντα) ενός γνωσιακού συστήματος που σχεδιάστηκε έτσι ώστε να ανιχνεύει την απειλή. Μερικά χαρακτηριστικά λοιπόν, όπως η σχιζοτυπία, μπορεί να έχουν μία θετική διάσταση έκφρασης, που να αποδεικνύεται ευνοϊκό για την κοινότητα. Από την άλλη πλευρά όμως, το χαρακτηριστικό αυτό έχει σοβαρές συνέπειες στο άτομο, και το ψυχωτικό πλέον άτομο γίνεται, σύμφωνα με τον Sebastian Faulks (2006), «το τίμημα που πληρώνουμε για να είμαστε αυτό που είμαστε».

Λέξεις ευρητηρίου: Σχιζοφρένεια, σχιζοτυπία, ψυχωτικό φάσμα, ψυχωτικό συνεχές, ψυχωτικόμορφες εμπειρίες, εξελικτική γενετική, δημιουργικότητα.

Το συνεχές των ψυχωτικών εμπειριών

Η διαστασιακή προσέγγιση της μετάπτωσης από το φυσιολογικό στο παθολογικό χωρίς την κατάλυση της μεταξύ τους συνέχειας, επιτρέπει την πρώιμη διαγνωστική ανίχνευση πρόδρομης ή υπο-κλινικής ψυχοπαθολογίας, την έγκαιρη εφαρμογή προληπτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων και τη βελτίωση της τελικής κλινικής έκβασης των ασθενών. Το κατηγορικό μοντέλο της ψύχωσης (categorical model of psychosis) αποφεύγει να σχολιάσει εάν τα συμπτώματα της ψύχωσης είναι πιο συχνά από τη διαταραχή. Αντίθετα, το μοντέλο συνέχειας (continuum model) υποστηρίζει την υψηλή επικράτηση και συχνότητα ψυχωτικών ή ψυχωτικόμορφων εμπειριών. Στα πλαίσια αυτά, μετα-ανάλυση των van Os et al (2009)¹ έδειξε επικράτηση των ψυχωτικών εμπειριών με κλινική νόσο 1,5% και των ψυχωτικών εμπειριών 8,4%, ενώ έρευνα με μεγαλύτερο αριθμό λημμάτων στα σχετικά ερωτηματολόγια, έδειξε επικράτηση κλινικά συναφών συμπτωμάτων 4,2%.² Σε εφήβους βρέθηκε επικράτηση ψευδαισθήσεων 8%,³ ενώ οποιασδήποτε ψευδαισθήσης ή παραληρήματος 17%.⁴ Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από ισχυρές συσχετίσεις με ειδικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως τη νεαρή ηλικία, το ανδρικό φύλο, τη μονογονεϊκότητα, την ανεργία και την εθνική μειονότητα.⁵ Σχετική μετα-ανάλυση έδειξε την παρουσία παρόμοιων συσχετίσεων για τα ψυχωτικά συμπτώματα σε υποκλινικό επίπεδο. Ειδικότερα, έδειξε συσχετίσεις με το ανδρικό φύλο, τη μετανάστευση, την εθνική μειονότητα, την ανεργία, και τη χαμηλή εκπαίδευση.¹ Οι υποκλινικές ψυχωτικές εμπειρίες λοιπόν σχετίζονται με τους ίδιους αιτιολογικούς παράγοντες με τους οποίους σχετίζεται και η ψυχωτική διαταραχή, γεγονός που

υποδεικνύει ότι υπάρχει μάλλον ένα αιτιολογικό συνεχές (etiological continuity) μεταξύ υποκλινικού και κλινικού φαινοτύπου της ψύχωσης.

Ένα εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο οι υποκλινικές μη-πρόδρομες εκδηλώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ψυχωτική διαταραχή. Η έρευνα των Charman et al (1994)⁶ έδειξε υψηλά ποσοστά ψυχωτικής έκβασης, σε άτομα τα οποία 10 χρόνια πριν είχαν αναφέρει σε κλίμακες υψηλά ποσοστά μαγικής σκέψης και παράξενων αντιληπτικών αισθήσεων. Προοπτική έρευνα των Roulton et al (2000)⁴ βρήκε ότι 11χρονα παιδιά που δήλωσαν ψυχωτικές εμπειρίες είχαν 16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ψυχωτική διαταραχή έως την ηλικία των 26. Συγκεκριμένα, στο 25ετές αυτό διάστημα παρακολούθησης, τουλάχιστον το 25% των παιδιών με ψυχωτικές εμπειρίες κατά την ηλικία των 11 ετών αναπτύσσουν στο μέλλον ψυχωτική διαταραχή. Παρόμοια ευρήματα φάνηκαν και στην έρευνα των Hanssen et al (2005),⁷ οι οποίοι παρακολούθησαν δείγμα 7.076 ατόμων για 2 έτη και βρήκαν μετατροπή σε ψυχωτική διαταραχή των ατόμων με απλές ψυχωτικές εμπειρίες σε ποσοστό 8%, ένας αριθμός που αντανάκλα σε κατά 60 φορές αύξηση του κινδύνου. Μάλιστα, ο 2ετής κίνδυνος αυξήθηκε κατά 21% για αυτούς με πολλαπλές ψυχωτικές εμπειρίες και κατά 15% σε αυτούς στους οποίους η ψυχωτική εμπειρία προέκυψε στα πλαίσια μιας σημαντικής πτώσης της διάθεσης (significant lowering of mood).⁷ Η τάση που έχουν οι ψυχωτικές εμπειρίες να είναι παροδικές μειώνεται και ο κίνδυνος μετατροπής σε χρόνια ψύχωση αυξάνεται σε περίπτωση έκθεσης σε συναισθηματικό τραύμα,⁸ ψυχοσωματική καταπόνηση,⁹ χρήση κάνναβης¹⁰ και αστικοποίηση (urbanicity).^{8,11}

