

Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σχολή Κοινωνικών Επιστημών

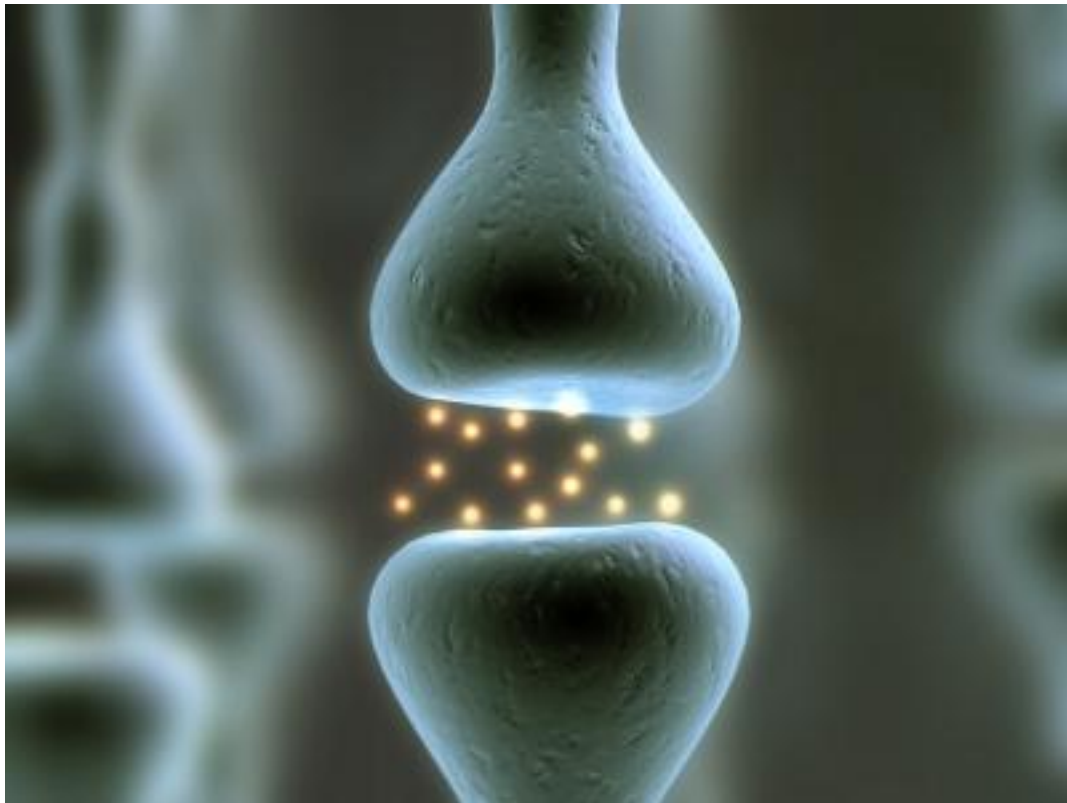
Τμήμα Ψυχολογίας

Πτυχιακή Εργασία

Επόπτης: Α. Καστελλάκης

Συγγραφέας: Μπάλλιου Πάτρικς

Στρες, Εγκέφαλος και Κατάθλιψη



Σεπτέμβριος 2013

Περιεχόμενα

Εισαγωγή

Ιστορική Αναδρομή

Κατάθλιψη

Επιδημιολογία

Κλινική περιγραφή

Συμπτωματολογία- Διάγνωση

Βιολογικό Υπόβαθρο Κατάθλιψης

Γενετικές και Περιβαλλοντολογικές αιτίες της κατάθλιψης

Κληρονομικότητα

Μελέτες Διδύμων

Μελέτες Υιοθεσίας

Στρες και Κατάθλιψη

Στρες- Κατάθλιψη και υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας

Νευροαπεικονιστικές μελέτες

Ιππόκαμπος

Προμετωπιαίος φλοιός- Πρόσθια αύλακα του Προσαγωγίου

Αμυγδαλή

Ύπνος REM και ολική στέρηση ύπνου

Κιρκάδιοι Ρυθμοί- Χρονοδότες- Φωτοθεραπεία

Ο ρόλος των μονοαμινών

Ψυχοφαρμακολογία της Κατάθλιψης

Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Φαρμακοδυναμική Τρικυκλικών Αντικαταθλιπτικών

Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης

Άτυπα ή Δευτερης Γενιάς Αντικαταθλιπτικά

Ετεροκυκλικά ή άλλα Αντικαταθλιπτικά

Φαρμακευτικά Φυτά και άλλες Θεραπείες

Το βότανο του Αγίου Ιωάννη

Γκίνγκο

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Ψυχολογικές Θεραπείες

Ψυχοθεραπεία

Γνωστικές- Συμπεριφοριστικές Προσεγγίσεις

Συμπεριφορική Προσέγγιση

Συμπεράσματα

Επίλογος

Βιβλιογραφία

Εισαγωγή

Το συναίσθημα είναι ένα πανανθρώπινο και αναγκαίο ιδιοσυγκρασιακό στοιχείο που βιώνουν όλοι οι άνθρωποι, ανεξαρτήτως εθνικότητας, φυλής ή πολιτισμού. Φυσικά, υπάρχουν διακυμάνσεις στο πως το κάθε άτομο το βιώνει και στο πως αυτό αλληλεπιδρά με τη “πολιτισμικότητα” του, ωστόσο είναι βιολογικά προκαθορισμένο. Αυτό σημαίνει, ότι εξυπηρετεί βασικές λειτουργίες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Μία από τις βασικές λειτουργίες του συναίσθηματος είναι ότι λειτουργεί ως τρόπος επικοινωνίας. Το άτομο μπορεί και εκφράζεται και αλληλεπιδρά με τους συνανθρώπους του μέσω του συναίσθηματος. Επομένως, το συναίσθημα διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανθρώπινη ύπαρξη και τη καθημερινή λειτουργικότητα του ατόμου.

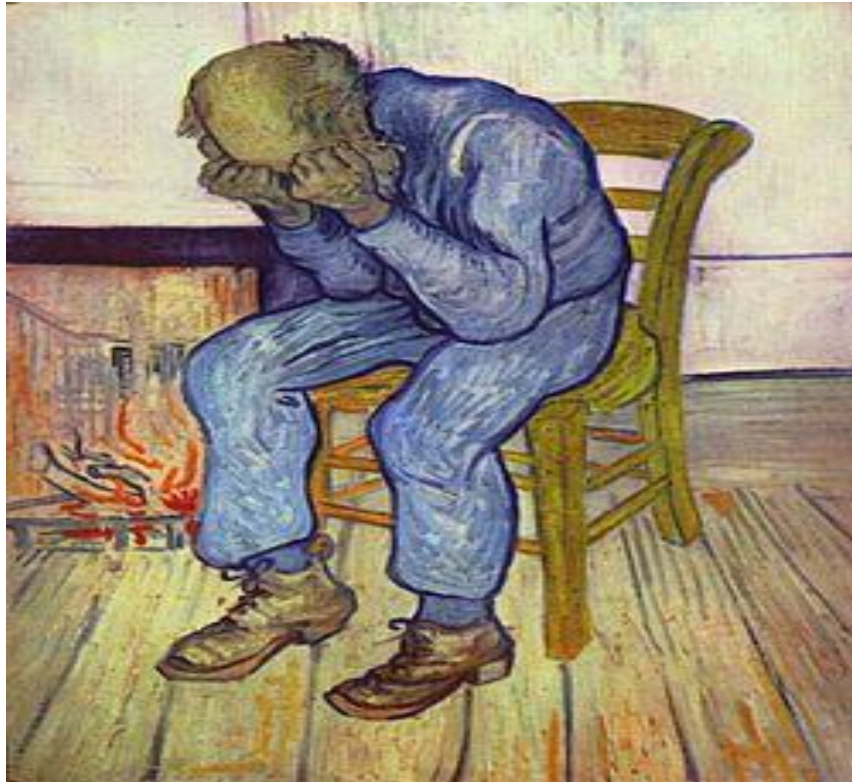
Υπάρχουν άνθρωποι που βιώνουν σοβαρά προβλήματα στη διακύμανση των συναισθημάτων τους. Το γεγονός αυτό πλήττει την καθημερινότητά τους και την καθιστά δύσκολη σε πολλαπλά επίπεδα, όπως εργασιακό αλλά και προσωπικό. Εν ολίγοις, το άτομο γίνεται δυσλειτουργικό και δε μπορεί πλέον να αλληλεπιδράσει εποικοδομητικά με το περιβάλλον του. Μια από αυτές τις διαταραχές στο συναίσθημα είναι η κατάθλιψη, η οποία υπάγεται σε μια κατηγορία που ονομάζεται Διαταραχές της Διάθεσης και παλαιότερα Συναισθηματικές Διαταραχές. Η κατάθλιψη περιλαμβάνει μια ποικιλία διαταραχών που αφορούν κυρίως την ένταση του συναίσθηματος. Αυτές οι διαταραχές είναι αποτελέσματα αλληλεπιδράσεων του ατόμου με το περιβάλλον του, καθώς και οι εσωτερικές διεργασίες που δημιουργούνται ως αποτέλεσμα αυτών και αντίστροφα. Για παράδειγμα, ένας περιβαλλοντικός παράγοντας επικινδυνότητας για την πρόκληση της κατάθλιψης, είναι το στρες. Το στρες καθεαυτό επιφέρει κάποιες βιολογικές αλλαγές στον οργανισμό του ατόμου το οποίο ανάλογα με τα ιδιοσυγκρασιακά του χαρακτηριστικά θα βιώσει τις αντίστοιχες αντιδράσεις (πρόκληση ή μη πρόκληση των διαταραχών της διάθεσης).