Το συνεχές της ψύχωσης

Ως ψυχιατρική νοσηρότητα σε έναν πληθυσμό μπορεί να ιδωθεί ο βαθμός κατανομής ενός συνεχούς του φαινότυπου, καταμετρημένου τόσο στον υγιή πληθυσμό όσο και στους ασθενείς. Αποτελεί παλαιά πεποίθηση των ειδικών ότι ο φαινότυπος της ψύχωσης εκφράζεται συχνά και σε βαρύτητα χαμηλότερη της κλινικής εκδήλωσης και αυτό αναφέρεται ως *τάση για σχιζοφρένεια* (psychosis proneness), *ψυχωτική εμπειρία* (psychotic experience), *σχιζοτυπία* (schizotypy) ή *ψυχική κατάσταση κινδύνου* (at-risk mental states).^{2,12-15} Η γενετική προδιάθεση των βιολογικών συγγενών ασθενών με σχιζοφρένεια οδηγεί συχνότερα στην παγίωση γνωρισμάτων σχιζοειδούς ή σχιζότυπης προσωπικότητας, παρά στην εκδήλωση τυπικής σχιζοφρενικής διαταραχής, γεγονός που υποδεικνύει την έννοια των *διαταραχών ψυχωτικού φάσματος*. Τα γνωρίσματα αυτά, μαζί με το νευροβιολογικό και νευροψυχολογικό υπόβαθρό τους, βρίσκονται κάτω από γονιδιακό έλεγχο και συνιστούν τους ενδοφαινότυπους (endophenotypes). Στο φάσμα των σχιζοφρενικών διαταραχών περιλαμβάνονται η σχιζοειδής και σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας, η σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή και η σχιζοφρενική διαταραχή, ενώ συχνά συμπεριλαμβάνονται η παρανοειδής διαταραχή προσωπικότητας και η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Αρκετοί ερευνητές προτείνουν την αναγνώριση ενός ενιαίου φάσματος των ψυχικών διαταραχών που περιλαμβάνουν ψυχωτικά συμπτώματα, όπως παραληρηματικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις. Έτσι, στο ψυχωτικό φάσμα έχει προταθεί να περιληφθούν η μονοπολική κατάθλιψη με ψυχωτικά συμπτώματα, η διπολική διαταραχή της διάθεσης, οι σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές και φυσικά οι σχιζοφρενικές διαταραχές. Προτείνεται επίσης η ενιαία θεώρηση όλων των ψυχωτικών συνδρόμων, τόσο πρωτοπαθών όσο και δευτεροπαθών, ως κλινικών εκδηλώσεων ενός γενικού νευροβιολογικού συνδρόμου ανάλογου των νευροπαθολογικών συνδρόμων της αφασίας ή της απραξίας. Στην παθοφυσιολογία αυτού του συνδρόμου υποτίθεται ότι εμπλέκονται δυσλειτουργίες μετωπιαιο-ραβδωτοθαλαμο-παρεγκεφαλιδικών ή/και μετωπιαιο-ραβδωτο-ιπποκάμπειων νευρωνικών κυκλωμάτων, καθώς και οι προβολές ντοπαμινικών νευρώνων σε αυτές τις εγκεφαλικές περιοχές.¹⁶⁻¹⁸

Συνεχές της ψύχωσης και γενετική

Μάλλον δεν υπάρχουν ασθενείς με σχιζοφρένεια που να είναι φαινοτυπικά όμοιοι, αφού πρόκειται για φαινοαντίγραφα (phenocopies). Σύμφωνα με τη γενετική άποψη, η σχιζοφρένεια είναι μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές –το αποτέλεσμα μετα-γονιμοποιητικών σωματικών μεταλλάξεων– που παράγουν διαφορετικούς, αλλά επικαλυπτόμενους, φαινοτύπους. Αυξημένη συχνότητα νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP) και παραλλαγών αριθμού αντιγράφων (CNV) έχουν φανεί στα γονιδιώματα ασθενών με νευροαναπτυξιακές (neurodevelopmental) παθήσεις, περιλαμβανομένων των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού (autism spectrum disorders), της νοητικής υστέρησης και της νόσου Huntington.¹⁹ Η εμφάνιση CNV και SNP αποτελεί ένα φυσιολογικό στοιχείο της σωματικής κυτταρικής διαίρεσης, αλλά τα άτομα με σχιζοφρένεια φαίνεται να παρουσιάζουν αυτές τις δομικές αλλαγές πολύ συχνότερα. Αυτές οι μετα-γονιμοποιητικές μεταλλάξεις, που αναφέρονται ως *de novo*, σωματικές ή *in vivo* μεταλλάξεις, είναι επιγενετικά (epigenetic) φαινόμενα και δεν μεταφέρονται γενετικά στους απογόνους. Βρέθηκαν *de novo* παρεκκλίσεις στο 5% των μαρτύρων, 15% στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και 22% σε γονιδιώματα σχιζοφρένειας παιδικής έναρξης και αυτά τα ευρήματα υποδεικνύει μια πιθανή αιτιώδη σχέση.²⁰ Σε πρόσφατη ανάλυση του γονιδιώματος (genome-wide association study, GWAS) σε 35.298 υγιή άτομα, βρέθηκαν 2 νέοι SNP τόποι, στα χρωμοσώματα 1 και 2, που σχετίζονταν με τη γνωσιακή επίδοση των ατόμων, γεγονός που υποδεικνύει τη δυνατότητα για περαιτέρω γενετική διερεύνηση της νευρογνωσιακής λειτουργίας του ανθρώπου.²¹ Γενικά, η αυξημένη συχνότητα των *in vivo* μεταλλάξεων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη δημιουργικότητα, διάνοια ή γλωσσικές δεξιότητες. Αυτά τα ίδια γονίδια μπορεί επίσης να παράγουν αυξημένο αριθμό απογόνων των συγγενών πρώτου βαθμού ατόμων με σχιζοφρένεια.²²

Η ψύχωση όφειλε να έχει εξαλειφθεί

Η σχιζοφρένεια διατηρείται στον παγκόσμιο πληθυσμό με επιπολασμό περίπου 1%, αν και ορισμένες μελέτες βρήκαν ότι ο επιπολασμός της σχιζοφρένειας διαφέρει αρκετά μεταξύ των γεωγραφικών περιο-

χών, φυλών, φύλων κ.λπ. ακόμα και όταν τα διαγνωστικά κριτήρια διατηρούνται αυστηρά.²³ Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη 10η κατά σειρά αιτία ανικανότητας. Το προσδόκιμο επιβίωσης των σχιζοφρενών είναι κατά 20% μειωμένο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (61 έτη vs 76). Ο κίνδυνος αυτοκτονίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι 20 έως 50 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και πλησιάζει τον κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με μείζονα διαταραχή της διάθεσης. Οι αυτοκτονίες στο πλαίσιο της σχιζοφρένειας αποτελούν το 10% του συνόλου των αυτοκτονιών, ενώ η σχιζοφρένεια είναι η συνηθέστερη διάγνωση για τους νοσηλευόμενους ασθενείς που αυτοκτονούν.²⁴