Σήμερα, η κατάθλιψη είναι ίσως το πιο συχνά εμφανιζόμενο πρόβλημα σε κάθε δομή ψυχικής υγείας. Οι επιστήμονες έχουν υπολογίσει ότι τουλάχιστον το 3% του πληθυσμού υποφέρει από χρόνια κατάθλιψη. Περισσότερο από το 17% του ανθρώπινου πληθυσμού είχε τουλάχιστον ένα επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής του και 10% ανέφερε ένα επεισόδιο τους τελευταίους 12 μήνες (Sutherland,

Sutherland & Hoehns, 2003). Το πρόβλημα είναι ότι από όλους τους πάσχοντες με κατάθλιψη μόνο το 30% αναζητούν θεραπεία για την κατάστασή τους (Rakel, 1999).

Τα παραπάνω στατιστικά στοιχεία καταδεικνύουν τη σπουδαιότητα και την αναγκαιότητα της καταπολέμησης της κατάθλιψης. Στόχος λοιπόν, της παρούσας εργασίας, είναι να εξετάσει το διαχρονικό φαινόμενο της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, είναι αναγκαίο να αποσαφηνισθούν όλες οι πτυχές της, ξεκινώντας από τον ορισμό της και πως αυτή μπορεί να διαγνωστεί, μέχρι και την πολυποίκιλη αιτιολογία και θεραπεία της. Επομένως, θα εξετασθούν οι βιολογικές, γνωστικές και περιβαλλοντικές βάσεις της κατάθλιψης, καθώς και ερωτήματα που εμπλέκονται γύρω από την αλληλεπίδραση αυτών. Επιπλέον, ένας ακόμα βασικός στόχος της εργασίας αυτής είναι να εστιάσει και να προσεγγίσει την αιτιώδη συσχέτιση της κατάθλιψης με το στρες. Το στρες μπορεί να επηρεάσει το άτομο σε βιολογικό, αναπτυξιακό και αλλά και ψυχολογικό επίπεδο, στοιχεία τα οποία θα εξετασθούν εκτενώς στη παρούσα εργασία.

Συνοψίζοντας λοιπόν, η εργασία αυτή θα βασιστεί σε βιβλιογραφική έρευνα και θα πραγματευτεί τη πολύπλευρη και ετερογενή διαταραχή της κατάθλιψης, καθώς και πως αυτή αλληλεπιδρά με άλλους παράγοντες (π.χ. το στρες) και κατ' επέκταση τις συνέπειες που έχουν αυτές οι αιτιώδεις συσχετίσεις στη σωματική και πνευματική υγεία του ατόμου.



Στο κατώφλι της αιωνιότητας, πίνακας του 1890 από τον Βίνσεντ Βαν Γκογκ, ο οποίος συμβολίζει τη κατάθλιψη, από την οποία έπασχε και ο ίδιος ο Βαν Γκογκ.

Ιστορική Αναδρομή

Η κατάθλιψη παρατηρείται και επισημαίνεται από τους επιστήμονες επί χιλιάδες χρόνια. Διαβάζοντας κάποιος τη βιβλιογραφία συνειδητοποιεί ότι κλινικές περιγραφές όμοιες με αυτές της κατάθλιψης, υπάρχουν και αναφέρονται σε βάθος αιώνων και ερμηνεύονται από τον εκάστοτε φιλόσοφο-συγγραφέα-επιστήμονα, ανάλογα με την εποχή αναφοράς. Βέβαια, οι κλινικές περιγραφές της κατάθλιψης διαφέρουν σημαντικά συγκριτικά με τη σημερινή συμπτωματολογία και ορολογία. Συγκεκριμένα, η πρώτη αναφορά, η οποία φαίνεται να μοιάζει με τη περιγραφή της σημερινής κατάθλιψης, πραγματοποιείται το 5^ο αιώνα π.Χ. από τον Ιπποκράτη. Ο Ιπποκράτης ανέφερε τον όρο μελαγχολία προκειμένου να περιγράψει μια ευρεία γκάμα συμπτωμάτων, οι οποίες από τη μια έχουν κάποια σχέση με τη σημερινή κατάθλιψη, όπως η απώλεια ύπνου και όρεξης αλλά ταυτόχρονα, το εύρος των συμπτωμάτων που είχε αποδώσει στον όρο της μελαγχολίας ήταν πολύ μεγάλο σε σχέση με τα σημερινά δεδομένα και περιλαμβάνει συμπτώματα και άλλων σημερινών διαταραχών, όπως η διπολική διαταραχή και η σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα, ο όρος

μελαγχολία σημαίνει «μαύρη χολή» και βασίζεται στη θεωρία του Ιπποκράτη, η οποία αναφέρει ότι το σώμα λειτουργεί φυσιολογικά όταν υπάρχει η ισορροπία των τεσσάρων χυμών του σώματος (όταν υπάρχει ανισορροπία αυτών των 4 στοιχείων τότε εμφανίζονται παθολογίες), που είναι το αίμα, το φλέγμα, η κίτρινη και η μαύρη χολή. Η θεωρία αυτή λοιπόν, υποστηρίζει ότι η μαύρη χολή, είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για την πρόκληση-ύπαρξη της μελαγχολίας. Η διαταραχή λοιπόν της μελαγχολίας καθώς και η κλινική περιγραφή της, επηρέασε πάρα πολλούς μεταγενέστερους επιστήμονες μέχρι και τα μέσα του 19^{ου} αιώνα, οι οποίοι υιοθέτησαν τη θεωρία του Ιπποκράτη, προσθέτοντας δικές τους κλινικές παρατηρήσεις, ερμηνείες και τροποποιήσεις, θέτοντας κατά αυτό τον τρόπο τους ακρογωνιαίους λίθους των σημερινών διαταραχών.

Βέβαια, όλοι οι προαναφερθέντες επιστήμονες είχαν μια ασαφή εικόνα για τη μελαγχολία καθώς στα συμπτώματα που συμπεριέλαβαν ήταν για παράδειγμα οι παραισθήσεις, οι ψευδαισθήσεις και η μανία, συμπτώματα τα οποία σήμερα αποτελούν στοιχεία διαφοροποίησης (εκτός των περιπτώσεων συνοσηρότητας) για σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή.

Η μελαγχολία λοιπόν, ως όρος και περιγραφή υιοθετήθηκε από μεταγενέστερους επιστήμονες, οι οποίοι προσάρμοσαν στη γλώσσα τους τον όρο μελαγχολία και τον διατήρησαν έως το 17^ο αιώνα, όπου άρχισε να χρησιμοποιείται πλέον ο λατινογενής όρος depression (de premere = press down) από τους Άγγλους επιστήμονες Johnson και Blackmore και άλλους επιστήμονες στη συνέχεια.

Ειδικότερα, κάποιες σημαντικές πηγές που αφορούν τη μελαγχολία έχουμε από τον Ιπποκράτη το 5^ο αιώνα π.Χ., τον Ρούφο τον Εφέσιο και τον Γαληνό τον 1^ο και 2^ο αιώνα μ.Χ. αντίστοιχα, από την Ελλάδα, τον Ishaq ibn Imran, τον Haly Abbas και τον Avicenna κατά τα μεσαιωνικά χρόνια από την Αραβία, τον Bright, τον Burton και τον Willis, τον 16^ο και 17^ο αιώνα, από τη Βρετανία, τον Pinel, το 18^ο αιώνα από τη Γαλλία και τον Kreapelin το 19^ο αιώνα από τη Γερμανία.

Συμπερασματικά λοιπόν, όποιον και αν λάβει υπόψη κανείς από τους παραπάνω επιστήμονες, θα ανακαλύψει ότι η ορολογία, οι περιγραφές, οι παρατηρήσεις και οι γνώσεις τους, αλληλεπιδρούν και αλληλοεπηρεάζονται. Επίσης, καθίσταται σαφές ότι μέχρι και τα μέσα του 19^{ου} αιώνα οι πληροφορίες που μας

δίνονται από τους συγγραφείς έχουν καθαρά ιστορική αξία, καθώς δε μας προσφέρουν κάποια έγκυρη ιατρική - νευροβιολογική και κλινική γνώση. Από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα λοιπόν, αρχίζει και ξεκαθαρίζει το τοπίο με τον Kraepelin ο οποίος διαχωρίζει τις μείζονες ψυχικές διαταραχές σε πρώιμη άνοια (σχιζοφρένεια) και σε μανιοκαταθλιπτική ψύχωση (συναισθηματική διαταραχή).

Επίσης εκτός από την κλινική διάκριση του Kraepelin, την ίδια εποχή και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα οι επιστήμονες με τη βοήθεια της προηγμένης τεχνολογίας, αρχίζουν και επικεντρώνονται σε βιολογικούς και κληρονομικούς παράγοντες και προδιαθέσεις του ατόμου σε μια διαταραχή, καθώς επίσης και σε μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα και διατροφικά ελλείμματα του εγκεφάλου, ελαττωματική νευρωνική λειτουργικότητα και δυσλειτουργία των νευρικών κυττάρων.

Τέλος, από τον 20^ο αιώνα και έπειτα, χρησιμοποιούμε πιο εξελιγμένες μεθόδους για γενετικές έρευνες που αφορούν την κληρονομικότητα και τη προδιαθεσιμότητα σε ψυχοπαθολογικές διαταραχές. Στην περίπτωση των συναισθηματικών διαταραχών και ειδικότερα της κατάθλιψης, υλοποιούνται ενδοκρινικές μελέτες. Επιπλέον, κυρίαρχη θέση λαμβάνουν οι έρευνες που αφορούν τη λειτουργία των μονοαμινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τη δυσλειτουργία συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών που σχετίζονται με τη κατάθλιψη, όπως για παράδειγμα του μεταχιακού συστήματος (κυρίως αμυγδαλή και ιππόκαμπος).

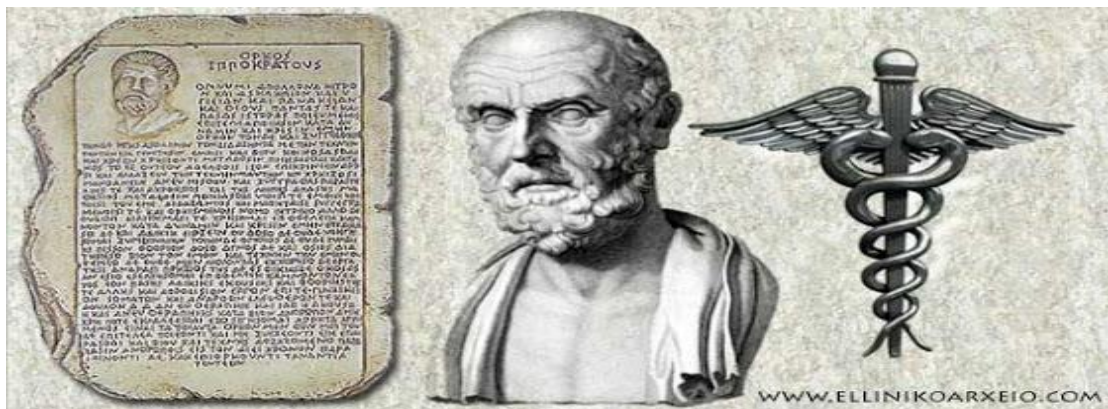
Επομένως, η κατάθλιψη έχει πλούσιο ιστορικό υπόβαθρο και απασχολεί τους επιστήμονες από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα. Αρχικά, η κλινική και βιολογική περιγραφή της δεν ήταν σαφής και συγγεόταν με άλλες διαταραχές εξαιτίας της μη επαρκούς τεχνολογίας και γνώσης. Ωστόσο, από τη περίοδο της αναγέννησης και μετά με τη σταδιακή και αργότερα ταχύτατη εξέλιξη της τεχνολογίας και των επιστημών, αρχίζει και σχηματίζεται μια πιο καθαρή κλινική εικόνα της κατάθλιψης, η οποία σαφώς οδηγεί στην αναζήτηση των αιτιών αυτών των συμπτωμάτων και συνεπώς σε βιολογικές-κληρονομικές και περιβαλλοντολογικές επιδράσεις που συσχετίζονται με τον εκάστοτε ασθενή (Glas, 1994. Jackson, 2008).



(Emil Kraepelin, 1856-1926)



(Thomas Willis, 1621-1675)



(Ιπποκράτης, 460-377 π.Χ.)

Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη, όπως προαναφέρθηκε, συγκαταλέγεται σε ένα εύρος διαταραχών που ονομάζονται διαταραχές της διάθεσης. Ως διάθεση ορίζεται ένας διάχυτος συγκινησιακός τόνος, που επηρεάζει έντονα τις απόψεις και την αντίληψη του εαυτού, των άλλων και του περιβάλλοντος γενικά. Οι διαταραχές της διάθεσης είναι συχνές, δυνητικά θανατηφόρες και εν μέρει θεραπεύσιμες καταστάσεις, στις

οποίες οι ασθενείς βιώνουν παθολογικά καταθλιπτική ή ανεβασμένη διάθεση. Επιπλέον, συνοδεύονται από πολλά συμπτώματα, τα οποία επηρεάζουν όλες τις περιοχές της λειτουργικότητας (Sadock & Sadock, 2007).

Σύμφωνα με το DSM-IV-TR, οι διαταραχές της διάθεσης περιλαμβάνουν τις μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές, τις διπολικές διαταραχές (τύποι I και II), τη δυσθυμική διαταραχή, την κυκλοθυμική διαταραχή, τις διαταραχές της διάθεσης λόγω γενικής σωματικής κατάστασης, τη διαταραχή της διάθεσης που προκαλείται από ουσίες και τη γενική κατηγορία των καταθλιπτικών και διπολικών διαταραχών μη προσδιορισμένων αλλιώς.

Επιδημιολογία

Με βάση το DSM-IV-TR, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή είναι συχνή, με τον δια βίου επιπολασμό να φθάνει στο 5 με 12% για τους άνδρες και το 10 με 25% στις γυναίκες. Η διπολική διαταραχή I είναι λιγότερο συχνή από τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με δια βίου επίπτωση περίπου 1%, παρόμοια με αυτής της σχιζοφρένειας (Sadock & Sadock, 2007). Ειδικότερα, για την στατιστική κάλυψη της επιδημιολογίας μερικών διαταραχών της διάθεσης, παρατίθεται ο παρακάτω πίνακας:

Δια Βίου Επιπολασμός Ορισμένων Διαταραχών της Διάθεσης του DSM-IV-TR

Διαταραχή της Διάθεσης	Δια βίου επιπολασμός
Καταθλιπτικές Διαταραχές Μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ)	10 με 25% για τις γυναίκες 5 με 12% για τους άνδρες
Υποτροπιάζουσα, με πλήρη ύφεση Μεταξύ των επεισοδίων, επικαθήμενη σε δυσθυμική διαταραχή (διπλή κατάθλιψη)	Σχεδόν το 3% των ατόμων με ΜΚΔ
Δυσθυμική διαταραχή	Περίπου το 6%
Διπολικές διαταραχές Διπολική διαταραχή I Διπολική διαταραχή II Διπολική διαταραχή I ή II με Ταχείες Εναλλαγές Φάσεων	0.4% με 1.6% Περίπου 0.5% Το 5 με 15% των ατόμων με διπολική διαταραχή
Κυκλοθυμική διαταραχή	0.4 με 1.0%

Κλινική Περιγραφή

Η κατάθλιψη είναι μια από τις κυρίαρχες αιτίες ‘ανεμφορίας’ των εφήβων και των ενηλίκων, ειδικότερα από την ηλικία των 15 και πάνω. Η διάγνωση της κατάθλιψης βασίζεται κατά κανόνα με βάση τα κλινικά κριτήρια, καθώς και λαμβάνοντας υπόψη τη τωρινή κατάσταση του ασθενούς και το ιστορικό του.

Στο DSM-IV-TR, επισημαίνεται πως παρά το γεγονός ότι γενικά η κατάθλιψη προκύπτει στην ηλικία των 25, δεν είναι ασυνήθιστο να εμφανιστεί το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο στην εφηβεία ή την τρίτη ηλικία. Τα περισσότερα καταθλιπτικά επεισόδια εμφανίζονται σταδιακά και ‘ύπουλα’. Σύνηθες επίσης είναι, ένα στρεσογόνο γεγονός όπως απώλεια ενός αγαπημένου προσώπου ή ένα διαζύγιο, να προηγείται ενός καταθλιπτικού επεισοδίου ή να το πυροδοτεί. Επιπρόσθετα, στο DSM-IV-TR, προσδιορίζονται δύο γενικοί τύποι διαταραχών της διάθεσης: εκείνες που χαρακτηρίζονται μόνον από καταθλιπτικά συμπτώματα και εκείνες που χαρακτηρίζονται και από μανιακά συμπτώματα (διπολικές διαταραχές).

Συμπτωματολογία- Διάγνωση

Τα βασικά συμπτώματα της κατάθλιψης αφορούν τη βαθειά θλίψη και την ανικανότητα του ατόμου να βιώσει οποιαδήποτε ευχαρίστηση. Οι άνθρωποι με καταθλιπτική διαταραχή, μπορεί να κατηγορούν συνεχώς τον εαυτό τους και ενδέχεται να επικεντρώνονται στα ελαττώματα και τα ελλείμματά τους. Επιπλέον, η συγκέντρωσή τους σε κάτι μπορεί να τους εξαντλεί τόσο πολύ, που δυσκολεύονται να αφομοιώσουν ερεθίσματα του περιβάλλοντος τους, είτε αφορούν αυτά που διαβάζουν είτε αυτά που ακούν. Συχνά, έχουν τη τάση να βλέπουν τα πράγματα από μια πολύ αρνητική οπτική και τείνουν να χάνουν την αισιοδοξία τους. Επιπρόσθετα, σταδιακά χάνουν την ικανότητα της πρωτοβουλίας, αποσύρονται από το κοινωνικό τους περίγυρο, παραμελούν την εξωτερική τους εμφάνιση και όταν φτάσουν στο απόγειο της απελπισίας συχνά εμφανίζουν αυτοκτονικές ιδέες. Ακόμα, εμφανή είναι και τα σωματικά τους συμπτώματα, όπως η κόπωση, η χαμηλή ενεργητικότητα, καθώς και οι σωματικές ενοχλήσεις, οι πόνοι, προβλήματα ύπνου, ανορεξία, βουλιμία και ανηδονία. Και τέλος, κάποιοι πάσχοντες μπορεί να αισθάνονται βαριά τα άκρα τους. Πιο συγκεκριμένα, οι σκέψεις και οι κινήσεις σε κάποιους ενδέχεται να γίνουν πιο αργές (ψυχοκινητική επιβράδυνση), ενώ κάποιοι άλλοι δεν μπορούν να καθίσουν

ακίνητοι: βαδίζουν πάνω-κάτω, κινούνται νευρικά και στριφογυρίζουν τα χέρια τους (ψυχοκινητική διέγερση) (Kring et al., 2010).