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια δεν κάνουν πολλά παιδιά. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι κοινωνικά απομονωμένοι, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τις μειωμένες διαπροσωπικές σχέσεις, ακόμα και όταν το σχιζοφρενικό άτομο βρίσκεται σε ύφεση. Οι αντιψυχωτικοί παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή της ντοπαμίνης, την άνοδο των επιπέδων προλακτίνης και την επακόλουθη ελάττωση της λίμπιντο και της σεξουαλικής δραστηριότητας. Όποια και αν είναι η αιτία, η γονιμότητα μειώνεται δραματικά στα άτομα με σχιζοφρένεια. Συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες, οι γυναίκες με σχιζοφρένεια γεννούν περίπου 50% λιγότερους απογόνους από το αναμενόμενο σε έναν φυσιολογικό πληθυσμό γυναικών και οι άνδρες με σχιζοφρένεια περίπου 25% του ποσοστού των αναμενόμενων απογόνων. Ο βαθμός αυτός μείωσης της γονιμότητας θα πρέπει να καθιστά τη σχιζοφρένεια μια «θανάσιμη γενετική πάθηση». Όποια και αν είναι η γενετική πλατφόρμα της σχιζοφρένειας, αν τα άτομα που νοσούν παράγουν 25% έως 50% των αναμενόμενων απογόνων, σύμφωνα με την ισορροπία της αρχής του Hardy-Weinberg, μέσα σε ορισμένες γενιές οι γενετικοί παράγοντες που προκαλούν σχιζοφρένεια θα πρέπει να είχαν εξαφανιστεί. Οι αρχές του Hardy-Weinberg περιγράφουν πώς οι διαφορετικές μορφές αλληλόμορφων γονιδίων διατηρούνται σε σταθερές αλληλουχίες κάτω από ιδανικές περιστάσεις ζευγαρώματος. Οι αρχές αυτές αναφέρονται σε πραγματικές περιστάσεις φυσικής επιλογής, περιλαμβανο-

μένων των επιδράσεων της διαφορικής θνησιμότητας και διαφορικής γονιμότητας. Σύμφωνα με τους υπολογισμούς αυτούς, οι γενετικοί παράγοντες που επιφέρουν τη σχιζοφρένεια θα έπρεπε να έχουν εξλειφθεί από την ανθρωπίνη γονιδιακή δεξαμενή.²⁵

Μελέτες που αναζήτησαν εκδηλώσεις ισορροπημένου πολυμορφισμού σχετικά με τη διατήρηση της σχιζοφρένειας, έχουν διερευνήσει την υπόθεση της αυξημένης αναπαραγωγικής κατάστασης των συγγενών πρώτου βαθμού των ατόμων με σχιζοφρένεια, περιλαμβανομένων των αδελφών τους ή τους απογόνους τους. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού μοιράζονται το 50% των γονιδίων με τους συγγενείς τους που πάσχουν από τη νόσο. Η αυξημένη γονιμότητά τους αναμένεται να αντισταθμίζει τη μειωμένη γονιμότητα των πασχόντων, παρέχοντας κατ' αυτόν τον τρόπο έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για τη διατήρηση εκείνων των γονιδίων «ελέγχου» (controller gene) που επιφέρουν την αυξημένη συχνότητα μετα-γονιμοποιητικών μεταλλάξεων. Η ευνοϊκή αυτή κατάσταση μπορεί να είναι ποσοτική (περισσότεροι απόγονοι) ή ποιοτική (αυξημένη μαθηματική ή δημιουργική νοημοσύνη). Σύμφωνα με μελέτη των Haukka et al (2003)²⁶ δεν διαπιστώθηκε αυξημένη γονιμότητα στους συγγενείς πρώτου βαθμού Φιλανδών ασθενών με σχιζοφρένεια που να αντισταθμίζει τη μειωμένη γονιμότητα των πασχόντων (probands). Μια ακόλουθη μελέτη από τη Σουηδία εξέτασε τρεις γενεές πρώτου βαθμού συγγενών και βρήκε επίσης ότι όχι μόνο δεν υπήρχε αυξημένη γονιμότητα στα αδέρφια, αλλά στην πραγματικότητα διαπιστώθηκε μειωμένη γονιμότητα στους απογόνους.²⁷ Αντίθετα, σε άλλες μελέτες βρέθηκαν υψηλότεροι αριθμοί απογόνων στους συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια.^{28,29}

Γιατί η ψύχωση δαιωνίζεται;

Σύμφωνα με την άποψη του Timothy Crow (1997),³⁰ η ανάπτυξη της ημισφαιρικής ασυμμετρίας (hemispheric asymmetry), η οποία μπορεί να εκτιμηθεί με συγκεκριμένες μετρήσεις, συνοδεύει την απόκτηση της γλώσσας στα ανθρωποειδή. Αυτή η αύξηση στην εγκεφαλική ασυμμετρία, μπορεί να οδηγήσει ταυτόχρονα σε αύξηση της πλαστικότητας, της ευκαμψίας και της δημιουργικότητας, αλλά παράλληλα θα παρήγαγε παρεκκλίσεις με «κλινικά συμπτώματα», όπως ιδιοσυγκρασιακή (idiosyncratic) γλώσσα

(νεολογισμοί) και σκέψη (χαλαροί συσχετισμοί), όπως στη σχιζοφρένεια. Ενδεχομένως η διαδικασία της υψηλής διαφοροποίησης μεταξύ των δύο ημισφαιρίων ήταν το αποτέλεσμα αυξημένων αριθμών συγκεκριμένων CNV σε ένα από τα δύο χωριστά ημισφαίρια, μετά από την ανάπτυξή τους. Έρευνα σε γενικό πληθυσμό σε σχέση με την εγκεφαλική πλαγίωση έδειξε ότι οι δεξιόχειρες προτιμούν ως χόμπυ τα αθλήματα, οι αριστερόχειρες προτιμούν το διάβασμα βιβλίων και οι έχοντες αμφιχειρία (mixed-handedness) προτιμούν την ενασχόληση με τις τέχνες.³¹ Διάφορες μελέτες δείχνουν ενισχυμένες νοητικές δυνατότητες που σχετίζονται με την ψύχωση.^{32,33} Μικρές αποκλίσεις στη νοητική λειτουργία –το αποτέλεσμα, ίσως, μικρών γενετικών αποκλίσεων– μπορεί να επιφέρει κατάτμηση και προβλήματα σε αυτές τις περιοχές όπως επίσης σε άλλους τομείς της ανθρώπινης αλληλεπίδρασης.³⁴

Υποστηρίζεται επίσης ότι οι εκδηλώσεις υπο-ουδικής σχιζοφρένειας μπορεί να προκαλέσει σχιζοτυπία (schizotypy), σχιζοειδή προσωπικότητα (schizoid personality) ή σε κάποιες περιπτώσεις, αυξημένη δημιουργικότητα ή συσχετιστική ικανότητα (associative capacity), επιφέροντας γενικότερη καλή κατάσταση. Η διατύπωση αυτή αφορά σε ένα πολυγονιδιακό (polygenic) μοντέλο με ένα φάσμα συμπτωματολογίας, από φυσιολογικό, μέχρι ιδιοσυγκρασιακό και σχιζοφρενικό.³⁵ Παρατηρήθηκε ότι οι απόγονοι σχιζοφρενικών γονέων επιδεικνύουν αυξημένη νοητική και δημιουργική ικανότητα, ενώ η *σχιζοτυπία* –υποουδική (subthreshold) σχιζοφρένεια– είναι κοινά ευρισκόμενη σε ποιητές, εικαστικούς καλλιτέχνες και μαθηματικούς.³⁶