Πληροφορίες που αφορούν το ιστορικό του ασθενούς:

α. Καταθλιπτική διάθεση: υποκειμενικό αίσθημα λύπης, αισθήματα μελαγχολίας ή σκυθρωπότητας για μεγάλο χρονικό διάστημα.

β. Ανηδονία: ανικανότητα ευχαρίστησης.

γ. Κοινωνική απόσυρση.

δ. Απουσία κινήτρου, μικρή ανοχή ματαίωσης.

ε. Νευροφυτικά σημεία: απώλεια της λίμπιντο, απώλεια βάρους και ανορεξία, αύξηση βάρους και υπερφαγία, χαμηλό επίπεδο ενέργειας, κόπωση, ανωμαλίες του έμμηνου κύκλου, πρόωμη πρωινή αφύπνιση (τελική αϋπνία), το 75% περίπου των καταθλιπτικών ασθενών εμφανίζει δυσκολίες ύπνου, είτε αϋπνία είτε υπερυπνία.

στ. Ημερήσια διακύμανση (τα συμπτώματα είναι χειρότερα το πρωί).

ζ. Δυσκοιλιότητα.

η. Ξηροστομία.

θ. Κεφαλαλγία.

Πληροφορίες που προκύπτουν μετά την εξέταση του ψυχικά ασθενούς

α. Γενική εμφάνιση και συμπεριφορά: ασθενής με ψυχοκινητική επιβράδυνση ή διέγερση, κακή βλεμματική επαφή, δακρυσμένος, χαμηλωμένο βλέμμα, χωρίς να δίνει προσοχή στη προσωπική του εμφάνιση.

β. Συναίσθημα: περιορισμένο ή ευμετάβλητο.

γ. Διάθεση: καταθλιπτική, ευερέθιστη, απογοητευμένη, λυπημένη.

δ. Ομιλία: ελάχιστα ή καθόλου αυθόρμητη, μονοσύλλαβες απαντήσεις, μακρές παύσεις, απαλή, χαμηλής έντασης, μονότονη.

ε. Περιεχόμενο σκέψης: αυτοκτονικός ιδεασμός στο 60% των ασθενών και αυτοκτονία στο 15%, ιδεοληπτικός μηρυκασμός, διάχυτα συναισθήματα απελπισίας, αναξιότητας και ενοχής, υπέρμετρη ενασχόληση με το σώμα, αναποφασιστικότητα, πενία περιεχομένου της σκέψης και της ομιλίας,, συμβατές με τη διάθεση, ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες.

στ. Γνωσιακή ικανότητα: απόσπαση προσοχής, δυσκολία συγκέντρωσης, παράπονα για κακή μνήμη, εμφανής αποπροσανατολισμός, ελλειμματική αφαιρετική σκέψη.

ζ. Επίγνωση της πραγματικότητας και κρίση: ελλειμματική λόγω των γνωσιακών

στρεβλώσεων που δημιουργούν τα συναισθήματα αναξιότητας.

Συνοδά χαρακτηριστικά

α. Σωματικά ενοχλήματα μπορεί να κρύβουν κατάθλιψη: ιδιαίτερα τα καρδιακά, γαστρεντερικά και ουρογεννητικά συμπτώματα, ο πόνος χαμηλά στη πλάτη και άλλα ορθοπεδικά συμπτώματα.

β. Το περιεχόμενο των παραληρητικών ιδεών και των ψευδαισθήσεων, όταν αυτές υπάρχουν, τείνει να είναι συμβατό με την καταθλιπτική διάθεση. Συχνότερες είναι οι παραληρητικές ιδέες ενοχής, πενίας, δικαιολογημένης καταδίωξης, των σωματικών και μηδενιστικών (τέλος του κόσμου) παραληρητικών ιδεών.

Ειδικά χαρακτηριστικά για κάθε ηλικία

α. Η κατάθλιψη μπορεί να εκδηλωθεί με διαφορετικό τρόπο σε διαφορετικές ηλικίες.

1. Προεφηβεία: Σωματικά ενοχλήματα, διέγερση, ακουστικές ψευδαισθήσεις που προέρχονται από μια φωνή, αγχώδεις διαταραχές, φοβίες.
2. Εφηβεία: Κατάχρηση ουσιών, αντικοινωνική συμπεριφορά, κινητική ανησυχία, σκασιαρχεία, σχολικές δυσκολίες, ακολασία, αυξημένη ευαισθησία στην απόρριψη, κακή σωματική υγιεινή.
3. Ηλικιωμένοι: Γνωσιακά ελλείμματα (απώλεια μνήμης, αποπροσανατολισμός, σύγχυση), ψευδοάνοια ή ανοϊκό σύνδρομο της κατάθλιψης, απάθεια και διάσπαση προσοχής.

(Sadock & Sadock, 2007)

Φυσικά, εκτός από το γεγονός ότι κάποιος πρέπει να παρουσιάζει αυτή τη συμπτωματολογία, είναι απαραίτητη και η εξακρίβωση της διάρκειας και της έντασης αυτών των συμπτωμάτων προκειμένου να θεωρηθεί παθολογική η κατάσταση του ασθενούς. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV-TR, για τη διάγνωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής παρατίθεται ο παρακάτω πίνακας:

Περίληψη των Διαγνώσεων των Διαταραχών της Διάθεσης

Καταθλιπτικές Διαταραχές	Διαγνωστικά Κριτήρια	Διπολικές Διαταραχές	Διαγνωστικά Κριτήρια
Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή	Καταθλιπτική διάθεση ή απώλεια ευχαρίστησης για δύο εβδομάδες μαζί με τουλάχιστον 4 ακόμα συμπτώματα	Διπολική I Διαταραχή	Τουλάχιστον ένα μανιακό ή μεικτό επεισόδιο σε όλη τη ζωή του ατόμου
		Διπολική II Διαταραχή	Τουλάχιστον ένα υπομανιακό επεισόδιο σε όλη τη ζωή του ατόμου και παρουσία μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.
Δυσθυμική Διαταραχή	Πτώση της διάθεσης και παρουσία άλλων συμπτωμάτων, το λιγότερο κατά το 50% του χρόνου, για διάστημα τουλάχιστον 2 ετών.	Κυκλοθυμική Διαταραχή	Επανειλημμένες μεταβολές της διάθεσης από ανεβασμένη σε πεσμένη διάθεση, χωρίς μανιακά επεισόδια , για διάστημα τουλάχιστον 2 ετών.
(Kring et al., 2010)			

Βιολογικό Υπόβαθρο Κατάθλιψης

Η κατάθλιψη είναι μια διαταραχή με ετερογενή αίτια. Αυτό σημαίνει πως η παθογένεια της κατάθλιψης δεν οφείλεται μόνο σε γενετικούς παράγοντες αλλά και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, και καθώς επίσης στην αλληλεπίδραση αυτών. Για παράδειγμα, μια στρεσογόνο κατάσταση (περιβαλλοντική επίδραση) αυξάνει τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα (γενετική αντίδραση), γεγονός που οδηγεί σε διαταραχή των επιπέδων των ορμονών, που με τη σειρά της είτε επηρεάζει άλλες ορμόνες είτε παρεμβαίνοντας σε μεταβολικές διεργασίες των κυττάρων με ένα μη 'προκαθορισμένο' τρόπο, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση διαταραγμένων συμπεριφορών, όπως αυτών της κατάθλιψης.

Οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν σε απορρυθμίσεις του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, ο οποίος ευθύνεται για την ομοιόσταση του οργανισμού σε σχέση με τις ορμόνες που κυκλοφορούν στο αίμα. Ειδικότερα, άλλες μελέτες εξετάζουν τον εκλυτικό παράγοντα κορτικοτροπίνης (CRF) ο οποίος είναι υπεύθυνος

για τη σύνθεση και την απελευθέρωση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) στην πρόσθια υπόφυση, η οποία με τη σειρά της κινητοποιεί τη σύνθεση και την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών από το φλοιό των επινεφριδίων. Επομένως, οποιαδήποτε επίδραση σε μια από αυτές τις διαδοχικές διεργασίες μπορεί να επηρεάσει την έκφραση συμπεριφορών (από φυσιολογικές σε διαταραγμένες-δυσλειτουργικές συμπεριφορές).