Το πρώτο γνωστό ιατρικό παράδειγμα ισορροπημένου πολυμορφισμού, είναι η *δρεπανοκυτταρική αναιμία* (SCA). Η μετάλλαξη αυτή είναι ένας SNP που επηρεάζει τα γονίδια β αιμοσφαιρίνης και, σε ομοζυγωτική μορφή, είναι θανάσιμο για τον ξενιστή. Όμως, όταν είναι ετεροζυγωτικό, παρέχει ανοσία από την ελονοσία προσφέροντας ένα αφιλόξενο περιβάλλον για το *Plasmodium falciparum*, το παράσιτο στο οποίο οφείλεται η διαταραχή. Αυτό το συγκεκριμένο στάδιο του κύκλου ζωής του παρασίτου, τελείται εντός των ερυθρών κυττάρων του ξενιστή. Τα άτομα που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν σημαντικό ποσοστό ερυθροκυττάρων στο σχετικό

δρεπανοειδές σχήμα και όχι στο κλασικό σχήμα των αιμοσφαιρίων (ανάλογα με τον κορεσμό του O₂), εντός του οποίου μπορούν και μεγαλώνουν τα παράσιτα. Τα άτομα με δυο φυσιολογικά γονίδια β αιμοσφαιρίνης έχουν κανονικά ερυθροκύτταρα που μπορούν να φιλοξενήσουν το παράσιτο της ελονοσίας, επιφέροντας συνήθως θανατηφόρο νόσηση. Το αλληλόμορφο SCA επιβιώνει κυρίως σε ανθρώπινους πληθυσμούς στην Αφρική και στη Μέση Ανατολή, όπου η ελονοσία είναι παρούσα λόγω αυξημένης βιωσιμότητας των ετεροζυγωτών, διατηρώντας έτσι το γονίδιο SCA σε σταθερή ισορροπία.³⁷

Η διαιώνιση της ψύχωσης και η εξελικτική θεωρία

Η υψηλή επικράτηση των ψυχωτικών συμπτωμάτων στον πληθυσμό ωθεί τους επιστήμονες να τα επανεκτιμήσουν μέσα από το εξελικτικό πλαίσιο. Αυτός ο μη-κλινικός φαινότυπος μπορεί να κρατά το κλειδί της κατανόησης της *διατήρησης* (persistence) της ψύχωσης στον πληθυσμό.³⁸ Οι ψευδαισθητικές εμπειρίες φαίνεται να είναι τόσο παλιές όσο και το ανθρώπινο είδος, και μέχρι τον 19ο αιώνα αυτές οι εμπειρίες αποδίδονταν σε δαίμονες και θεούς, ενώ στους σύγχρονους καιρούς θεωρούνται παθολογικά σημεία νόσου. Η επικράτηση των ψευδαισθητικών εμπειριών είναι πολύ μεγαλύτερη από παλαιότερες εκτιμήσεις και οι πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν επικράτηση έως 8% στον γενικό πληθυσμό, ποσοστό κατά 10 φορές μεγαλύτερο από αυτό των διαγνωσμένων ψυχωτικών *διαταραχών*.³⁹ Αυτό το υψηλό ποσοστό των μη-κλινικών ψυχωτικών συμπτωμάτων στο γενικό πληθυσμό υποδεικνύει την επανεκτίμηση αυτών των συμπτωμάτων υπό το πρίσμα της εξελικτικής θεωρίας.⁴⁰

Οι Dodgson & Gordon (2009)⁴¹ πρότειναν ότι κάποιοι τύποι ψευδαισθήσεων θα μπορούσαν να θεωρηθούν προϊόντα ή παράγωγα (by-products) ενός γνωσιακού συστήματος σχεδιασμένου να ανιχνεύει την απειλή, αφού από άποψη επιβίωσης, είναι πολύ χειρότερο να αποτυγχάνει κανείς στο να αναγνωρίσει την απειλή ενός επερχόμενου εισβολέα, από το να θεωρήσει ψευδώς την ύπαρξή του. Στις κοινωνίες των ζώων, αλλά και του ανθρώπου, η υπερ-επαγρύπνηση (hypervigilance) δεν είναι απαραίτητη για κάθε μέλος, αλλά η παρουσία αυτού του χαρακτηρι-

στικού σε τουλάχιστον λίγα μέλη είναι αρκετή ώστε να ωφελούνται όλα τα μέλη της ομάδας.⁴² Η πιθανότητα ότι η ευαλωτότητα στην ψύχωση μπορεί να είναι υποπροϊόν ή παράγωγο (by-product) μιας «φυσιολογικής» εξέλιξης του εγκεφάλου, μπορεί να προσφέρει μια εξήγηση στη δυσκολία εντοπισμού ενός γενετικού ειδικού σημείου ("point of rarity") μεταξύ ατόμων με σχιζοφρένεια και υγιών μαρτύρων.^{1,43} Μερικές θεραπείες όπως η εστιασμένη στις ψευδαισθήσεις θεραπεία (hallucination-focused integrative therapy) περιλαμβάνει κάποια στοιχεία από τις παραδοσιακές γνωσιακές-συμπεριφορικές προσεγγίσεις. Η άποψη των ψευδαισθήσεων ως αντιδράσεις υπερεπαγρύπνισης ("hypervigilance" reaction), υποδεικνύει την αξία άμεσης εμπλοκής με το περιεχόμενο των συμπτωμάτων της ψύχωσης.⁴⁴

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού θα έχει ένα ή περισσότερα επεισόδια κατάθλιψης στη διάρκεια της ζωής του.⁴⁵ Μέσα από την εξελικτική άποψη, η τάση για κατάθλιψη και η έλλειψη ευχαρίστησης αποτελεί πιθανόν εκείνο το εσωτερικό χαρακτηριστικό του ανθρώπινου είδους που ώθησε τον *Homo sapiens* σε αλλαγές και σε περιοχές νέων προκλήσεων. Η εφαρμογή μάλιστα των εξελικτικών θεωριών στην κατάθλιψη ενδέχεται να οδηγήσει σε νέες αιτιολογικές απόψεις, καθώς και σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.^{40,42}

Ψύχωση και δημιουργικότητα

Αρκετοί ερευνητές βρήκαν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ της δημιουργικότητας (creativity) και της προδιάθεσης σε ψυχική νόσο, αν και οι περισσότερες έρευνες αφορούν κυρίως στη δημιουργικότητα στην τέχνη (artistic creativity). Παρόλ' αυτά, δεν είναι ξεκάθαρο εάν τα «υγιή δημιουργικά» άτομα έχουν μικρότερη γενετική επιβάρυνση (loading) σχιζότυπων χαρακτηριστικών, σε σχέση με τα άτομα με σοβαρή ψυχοπαθολογία ή εάν έχουν την ίδια επιβάρυνση, αλλά με διαφορετικά διαμεσολαβητικά χαρακτηριστικά.³⁶ Βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ψυχοπαθολογίας, ειδικά κατάθλιψης και διπολικής διαταραχής, σε άτομα που διακρίνονται στη λογοτεχνία και τις τέχνες.^{46,47} Μελέτες οικογένειας έδειξαν επικράτηση δημιουργικού τύπου ενδιαφέροντος σε συγγενείς ψυχιατρικών ασθενών, περιλαμβανομένων βιολογικών ασθενών που έχουν διαχωριστεί με υιοθεσία. Οι έρευνες

αυτές υπέδειξαν κληρονομήσιμα χαρακτηριστικά προσωπικότητας ή γνωσιακής λειτουργίας, στα οποία συνυπάρχουν η δημιουργικότητα και η ψυχική νόσος.^{48,49} Ψυχιατρικοί ασθενείς, κυρίως με διάγνωση σχιζοφρένειας, δείχνουν επίσης αυξημένη ικανότητα σε δοκιμασίες *διιστάμενης σκέψης* (divergent thinking), σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι σχιζοφρενικοί ασθενείς έδειξαν να σκοράρουν υψηλότερα σε σχέση με τους μάρτυρες, στις δοκιμασίες εκείνες όπου θα έπρεπε να δημιουργήσουν εναλλακτικά ή ασυνήθιστα σενάρια σε κάποιες συνηθισμένες καταστάσεις. Το σκεπτικό αυτών των ερευνών σχετίζεται με την παρατήρηση ότι η διιστάμενη σκέψη, δηλαδή η ικανότητα που υπόκειται της δημιουργικότητας, είναι πολύ παρόμοια με τον ορισμό της διαταραχής σκέψης, που αποτελεί στοιχείο της ψύχωσης.^{50,51}

Τα σκορ για τη δημιουργικότητα (creativity) στον γενικό πληθυσμό βρέθηκε να σχετίζονται με τα σκορ των κλιμάκων που σχεδιάστηκαν για την ευαλωτότητα σε ψυχική νόσο. Συγκεκριμένα, οι ψυχοπαθολογικές διαστάσεις που αφορούσαν σε θετικά ψυχωτικά συμπτώματα και συμπτώματα υπομανίας, βρέθηκε να σχετίζονται θετικά με τη δημιουργικότητα, ενώ οι διαστάσεις που αφορούσαν σε ανηδονία ή επιπεδωμένο συναίσθημα, σχετίζονταν αρνητικά με τη δημιουργικότητα.⁵² Τα άτομα επίσης που είχαν υψηλά σκορ στα θετικά, αλλά όχι στα αρνητικά συμπτώματα, έδειξαν την ικανότητα να μπορούν να κάνουν ευρύτερες συσχετίσεις μεταξύ σημαντικών ερεθισμάτων⁵³ και να σκοράρουν υψηλότερα στα θέματα που αφορούσαν σε διιστάμενη σκέψη (divergent thinking).⁵⁴ Μία άλλη ομάδα ερευνών σχετικά με τη διερεύνηση σύνδεσης μεταξύ ψυχιατρικών διαταραχών και δημιουργικότητας αφορά σε ψυχομετρικές εκτιμήσεις ατόμων με *δημιουργικού τύπου αναζητήσεις* (creative pursuits). Ο Eysenck (1993)⁵⁵ υποστήριξε ότι το αυξημένο σκορ P, δηλαδή της διάστασης του *Ψυχωτισμού*, ήταν τυπική στα άτομα αυτά. Κάποιες μελέτες επικεντρώθηκαν στο μοντέλο πέντε παραγόντων της προσωπικότητας (the five factor model of personality), το οποίο δεν περιέχει μια απλή διάσταση που να αντιστοιχεί στον ψυχωτισμό, και βρήκαν ότι τα δημιουργικά άτομα και οι διπολικοί ασθενείς μοιράζονται υψηλά επίπεδα των χαρακτηριστικών (traits) της προσωπικότητας *νευρωτισμός* (neuroticism) και *θετικότητα στην εμπειρία* (openness to experience).⁵⁶ Αυτό το προφίλ είναι πα-

ρόμοιο με τα άτομα που είναι ευάλωτα σε συναισθηματικές διαταραχές. Άλλες έρευνες έδωσαν έμφαση στις θεωρητικές και εμπειρικές συνδέσεις της ψύχωσης με τη διάσταση σχιζοτυπία (schizotypy).⁵⁷

Το κόστος και το τίμημα στην ανθρωπότητα

Η αίσθηση περί κληρονομικότητας κάποιων τουλάχιστον πλευρών της *χαρισματικής ικανότητας* (high ability), περιλαμβανομένης της δημιουργικότητας (creativity) είναι αρκετά παλαιά, πηγαινόντας πίσω στο βιβλίο του Francis Galton's *Hereditary genius* (1869).⁵⁸ Πρώιμες έρευνες σε μονοζυγωτικούς έναντι διζυγωτικών διδύμων έδωσαν μικτά αποτελέσματα. Ο Barron (1972)⁵⁹ για παράδειγμα, βρήκε ενδείξεις για κληρονομήσιμες πλευρές της δημιουργικής σκέψης (creative thought), όπως η αισθητική κρίση (aesthetic judgment), αλλά όχι για την παραγωγή πολλαπλών ή αυθεντικών ιδεών. Αργότερα, οι Vandenberg (1968)⁶⁰ και Reznikoff et al (1973)⁶¹ δεν βρήκαν ενδείξεις κληρονομικότητας της αποκλίνουσας σκέψης (divergent thinking) ή άλλων χαρακτηριστικών της δημιουργικής σκέψης. Πιο πρόσφατα όμως οι Vinkhuyzen et al (2009)⁶² βρήκαν υψηλή κληρονομησιμότητα ερευνώντας φυσιολογικές ή υψηλές ικανότητας για ποικίλες και πιθανόν δημιουργικές δραστηριότητες, όπως η μουσική, η τέχνη, η συγγραφή, τα μαθηματικά, καθώς και οι γνώσεις και η μόρφωση. Υπάρχουν επίσης κάποια ευρήματα που υποδεικνύουν ότι τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας που συνδέονται με τη δημιουργικότητα σχετίζονται με τη ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση.⁶³ Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η τάση για νεωτερικότητα συνδέεται με τον πολυμορφισμό του γονιδίου D4 υποδοχέα (DRD4),⁶⁴ ενώ μια PET έρευνα έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ικανότητας για *διιστάμενη σκέψη* (divergent thinking) και της πυκνότητας των D2 υποδοχέων στον θάλαμο.⁶⁵ Επίσης, η θεραπεία με ντοπαμινικούς αγωνιστές σε παρκινσονικούς ασθενείς έδειξε να αυξάνει ή ακόμη και να γεννά νέες δυνατότητες για δημιουργικότητα και διιστάμενη σκέψη.⁶⁶