Άλλες έρευνες εστιάζουν στον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα (BDNF), τη πρωτεΐνη CREB και τη κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) καθώς και στο πως αυτά επηρεάζονται από την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών και άλλων διεργασιών (Nestler et al., 2002· Rosenzweig, 2005· Goldberg, 2006· Northoff, 2013).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και άλλες περιοχές που έχουν συσχετισθεί με τη κατάθλιψη και απασχολούν τους επιστήμονες. Τέτοιες περιοχές είναι η αμυγδαλή, ο επικλινής πυρήνας και συγκεκριμένοι υποθαλαμικοί πυρήνες που είναι κρίσιμοι για τη ρύθμιση της κινητοποίησης, της λήψης τροφής, του ύπνου, των αποθεμάτων ενέργειας, των κιρκάδιων ρυθμών, την απόκριση στην ανταμοιβή και το ερέθισμα που προκαλεί αποστροφή, τα οποία αποκλίνουν από τα φυσιολογικά σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Nestler et al., 2002). Επίσης, σε καταθλιπτικούς ασθενείς παρατηρείται αύξηση της αιματικής ροής στο μετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή, αναφορικά με τους υγιείς ασθενείς (Drevets, 1998).

Επιπλέον, νευροχημικές μελέτες για τη παθογένεια της κατάθλιψης έχουν επικεντρωθεί στη μονοαμινεργική θεωρία (Brown et al., 1994).

Επιπρόσθετα, έρευνες δείχνουν ότι σε κάποιους ασθενείς με κατάθλιψη μειώνεται η αιματική ροή στον βρεγματικό, τον οπίσθιο κροταφικό φλοιό και το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, συστήματα που εμπλέκονται στα δίκτυα της προσοχής και το λόγο. Τέλος, η αύξηση της αιματικής ροής στην αμυγδαλή - δομή που εμπλέκεται στη παραγωγή του φόβου- παραμένει ακόμα και μετά την άμβλυση της κατάθλιψης με το πέρασμα του χρόνου. Όμως, ασθενείς που αντιμετωπίζονται με καταθλιπτικά εμφανίζουν φυσιολογική αιματική ροή στην αμυγδαλή (Nestler et al., 2002).

Φυσικά, για την ορθή κατανόηση της νευροβιολογίας της κατάθλιψης, απαιτείται η ταυτοποίηση-εξακρίβωση των γονιδίων, τα οποία καθιστούν τα άτομα επιρρεπή ή ανθεκτικά στο σύνδρομο της κατάθλιψης. Μέχρι τώρα δεν έχουν εξακριβωθεί συγκεκριμένα γονίδια τα οποία να ευθύνονται για τη κατάθλιψη, όμως έχουν βρεθεί γονιδιακοί πολυμορφισμοί οι οποίοι συσχετίζονται με τη κατάθλιψη, όπως ο πολυμορφισμός 5-HTTLPR (Hariri & Holmes, 2006). Τέλος, οι Camp και Cannon-Albright (2005) επισημαίνουν ότι πρόσφατες έρευνες έχουν οδηγήσει ασιόδοξα τους επιστήμονες σε περιοχές γονιδιώματος όπως 2q, 3centr, 8q, 12q, 15q και 18q, με τις οποίες οι επιστήμονες μπορούν να πειραματισθούν και να τις κλωνοποιήσουν, με στόχο τη ταυτοποίηση συγκεκριμένων γονιδίων ως αιτίων της κατάθλιψης.

Συνοψίζοντας, η ανακάλυψη των παθολογικών αιτιών της κατάθλιψης είναι μια δύσκολη διαδικασία για τους ειδικούς καθώς εμπλέκονται πολλοί παράγοντες επικινδυνότητας για την εκδήλωση της ασθένειας και κάποιοι καταθλιπτικοί ασθενείς διαφέρουν ως προς άλλους ασθενείς όχι μόνο ως προς τα παθολογικά αίτια αλλά και ως προς την ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία. Επομένως, αυτή η ετερογένεια καθιστά δύσκολη την εντόπιση συγκεκριμένων ευπαθών γονιδίων αλλά και τη γενικότερη ανίχνευση των αιτιών εμφάνισης της κατάθλιψης.

Γενετικές και Περιβαλλοντικές Αιτίες της Κατάθλιψης

Παρά τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι επιστήμονες για την εξακρίβωση ευπαθών γονιδίων, πολύ μελετητές έχουν βρει πολλά ενοχοποιητικά γονίδια που περνούν από γενιά σε γενιά και συνιστούν στη πρόκληση-εμφάνιση της κατάθλιψης. Κατά αυτό τον τρόπο, καθίσταται σαφές ότι η κατάθλιψη είναι μια κληρονομική διαταραχή. Ωστόσο, τα γονίδια που έχουν εντοπισθεί ότι καθιστούν τα άτομα επιρρεπή στη κατάθλιψη, δεν εκφράζονται σε όλα τα μέλη των εκάστοτε ευπαθόντων οικογενειών. Το στοιχείο αυτό υποδηλώνει ότι εμπλέκονται και συσχετίζονται και άλλοι μη γενετικοί παράγοντες, όπως στρεσογόνα γεγονότα, τα οποία συμβάλλουν στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Επί του παρόντος, αναφορικά με τα ευπαθή γονίδια, μοριακές γενετικές μελέτες αποκαλύπτουν ότι έχουν βρεθεί εκατοντάδες υποψήφια

γονίδια για την εμφάνιση της κατάθλιψης αλλά πολύ λίγα από αυτά φαίνεται να έχουν μια σταθερότητα συσχέτισης μεταξύ τους στις εκάστοτε έρευνες. Οι μελέτες αυτές, συνήθως εξετάζουν συγκεκριμένες “ευάλωτες” εγκεφαλικές περιοχές και το λειτουργικό τους ρόλο στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Ο περιορισμός αυτών των μελετών αλλά και των μελετών σύνδεσης (linkage studies) έγκειται κυρίως στη μικρή συμβολή πολλών ευπαθών γονιδίων στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Οι μελέτες σύνδεσης εντοπίζουν κατά προσέγγιση γενετικές περιοχές, οι οποίες υποκρύπτουν ένα βιολογικό χαρακτηριστικό σε συγκεκριμένες περιοχές ενός χρωμοσώματος ενώ παράλληλα μειώνουν τη πιθανότητα άλλες περιοχές να λαμβάνουν μέρος στις συγκεκριμένες εγκεφαλικές λειτουργίες (Hettema, 2010). Κατά αυτόν τον τρόπο, οι επιστήμονες μπορούν να αποκλείσουν (κάποιες φορές) συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές στην εξέταση ευπαθών περιοχών στη κατάθλιψη, με αποτέλεσμα να ‘απομονώνουν’ εγκεφαλικά συστήματα που ευθύνονται για τη πρόκληση της κατάθλιψης και κατ’ επέκταση να φτάνουν όλο και πιο κοντά στην εύρεση συγκεκριμένων γονιδίων που ευθύνονται γι’ αυτήν τη διαταραχή της διάθεσης.

Ο παρακάτω πίνακας αναφέρει σύμφωνα με τη Hettema (2010) γενετικές συνδετικές μελέτες, οι οποίες ενοχοποιούν συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές για την εμφάνιση της κατάθλιψης

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ
Nurnberger et al., 2001	7q/1p
Zubenco et al., 2003	1p, 1q, 2q, 5p, 10q, 11p, 11q, 18q, 19p
Abkevich et al., 2003	12q
Camp et al., 2005	3centr, 7p, 18q
McGuffin et al., 2005	1p
Holmans et al., 2007	8p, 15q, 17p
Middeldorp et al., 2009	2p, 8p, 17p
Kuo et al., 2010	22q, 4q

Όμως, οι μελέτες αυτές δεν έχουν αποδείξει σταθερά και ισχυρά τη συμβολή τους στη πρόκληση της κατάθλιψης. Παρά το γεγονός λοιπόν ότι έχουν αναφερθεί εκατοντάδες υποψήφια γονίδια για την εμφάνιση της κατάθλιψης, μετα- αναλύσεις υποδηλώνουν ότι μόνο ένας μικρός αριθμός γονιδίων έχει αποδειχτεί ότι εμφανίζεται πιο σταθερά στις μελέτες. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί το MTHFR που σχετίζεται με το μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, ο SLC6A3, που είναι μεταφορέας της ντοπαμίνης, το DRD, που είναι υποδοχέας τύπου 4 της ντοπαμίνης, η GNB3, που είναι πρωτεΐνη G και ο SLC6A4, που είναι μεταφορέας της σεροτονίνης (Hettema, 2010).

Ωστόσο, η ευπάθεια στη κατάθλιψη είναι εν μέρει μόνο γενετική καθώς υπάρχουν μη γενετικοί παράγοντες οι οποίοι είναι επίσης σημαντικοί. Τέτοιοι παράγοντες είναι το στρες και το συναισθηματικό τραύμα, ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. ιός Βorna, ο οποίος επιδρά σε επίπεδο DNA) αλλά ακόμα και τυχαίες διαδικασίες που ακολουθούνται κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του εγκεφάλου (Akiskal, 2000).

Ακόμα η κατάθλιψη (αλλά και μανιακά συμπτώματα) έχουν συσχετισθεί και με άλλα νευρολογικά και παθολογικά αίτια:

Νευρολογικά	Ενδοκρινολογικά	Λοιμώδη και Φλεγμονώδη	Διάφορα Παθολογικά
Αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές	Παθήσεις των επινεφριδίων (νόσος του Addison, νόσος του Cushing)	AIDS	Καρκίνος (ειδικά του παγκρέατος και άλλων περιοχών του ΓΕΣ)
Άνοιες (συμπεριλαμβανομένης της άνοιας τύπου Alzheimer με καταθλιπτική διάθεση)	Υπεραλδοστερονισμός	Χρόνιο σύνδρομο κόπωσης	Καρδιο-πνευμονικά νοσήματα
Επιληψία	Σχετιζόμενα με την εμμηνορρυσία	Μονοπυρήνωση	Πορφυρία

Νόσος του Fahr Νόσος του Huntington	Παθήσεις των παραθυροειδών	Πνευμονία- ιογενής και βακτηριδιακή	Ουραιμία (και άλλες νεφρικές παθήσεις)
Υδροκέφαλος	Επιλόχεια περίοδος	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ανεπάρκειες βιταμινών (B12, φυλλικό, νιασίνη, θειαμίνη)
Λοιμώξεις	Θυροειδοπάθειες (απαθής υπερθυροειδισμός και υποθυροειδισμός)	Αρτηρίτιδα Sjogren	
Ημικρανίες		Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	
Σκλήρυνση κατά πλάκας		Κροταφική αρτηρίτιδα	
Ναρκοληψία		Φυματίωση	
Νεοπλάσματα			
Νόσος του Parkinson			
Προϊούσα παράλυση του ανώτερου κινητικού νευρώνα			
Άπνοια ύπνου			
Τραύμα			
Νόσος του Wilson			

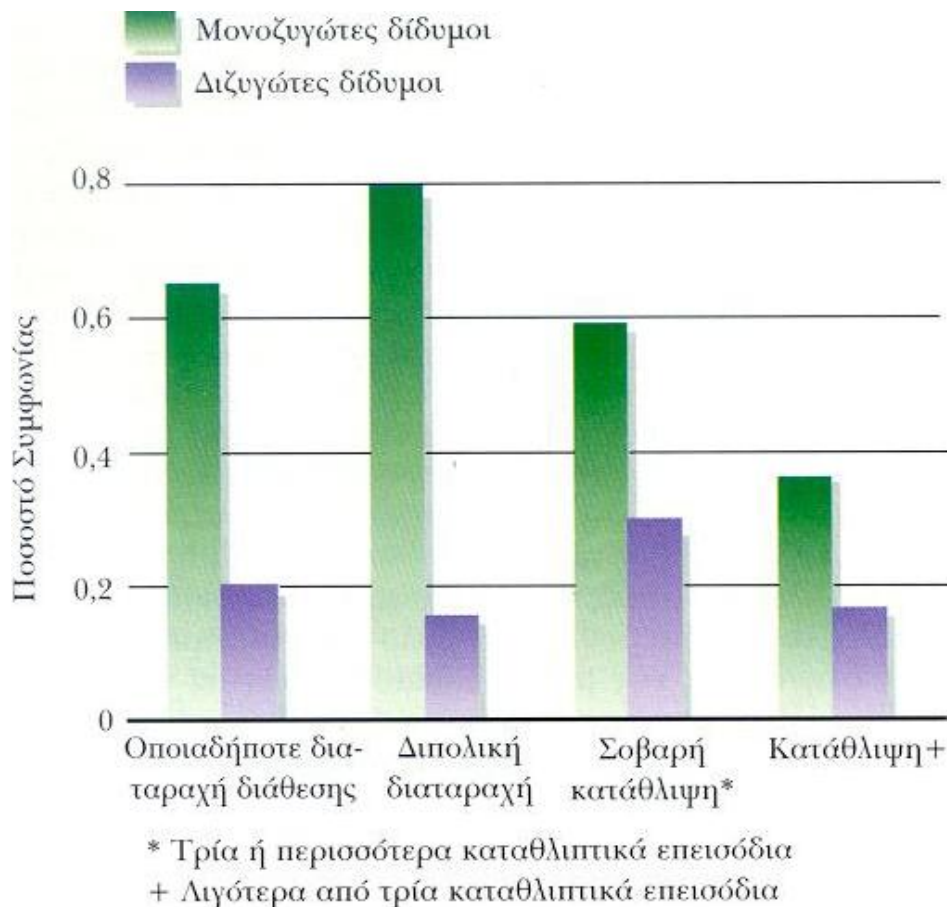
(Sadock & Sadock, 2007)

Κληρονομησιμότητα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η κατάθλιψη είναι εν μέρη μια κληρονομική διαταραχή. Ανάμεσα στους συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με μείζονα κατάθλιψη, η πιθανότητα να επικρατήσει η μείζονα κατάθλιψη είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη από αυτή των συγγενών πρώτου βαθμού μιας ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, ενώ το ποσοστό αντιστοιχίας των διζυγωτικών διδύμων είναι 20%, των μονοζυγωτικών διδύμων ανεβαίνει στο 50%. Ακόμα, οι μελέτες υιοθεσίας, δείχνουν υψηλά ποσοστά συναισθηματικών νοσημάτων στους βιολογικούς γονείς συγκριτικά με τους θετούς γονείς. Αν και αρκετές πρώιμες μελέτες ενέπλεξαν συγκεκριμένα χρωμοσώματα, επακόλουθες μελέτες απέτυχαν να ταυτοποιήσουν οποιονδήποτε

συναφή γονιδιακό τόπο, καταδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ότι πιθανώς δεν υπάρχει ένα μόνο γονίδιο για τη κατάθλιψη, αλλά πολλά τα οποία έχουν μικρή επίδραση και συμβάλλουν στην κατάθλιψη (Lohoff, 2010).

Τα παραπάνω ποσοστά κληρονομικότητας υποστηρίζουν και άλλες έρευνες. Συγκεκριμένα ο Lohoff (2010), υποστηρίζει πως η κληρονομησιμότητα της κατάθλιψης είναι 40% με 50%. Επισημαίνοντας έτσι τους γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Σε μια άλλη έρευνα στη Σουηδία, ο Kendler και οι συνεργάτες του (2006) υποστηρίζουν ότι η κληρονομησιμότητα της κατάθλιψης κυμαίνεται στο 37%. Στη συνέχεια, παραθέεται το παρακάτω διάγραμμα με ποσοστά εμφάνισης των συναισθηματικών διαταραχών:



Σχήμα 7.3: Οι διαταραχές της διάθεσης μεταξύ των δίδυμων (από Bertelsen, Harvald & Hauge, 1977). Τα στοιχεία, που απεικονίζονται γραφικά, είναι από την αξιολόγηση 110 δίδυμων ζευγαριών δίδυμων. Οι μονοζυγώτες δίδυμοι παρουσιάζουν διαταραχές της διάθεσης, ιδιαίτερα τη διπολική διαταραχή, πιο συχνά από ό,τι οι διζυγώτες δίδυμοι.

Επιπρόσθετα, οι ειδικοί για να επιβεβαιώσουν το γενετικό υπόβαθρο της κατάθλιψης έχουν διεξάγει έρευνες με διδύμους (όπως και στις παραπάνω, MZ και ΔZ), οι οποίες τώρα εξετάζουν και το ρόλο που διαδραματίζει το φύλο (θηλυκό - αρσενικό). Συγκεκριμένα, αν η εμφάνιση της κατάθλιψης είναι συχνότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Ειδικότερα, οι Kendler και Prescott (1999), σε μια έρευνα με 3790 διδύμους (αγόρια - αγόρια, κορίτσια - κορίτσια, αγόρια - κορίτσια) για τη διαφορά φύλου στη κληρονομησιμότητα της κατάθλιψης, υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στη κληρονομησιμότητα της κατάθλιψης σε άνδρες και γυναίκες. Από την άλλη, η Bierut και οι συνεργάτες της (1999), σε μια ίδιου τύπου έρευνα, αποφάνθηκαν ότι η κατάθλιψη επηρέαζε το 23.9% των ανδρών και 31% των γυναικών. Ωστόσο, οι ερευνητές μελέτησαν επίσης τα ποσοστά εμφάνισης της κατάθλιψης αυτών των ασθενών (με βάση τα κριτήρια του DSM-III-R) και κατά πόσο αυτοί αναζητούσαν ιατρική περίθαλψη. Το ποσοστό ήταν 15.7% στους άνδρες και 22.4% στις γυναίκες. Συμπερασματικά, λαμβάνοντας κανείς υπόψη τις δύο παραπάνω έρευνες, συνειδητοποιεί ότι η διαφορά στα αποτελέσματα των ερευνών μπορεί να μην οφείλεται σε διαφορετικούς φυλετικούς-γενετικούς παράγοντες, αλλά στη διαφορά αντίληψης-αντιμετώπισης της κατάθλιψης από τα δύο φύλα.