Το ερώτημα σχετικά με το ποια είναι αυτή η διαδικασία που διατηρεί την επιμονή της κληρονομούμενης ποικιλότητας ενός μειονεκτικού χαρακτηριστικού, όπως η σχιζοτυπία, στον γενικό πληθυσμό παραμένει μια παγκόσμια επιστημονική πρόκληση, διατρέχοντας τη Δαρβίνεια ψυχιατρική, την ψυχιατρική γενετική, και την εξελικτική ψυχιατρική.²²

Αρκετές εξελικτικές θεωρίες μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιήσει το Δαρβίνειο παράδειγμα του εκλεκτικού πλεονεκτήματος, ως πλαίσιο κατανόησης της εξελικτικού τύπου επιμονής της ψύχωσης.⁴² Για παράδειγμα η «υπόθεση της ειδογένεσης» ("speciation hypothesis") του Crow (1997)³⁰ υποστήριξε την ανάπτυξη της γλώσσας ως το αντίτιμο (price) της ψύχωσης. Η υπόθεση της «δαπάνης μέσω του παραγώγου» ("costly-by-product") του Burns (2004)³⁴ υπέδειξε ότι η σχιζοφρένεια προέκυψε ως παράγωγο προϊόν (by-product) της κοινωνικής γνωστικότητας, υποστηρίζοντας μια αλλαγή παραδείγματος (paradigm shift) που περιλαμβάνει μια νέα φιλοσοφία του νου, προς την κατεύθυνση μιας νέας «κοινωνιο-νευρολογικής» ("socio-neurological") θεώρησης των ψυχικών διαταραχών. Η «θεωρία οριακού σημείου της υγείας» ("cliff-edge" fitness theory) υποστήριξε ότι κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυξάνουν τα επίπεδα υγείας μέχρι κάποιο συγκεκριμένο όριο-ουδό, πέρα από το οποίο τα επίπεδα μειώνονται.⁶⁷

Οι Dodgson & Gordon (2009)⁴¹ υπέθεσαν ότι κάποιες ψευδαισθήσεις είναι εξελικτικά παράγωγα (byproducts) γνωσιακών συστημάτων που ανιχνεύουν την απειλή, γεγονός που υποδηλώνει μια επιλεγμένη γονιδιακή διάδοση ψευδώς θετικών, έναντι ψευδώς αρνητικών απαντήσεων (όπως για παράδειγμα συμβαίνει με τις ψευδαισθήσεις επαγρύπνησης) σε κάποια μέλη της ανθρώπινης κοινωνίας. Έτσι, κάποιες μειονεκτικές καταστάσεις σε κάποιους μπορεί να γίνονται ωφέλιμες στο σύνολο της ομάδας. Οι Crespi & Badcock (2008)⁶⁸ και Del Giudice et al, (2010)⁶⁹ υπέθεσαν ότι η εμφάνιση του ψυχωτικού φάσματος (όπως και αυτό του αυτιστικού φάσματος), αναπαριστά τα παθολογικά άκρα διαφοροποίησης των ατόμων, μέσα στα πλαίσια αυτού που ονομάζουμε «κοινωνικός εγκέφαλος» ("social brain"). Οι Crespi & Badcock (2008)⁶⁸ επίσης υποστήριξαν ότι η ψύχωση χαρακτηρίζεται από υπερ-έκφραση (overexpression) των εκφραζόμενων από τη μητέρα γονιδίων, μια άποψη σύμφωνα με τη συγγενή *θεωρία της γενωμικής αποτύπωσης* (theory of genomic imprinting),⁷⁰ που αναπαριστά μια γενετικο-εξελικτική επέκταση των μοντέλων επιλογής των ειδών και σύγκρουσης των επιγόνων, και στην οποία εντυπωμένα γονίδια συνεισφέρουν τόσο στην έναρξη της ψύχωσης όσο και στη δημιουργία ποικιλότητας στη σχιζοτυπία.

Συμπερασματικά, οι εκδηλώσεις της υπο-ουδικής σχιζοφρένειας παραπέμπουν σε ένα πολυγονιδιακό μοντέλο με ένα φάσμα συμπτωματολογίας, από το φυσιολογικό έως το ιδιοσυγκρασιακό και το σχιζοφρενικό. Φαίνεται μάλιστα ότι οι εκδηλώσεις αυτές συνοδεύονται συχνά από αυξημένη δημιουργικότητα και συνειρμική ικανότητα, γεγονός που μάλλον ενισχύει μακροπρόθεσμα την προσαρμοστικότητα και επιβίωση του ατόμου. Φαίνεται λοιπόν ότι κάποιο επιλεκτικό πλεονέκτημα επιτρέπει αυτή τη γενετικά «θανατηφόρο» κατάσταση να επιβιώνει στην ανθρωπινή γονιδιακή δεξαμενή, προφανώς μέσω κάποιας μορφής ισορροπημένου πολυμορφισμού. Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η αυξημένη συχνότητα των *in vivo* μεταλλάξεων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη δημιουργικότητα, διάνοια ή γλωσσικές δεξιότητες.

Αυτά τα ίδια γονίδια μπορεί επίσης να παράγουν αύξηση του αριθμού των απογόνων των συγγενών πρώτου βαθμού των ατόμων με σχιζοφρένεια σε ορισμένους συγγενικούς κύκλους. Τελικά, φαίνεται ότι κάποια χαρακτηριστικά (traits) ενδέχεται να έχουν ένα μέγιστο επίπεδο έκφρασης το οποίο είναι ωφέλιμο στον πληθυσμό. Πέρα όμως από ένα κρίσιμο επίπεδο, το χαρακτηριστικό αυτό έχει σοβαρές ανεπιθύμητες συνέπειες στο –ψυχωτικό πλέον– άτομο.^{38,71} Όπως χαρακτηριστικά παρατήρησε και ο Sebastian Faulks,⁷² στο βιβλίο του *Human Traces* (2006) «*Η ψύχωση είναι το τίμημα που πληρώνουμε για να είμαστε αυτό που είμαστε. Πόσο πολύ άδικο είναι το γεγονός ότι το τίμημα αυτό δεν μοιράζεται παντού αλλά πληρώνεται από ένα άτομο από τους εκατό, για τους υπόλοιπους ενενήντα εννέα*».

Persistence of psychosis in the population: The cost and the price for humanity

O. Giotakos

The Non-Profit Organization "Obrela", Athens, Greece

Psychiatriki 2018, 29:.....-.....

Schizophrenia is a chronic and highly impairing condition that affects around 1% of the human population. Evolutionary theories lend support for the idea of a continuum approach to the diagnosis of psychosis. Subclinical psychotic-like experiences are relatively common in children and adolescents, occurring in about 17% of youths. The prevalence rate of psychotic symptoms in the general population is up to 8%, which is about ten times higher than the prevalence of diagnosed psychotic disorders. Some scientists have argued that there may be a shared genetic variation between illness and non-clinical psychotic-like symptom expression. The high prevalence of non-clinical psychotic symptoms in the population prompt neuroscientists to re-evaluate these symptoms in the light of evolutionary theory. The schizophrenia impaired physical health and reduced probability of reproduction raises an evolutionary puzzle. How does schizophrenia persist in the population at a stable prevalence rate? The question regarding what processes maintain the persistence of high heritable variation in relatively disadvantageous traits, such as schizotypy, in the general population, remains a universal challenge across the domains of psychiatric and evolutionary genetics. Furthermore, is there any link between the evolutionary persistence of psychosis in the population worldwide and the association of creativity with psychotic-like experiences in the general population? There has been a healthy debate on many hypotheses. One possibility is that schizophrenia remains in the human population because of shared genetic linkages to creativity. During last decade many scientists search the explanation for the evolutionary enigma of the persistence of schizophrenia, and the nature of its relation to creativity, although the notion that there is a heritable aspect of at least some aspects of high ability, including creativity, is going back at least to

Francis Galton's book *Hereditary genius* (1869). Neuroscientists also suggested that schizophrenia may emerge as a by-product of social cognition or that certain types of hallucinations could be viewed as evolutionary by-products of a cognitive system designed to detect threat. Some traits, such as schizotypy, may have an optimal level of expression that is advantageous within the community. However, this trait has adverse consequences for the psychotic person, which becomes, as Sebastian Faulks (2006) suggested, "the price we pay for being what we are".

Key words: Schizophrenia, schizotypy, psychosis spectrum, psychosis continuum psychotic-like experiences, evolutionary genetics, creativity.

Βιβλιογραφία

- van Os J, Linscott R, Myin-Germeys J, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009, 39, 179–195, doi: 10.1017/S0033291708003814
- van Os J. A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry* 2009, 194: 101–103, doi: 10.1192/bjp.bp.108.054254
- McGee R, Williams S, Poulton R. Hallucinations in nonpsychotic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39:12–13, doi: 10.1097/00004583-200009000-00002
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:1053–1058, doi:10.1001/archpsyc.57.11.1053
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004, 2:13, doi: 10.1186/1741-7015-2-13
- Chapman JP, Chapman LJ, Kwapil TR. Does the Eysenck Psychoticism dimension predict psychosis? A ten year longitudinal study. *Pers Individ Dif* 1994, 17:369–375, doi: 10.1016/0191-8869(94)90284-4
- Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 2005, 44:181–191, doi: 10.1348/014466505X29611
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Evidence that the outcome of developmental expression of psychosis is worse for adolescents growing up in an urban environment. *Psychol Med* 2006, 36: 407–415, doi:10.1017/S0033291705006902
- Dimitrakopoulos S, Vitoratou S, Mougiakos T, Bogeas N, Giotakos O, van Os J et al. Steinberg and Durell (1968) revisited: increased rates of First Episode Psychosis following military induction in Greek Army Recruits. *Psychol Med* 2017, 22:1–9, doi: 10.1017/S0033291717002276.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005, 31:608–612, doi: 10.1093/schbul/sbi027
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Does urbanicity shift the population expression of psychosis? *J Psychiatr Res* 2004, 38: 613–618, doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2004.04.003
- Stefanis NC, Delespaul P, Smyrnis N, Lembesi A, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK et al. Is the excess risk of psychosis-like experiences in urban areas attributable to altered cognitive development? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004, 39: 364–368, doi: 10.1007/s00127-004-0771-3
- Stefanis NC, Hanssen M, Smyrnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med* 2002, 32: 347–358, doi: 10.1017/S0033291701005141
- Vollema MG, Sitskoorn MM, Appels MC, Kahn RS. Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Research* 2002, 54:39–45, PMID: 11853977
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 2003, 60: 21–32. PMID: 12505135
- Fujii DE, Ahmed I (eds) *The spectrum of psychotic disorders: neurobiology, etiology and pathogenesis*. Cambridge, Cambridge University Press, 2007 doi: 10.1176/ps.2008.59.1.118
- Giotakos O. Poor insight and psychosis. *Psychiatriki* 2017, 28: 332–341, doi: 10.22365/jpsych.2017.284.332
- Giotakos O. Poor insight in psychosis and meta-representation models. *Dialog J Clin Neurosci* 2018, 1:12–25, doi: 10.26386/obrela.v1i1.5
- Flavell SW, Greenberg ME. Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2008, 31:563–90, doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125631
- Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008, 25, 320:539–543, doi: 10.1126/science.1155174
- Trampush JW, Yang ML, Yu J, Knowles E4, Davies G, Liewald DC et al, GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry* 2017, 22:336–345, doi: 10.1038/mp.2016.244