Τη θεωρία αυτή (τη διαφορά αντίληψης-αντιμετώπισης της κατάθλιψης) έχουν επιχειρήσει να απαντήσουν ψυχοκοινωνικές ερμηνείες. Μια άποψη τονίζει ότι η κατάθλιψη στις γυναίκες προκύπτει μέσα από κοινωνικές διακρίσεις. Σύμφωνα με αυτή, οι ανισότητες οδηγούν σε εξάρτηση (των γυναικών από τους άνδρες), χαμηλή αυτοεκτίμηση και κατάθλιψη. Μια άλλη ψυχοκοινωνική αντίληψη, βασίζεται στο μοντέλο της μαθημένης αβοηθησίας. Βάσει αυτού του μοντέλου, στερεότυπες απεικονίσεις ανδρών και γυναικών παράγουν στις γυναίκες ένα σύνολο κλασικών θηλυκών γνωσιακών αξιών, που ενισχύεται από κοινωνικά υπαγορευόμενες προσδοκίες, των οποίων η αβοηθησία αποτελεί μια διάσταση (Rosenzweig, 2005). Με λίγα λόγια, στις γυναίκες στις οποίες οι αισιοδοξίες - προσδοκίες, όπως για παράδειγμα να ακολουθήσουν μια επαγγελματική καριέρα, ματαιώνονται συνεχώς διότι τα στερεότυπα ανδρών - γυναικών επιβάλλουν στις γυναίκες να μένουν στο σπίτι για να μεγαλώσουν τα παιδιά, τις «εισάγουν» σε ένα αέναο κύκλο μαθημένης αβοηθησίας, όπου παραμένουν στη ρουτίνα της καθημερινότητας χωρίς να μπορούν να ξεφύγουν από αυτή τη κατάσταση. Η κατάσταση αυτή, στρεσάρει τις μητέρες

καθώς προσπαθούν να φανούν αντάξιες των προσδοκιών, ως καλύτερες κατά το δυνατόν μητέρες, γεγονός που οδηγεί βάσει ερευνών στην εμφάνιση κατάθλιψης (τουλάχιστον την εμφάνιση σε κάποιους ανθρώπους).

Πιο συγκεκριμένα, η Petty και οι συνεργάτες της (1993), υποστηρίζουν στη μελέτη τους ότι η μαθημένη αβοηθησία συσχετίζεται με στρεσογόνους παράγοντες καθώς επίσης και με μειωμένη λειτουργικότητα του σεροτονινεργικού συστήματος (στοιχεία τα οποία μπορούν να συσχετισθούν με το παραπάνω παράδειγμα).

Τέλος, μια γενετική ερμηνεία των διαφορών του φύλου στη κατάθλιψη μπορεί να είναι και το ότι η κατάθλιψη αποτελεί μια κληρονομήσιμη διαταραχή συνδεδεμένη με το X χρωμόσωμα. Όμως, οι συγγενείς αρρένων και θηλέων πασχόντων από κατάθλιψη δεν εμφανίζουν διαφορές στα ποσοστά της κατάθλιψης (γεγονός που θα συνδεόταν σε φυλοσύνδετη στο X χρωμόσωμα διαταραχή). Συνεπώς, αν και υπάρχει ένας ισχυρός γενετικός καθοριστικός παράγοντας για την κατάθλιψη, γενικότερα, δε φαίνεται να υπάρχει μια γενετική βάση για τις διαφορές των δύο φύλων στη κατάθλιψη (Rosenzweig, 2005).

Επομένως, όλες οι παραπάνω μελέτες συμφωνούν στην ισχυρή κληρονομικότητα της κατάθλιψης. Ειδικότερα, στην κληρονομικότητα μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού. Επίσης, οι περισσότερες έρευνες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει (ή δεν έχουν βρει) γενετικές φυλετικές διαφορές στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Όμως, αναγνωρίζουν ότι η μείζων κατάθλιψη εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Σ' αυτό το σημείο, καλούνται να απαντήσουν κάποιες ψυχοκοινωνικές θεωρίες, οι οποίες επεξηγούν τις φυλετικές διαφορές με έναν πιο θεωρητικό- ψυχολογικό τρόπο (φυσικά ο ψυχολογικός τρόπος επηρεάζει το βιολογικό τρόπο, απλά οι θεωρίες αυτές, τονίζουν την αιτία εμφάνισης των ψυχολογικών παραγόντων, οι οποίοι συνήθως είναι στρεσογόνοι). Τέλος, παραθέτονται κάποιες επιπλέον έρευνες με διδύμους (MZ και ΔZ) μεγαλωμένοι με τις βιολογικές οικογένειες αλλά σε υιοθετημένες οικογένειες, για την στήριξη των προαναφερθέντων συμπερασμάτων.

Μελέτες Διδύμων	MZ	ΔZ	Κληρονομησιμότητα
McGuffin et al. (1996) (βιολογική οικογένεια)	62%	28%	48%
Lyons et al. (1998) (βιολογική οικογένεια)	22.5%	14%	36%
Cadore (1978) (υιοθετημένη οικογένεια)	67%	9%	
Μελέτη Οικογενειών	Βιολογικοί συγγενείς	Υιοθετημένοι συγγενείς	
Wender et al. (1986) (υιοθετημένη οικογένεια)	2.1%	0.6%	

Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών, όπως και κάθε έρευνας, έχουν περιορισμούς που σχετίζονται με τους εκάστοτε πληθυσμούς που πραγματοποιείται η κάθε έρευνα, τη μεθοδολογία αλλά και τις μεταβλητές που ίσως παρεμβαίνουν στα αποτελέσματα.

Παρόλα αυτά, καθίσταται σαφές ότι η κατάθλιψη είναι μια κληρονομική διαταραχή με ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, το οποίο φυσικά επηρεάζεται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση της κατάθλιψης (εφόσον το άτομο είναι επιρρεπές στο να εμφανίσει κατάθλιψη).

Στρες και κατάθλιψη

Αρχικά, για να γίνει καλύτερα αντιληπτή η σχέση της κατάθλιψης με το στρες, είναι απαραίτητη η αποσαφήνιση του όρου στρες, πώς δημιουργείται και τι μπορεί να προκαλέσει. Αναλυτικότερα, όταν το σώμα εκτίθεται σε βλάβη ή απειλή, το αποτέλεσμα είναι μια ομάδα φυσιολογικών αλλαγών, οι οποίες είναι γνωστές ως απόκριση στο στρες ή απλώς στρες. Όλοι οι στρεσογόνοι παράγοντες είτε είναι ψυχολογικοί (π.χ. ανησυχία από την απώλεια από της εργασίας) ή σωματικοί (π.χ. μακρά έκθεση στο κρύο), προκαλούν ένα παρόμοιο κεντρικό πρότυπο φυσιολογικών αλλαγών. Όμως, το χρόνιο στρες είναι αυτό που συνήθως εμπλέκεται πιο συχνά σε ασθένειες (Krantz & McCeney, 2002).

Ο πρώτος επιστήμονας που περιέγραψε την απόκριση στο στρες, ήταν ο Hans Seyle, τη δεκαετία του 1950. Ο Seyle λοιπόν, υποστήριξε ότι βραχυπρόθεσμα το στρες προκαλεί προσαρμοστικές αλλαγές, οι οποίες βοηθούν την απόκριση στους στρεσογόνους παράγοντες (π.χ. κινητοποίηση ενεργειακών αποθεμάτων) (Pinel, 2011). Ωστόσο, μακροπρόθεσμα το στρες προκαλεί δυσπροσαρμοστικές αλλαγές (π.χ. υπερτροφία επινεφριδίων) (Kloet et al., 2005). Πιο συγκεκριμένα, ο Seley απέδωσε την απόκριση στο στρες στην ενεργοποίηση του συστήματος πρόσθιου λοβού υπόφυσης (αδενοϋπόφυσης) - φλοιού των επινεφριδίων. Συμπέρανε λοιπόν, ότι οι στρεσογόνοι παράγοντες που δρουν σε νευρωνικά κυκλώματα, διεγείρουν την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και ότι αυτή με τη σειρά της πυροδοτεί την έκκριση γλυκοκορτικοειδών από το φλοιό των επινεφριδίων (Erickson et al., 2003).

Σύμφωνα με τον Pinel (2011), ο Seyle αγνόησε (δεν επικεντρώθηκε) σε μεγάλο βαθμό τη συμμετοχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Είναι γνωστό ότι οι περισσότερες θεωρίες υποστηρίζουν ότι οι στρεσογόνοι παράγοντες διεγείρουν επίσης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, αυξάνοντας έτσι την έκκριση της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης από το μυελό των επινεφριδίων.

Μεταγενέστερα, ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι αποκρίσεις στο στρες είναι σύνθετες και πολυποίκιλες, με τον ακριβή μηχανισμό να εξαρτάται από το στρεσογόνο παράγοντα, το χρονισμό, τη φύση του ίδιου του ατόμου που εκτίθεται

στο στρες και πως το άτομο αυτό αντιδρά στο στρεσογόνο παράγοντα (Sheldon et al., 2007).

Ειδικότερα, πολλές έρευνες υποστηρίζουν ότι όταν ένα άτομο εκτίθεται σε στρεσογόνους παράγοντες είναι πιθανότερο να εκδηλώσει κατάθλιψη (Gold et al., 1988· Holsboer, 1995· Thase et al., 2002). Ωστόσο, δεν εμφανίζουν όλοι οι άνθρωποι κατάθλιψη όταν εκτίθενται σε στρεσογόνους παράγοντες. Το γεγονός αυτό έχει φυσικά να κάνει με γονιδιακά στοιχεία, με ιδιοσυγκρασιακά στοιχεία, όπως η ικανότητα διαχείρισης του στρες (McEwen, 1994) και με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες με τους οποίους αλληλεπιδρά το άτομο. Αναφορικά με το τελευταίο, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι ενδεχομένως να είναι στρεσογόνοι για κάποιους ανθρώπους, συσχετίζονται με το είδος και την ένταση τους καθώς και τα γνωστικά σχήματα τα οποία έχουν στο νου τους τα άτομα για τα εκάστοτε ερεθίσματα (Hammen, 2005). Για παράδειγμα, η απώλεια μιας δουλειάς ή η απώλεια ενός αγαπημένου προσώπου προκαλούν διαφορετικής έντασης συναισθήματα, ανάλογα με τη συναισθηματική αξία που αποδίδει- επενδύει το άτομο σε αυτά. Αυτή η υποκειμενικότητα, καθιστά δύσκολη την έρευνα στρεσογόνων παραγόντων και την αιτιολογική συσχέτισή τους με τη πρόκληση - εμφάνιση της κατάθλιψης.