22. Keller M, Miller GF. An evolutionary framework for mental disorders: Integrating adaptationist and evolutionary genetics models. *Behav Brain Sci* 2006, 29:429–452, doi: 10.1017/S0140525X06459094
23. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2002, 47:833–43, doi: 10.1177/070674370204700904
24. Cardno A, Rijdsdijk F, Sham P et al. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 2002, 159:539–545, doi: 10.1176/appi.ajp.159.4.539
25. Bassett AS, Bury A, Hodgkinson KA, Honer WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 1996, 21:151–60, PMID: 8885043
26. Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* 2003, 160:460–463, doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.460
27. Svensson AC, Liechtenstein P, Sundin S, Hultman CM. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia; a three generation perspective. *Schizophr Res* 2007, 91:238–245, doi: 10.1016/j.schres.2006.12.002
28. Avila M, Thaker G, Adami H. Genetic epidemiology and schizophrenia: a study of reproductive fitness. *Schizophr Res* 2001, 47:233–41, PMID: 11278140
29. Weiser M, Reichenberg A, Werbeloff N et al. Increased number of offspring in first degree relatives of psychotic individuals: a partial explanation for the persistence of psychotic illnesses. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 119:466–71, doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01332.x
30. Crow TJ. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res* 1997, 28:127–141, PMID: 9468348
31. Giotakos O. Handedness and Hobby Preference. *Percept Mot Skills* 2004, 98:869–872, doi: 10.2466/PMS.98.3.869-872
32. Karlsson JL. Mental abilities of male relatives of mental patients. *Acta Psychiatr Scand* 2001, 104:466–8. PMID: 11782240
33. Isohanni I, Jarvelin MR, Jones P, Jokelainen J, Isohanni M. Can excellent school performance be a precursor of schizophrenia? A 28-year follow-up in the northern Finland 1966 birth cohort. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100:17–26, doi: 10.1111/j.1600-0447.1999.tb10909.x
34. Burns JKP. An evolutionary theory of schizophrenia: Cortical connectivity, metarepresentation and the social brain. *Behav Brain Sci* 2004, 27:831–885, PMID: 16035403
35. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:252–257, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.1
36. Nettle D. Schizotypy and mental health amongst poets, visual artists, and mathematicians. *J Res Pers* 2006, 40:876–890, doi: 10.1016/j.jrp.2005.09.004
37. Nagel RL, Fleming A. Genetic epidemiology of the beta s gene. *Bailliere's Clin Haematol* 1992, 5:331–365, PMID: 1511179
38. Kozbelt A, Kaufman SB, Walder LH, Ospina L, Kim JU. The evolutionary genetics of the creativity-psychosis connection. In *Creativity and Mental Illness*. Edited by James C. Kaufman, Cambridge University Press, UK, 2014
39. Van Os, Reinighaus, Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population Positive symptoms. *World Psychiatry* 2016, 15:118–124, doi: 10.1002/wps.20310
40. Nesse RM. Evolution at 150: time for truly biological psychiatry. *Br J Psychiatry* 2009, 195: 471–472, doi: 10.1192/bjp.bp.109.072074
41. Dodgson G, Gordon, S. Avoiding false negatives: Are some auditory hallucinations an evolved design flaw? *Behav Cogn Psychother* 2009, 37:325–34, doi: 10.1080/17522439.2014.983960
42. Kelleher I, Jenner JA, Cannon M. Psychotic symptoms in the general population: An evolutionary perspective. *Br J Psychiatry* 2010, 197:167–169, doi: 10.1192/bjp.bp.109.076018
43. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy-going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010, 196:92–95, doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429
44. Jenner JA. HIT: Hallucination focused integrative therapy. In: *Hallucinations: A Practical Guide* (eds) Laroi F, Aleman A: 163–182. Oxford University Press 2010, PMID: 15176768
45. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010, 40:899–909, doi: 10.1017/S0033291709991036
46. Andreasen NC. Creativity and mental illness: Prevalence rates in writers and their first degree relatives. *Am J Psychiatry* 1987, 151:1650–1656, doi: 10.1176/ajp.144.10.1288
47. Post F. Creativity and psychopathology: A study of 291 world-famous men. *Br J Psychiatry* 1994, 165:22–34, PMID: 7953036
48. Heston JJ. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 1966, 112:819–825, doi: 10.1192/bjp.112.489.819
49. Richards R, Kinney DK, Lunde I. Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives, and controls. *J Abnorm Psychol* 1988, 97:281–288, PMID: 3192819
50. Keefe JA, Magaro PA. Creativity and schizophrenia: An equivalence of cognitive processes. *J Abnorm Psychol* 1980, 89: 390–398, doi: 10.1037/0021-843X.89.3.390
51. Hasenpus N, Magaro P. Creativity and schizophrenia: An equality of empirical constructs. *Br J Psychiatry* 1976, 129:346–349 doi: 10.1192/bjp.129.4.346
52. Fisher JE, Mohanty A, Herrington JD, Koven NS, Miller GA, Heller W. Neuropsychological evidence for dimensional schizotypy: Implications for creativity and psychopathology. *J Res Pers* 2004, 38:24–31, doi:10.1016/j.jrp.2003.09.014
53. Mohr C, Graves RE, Gianotti LRR, Pizzagalli D, Brugger, P. Loose but normal: A semantic association study. *J Psycholinguist Res* 2001, 30:475–483, PMID: 11529423
54. Green MJ, Williams LM. Schizotypy and creativity as effects of reduced cognitive inhibition. *Pers Individ Dif* 1999, 27:263–276, doi: 10.1016/S0191-8869(98)00238-4
55. Eysenck HJ. Creativity and personality: Suggestions for a theory. *Psychologic Inquiry* 1993, 4:147–178, doi: 10.1207/s15327965pli0403_1

56. Nowakowska C, Strong CM, Santosa S, Wang PW, Ketter TA. Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. *J Affect Disord* 2004, 87:207–215, doi: 10.1016/j.jad.2003.11.012
57. Claridge G, McCreery C, Mason O, Bentall R, Boyle G, Slade P. The factor structure of schizotypal traits: A large replication study. *Br J Clin Psychol* 1996, 35:103–115, PMID: 8673026
58. Galton F. *Hereditary genius: An enquiry into its laws and consequences*. London, Macmillan, 1869
59. Barron F. *Artists in the making*. New York, Seminar Press, 1972
60. Vandenberg SG (ed) (1968). *Progress in human behavior genetics*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
61. Reznikoff M, Domino G, Bridges C, Honeyman M. Creative abilities in identical and fraternal twins. *Behav Genet* 1973, 3: 365–377, doi:/10.1007/BF01070219
62. Vinkhuyzen AAE, van der Sluis S, Posthuma D, Boomsma DI. The heritability of aptitude and exceptional talent across different domains in adolescents and young adults. *Behav Genet* 2009, 39:380–392, doi: 10.1007/s10519-009-9260-5
63. Reuter M, Roth S, Holve K. Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study. *Brain Res* 2006, 1069:190–197, doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.046
64. Epstein R, Novick O, Umansky R, Priel B. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, 12: 78–80, doi: 10.1038/ng0196-78
65. de Manzano O, Cervenka S, Karabanov A, Farde L. Thinking outside a less intact box: Thalamic dopamine D2 receptor densities are negatively related to psychometric creativity in healthy individuals. *PLoS ONE* 2010, 5:e10670, doi: 10.1371/journal.pone.0010670
66. Faust-Socher A, Kenett YN, Cohen OS, Hassin-Baer S, Inzelberg R. Enhanced creative thinking under dopaminergic therapy in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2014, 75:935–942, doi: 10.1002/ana.24181
67. Nesse RM. Cliff-edged fitness functions and the persistence of schizophrenia (commentary). *Behav Brain Sci* 2004, 27: 862–863, doi: 10.1017/S0140525X04300191
68. Crespi B, Badcock, C. The evolutionary social brain: From genes to psychiatric conditions. *Behav Brain Sci* 2008, 31: 284–296, doi:10.1017/S0140525X08004214
69. Del Giudice M, Angeleri R, Brizio A, Elena MR. The evolution of autistic-like and schizotypal traits: A sexual selection hypothesis. *Front Psychol* 2010, 1:41, doi: 10.3389/fpsyg.2010.00041
70. Burt A, Trivers R. *Genes in conflict: The biology of selfish genetic elements*. Cambridge, MA: Belknap, 2006
71. Unterrassner L, Wyss TA, Wotruba D, Ajdacic-Gross V, Haker H, Rössler W. Psychotic-Like Experiences at the Healthy End of the Psychosis Continuum. *Front Psychol* 2017, 8:775, PMID: PMC5431212, PMID: 28555120
72. Faulks, S. *Human Traces*. Vintage Books, 2006