Ειδικότερα, έρευνες που έχουν διεξαχθεί για τη μελέτη στρεσογόνων παραγόντων και των επιδράσεων τους στο άτομο, έχουν επιφέρει αντικρουόμενα ευρήματα αναφορικά με τις βιολογικές επιδράσεις (το οποίο είναι φυσικό αν αναλογισθεί κανείς την ιδιοσυγκρασιακή ποικιλότητα). Όμως, οι περισσότερες παραθέτουν ισχυρά εμπειρικά αποτελέσματα ως προς τη συσχέτιση της κατάθλιψης με το στρες σε βιολογικό επίπεδο.

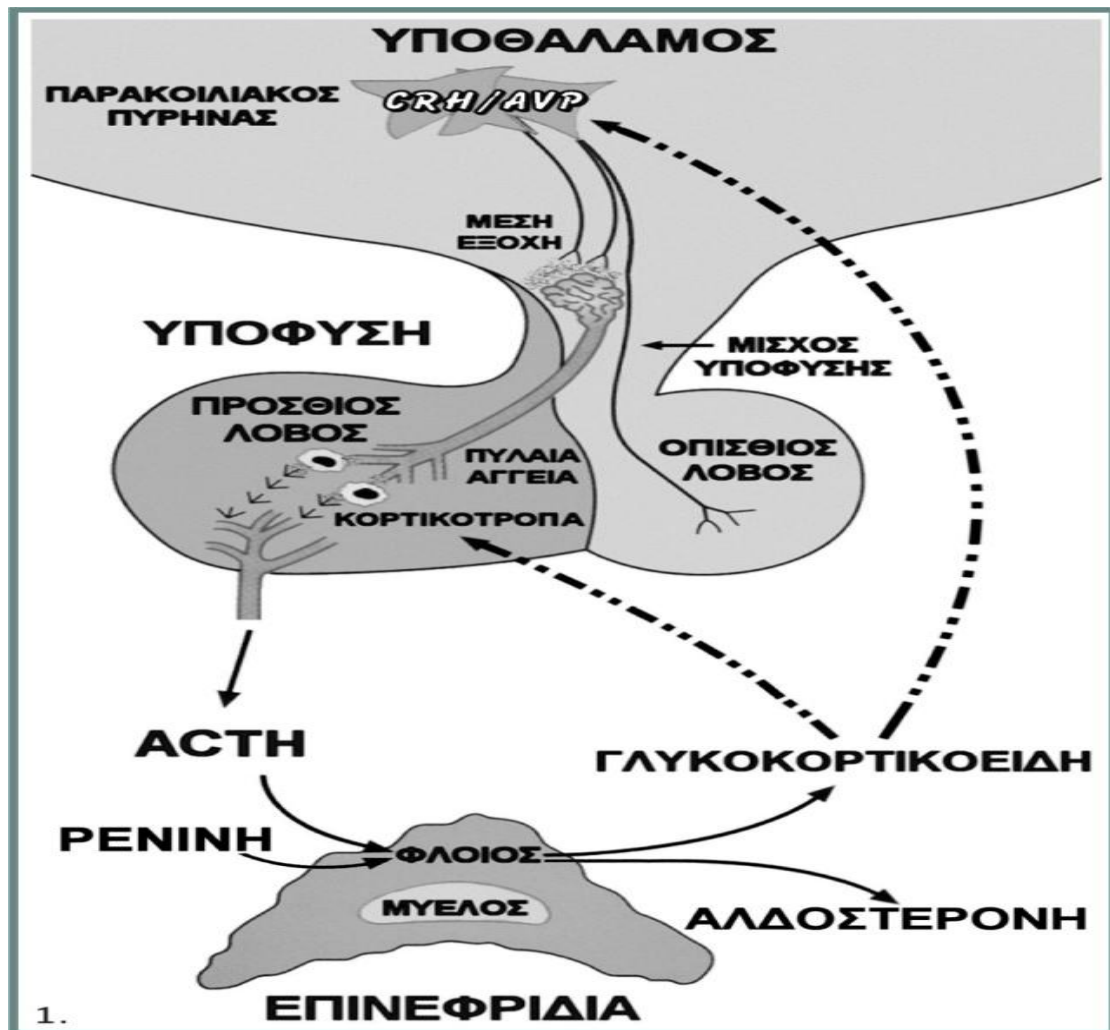
Στρες-Κατάθλιψη και υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας

Πάνω από 40 χρόνια μελέτες έχουν υποδείξει ότι η υπερδραστηριότητα του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα (HPA) αποτελεί ένα από τα πιο βασικά ευρήματα στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Pariante & Lightman, 2008). Οι περισσότερες έρευνες υποστηρίζουν ότι δυσλειτουργίες στο φυσιολογικό τρόπο που λειτουργούν αυτοί οι μηχανισμοί, καθιστούν τα άτομα επιρρεπή στην κατάθλιψη

(Gillespie & Nemeroff, 2007· Pgen & Hutchison, 2005· Hindmarch, 2002· Berton & Nestler, 2006· Shelton, 2007· Hammen, 2005).

Ειδικότερα, για να γίνει καλύτερα αντιληπτή η συσχέτιση των στρεσογόνων παραγόντων (και των βιολογικών επιδράσεων τους) και της κατάθλιψης, καθίσταται πρώτα αναγκαία η ανάλυση της λειτουργικότητας αυτού του μηχανισμού και του στρες.

Αρχικά, στο μηχανισμό αυτό λαμβάνει χώρα μια αλυσίδα γεγονότων, μέρος των οποίων είναι ο υποθάλαμος, η υπόφυση και ο φλοιός των επινεφριδίων. Πιο συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος χαρακτηρίζεται από την έκκριση του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF) και την αργινινο-αγγειοπιεσίνη (AVP) οι οποίες με τη σειρά τους, ενεργοποιούν την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την υπόφυση, η οποία, τελικά, διεγείρει την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλης στους ανθρώπους και κορτικοστερόνης στα τρωκτικά) από το φλοιό των επινεφριδίων. Στη συνέχεια, τα γλυκοκορτικοειδή, αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς τους σε πολλούς ιστούς-στόχους, όπου είναι υπεύθυνα για την ανασταλτική ανατροφοδότηση της CRF και της AVP από τον υποθάλαμο και κατ' επέκταση την έκκριση της ACTH από την υπόφυση (Pariante & Lightman, 2008).



Σε καταθλιπτικούς ασθενείς το κύκλωμα αυτών των μηχανισμών δε διεξάγεται ομαλά με αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών. Ένας πιθανός μηχανισμός μεσολάβησης είναι ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς, τα κύτταρα του υποθαλάμου υπόκεινται σε ανώμαλη διεγερσιμότητα υποκινούμενη από τις περιοχές του μεταϊχμιακού συστήματος, γεγονός που οδηγεί σε συνεχιζόμενη απελευθέρωση ACTH. Επίσης, κάποια στοιχεία υποδεικνύουν ότι η κατάθλιψη προκαλεί μείωση των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών του εγκεφάλου, γεγονός που οδηγεί σε αρνητική παλίνδρομη ανατροφοδότηση αυτού του συστήματος (Barden et al., 1995).

Γενικότερα, είναι ευρύτερα αποδεκτό ότι άνθρωποι με πολύ υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων κορτικοειδών είναι επιρρεπείς στη κατάθλιψη. Πιο συγκεκριμένα, οι άνθρωποι με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων κορτικοειδών, πάσχουν από σύνδρομο Cushing, το οποίο είναι δυνατό να προκύψει με διαφορετικούς τρόπους και

συνήθως έπεται της κατάθλιψης. Αρχικά λοιπόν, μπορεί να είναι συνέπεια όγκων της υπόφυσης που παράγουν υπερβολικές εκκρίσεις ACTH. Επίσης, μπορεί να προκύπτει από όγκους των επινεφριδίων που καταλήγουν σε υπερέκκριση κορτιζόλης. Τρίτον, είναι πιθανό να είναι αποτέλεσμα φαρμακοθεραπείας με κορτικοστεροειδή. Είναι εντυπωσιακό ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 85% οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing, εμφανίζουν κατάθλιψη σε αρκετά πρόωμη φάση της διαταραχής, ακόμα και πριν από τα άλλα τυπικά συμπτώματα, όπως η παχυσαρκία ή η ασυνήθης ανάπτυξη και κατανομή της τριχοφυΐας του σώματος (Haskett, 1985). Τα παραπάνω αυτά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η δυσλειτουργία του HPA άξονα μπορεί να εμπλέκεται στη κατάθλιψη, πιθανώς ως μέρος μιας καταθλιπτικού αντίδρασης στο στρες (Heim et al., 2000).

Επιπλέον, έρευνες που υποστηρίζουν την υπόθεση της δυσλειτουργίας του HPA άξονα στη κατάθλιψη, έχουν βρει ότι θύματα αυτοκτονιών εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσης κορτιζόλης (Roy, 1992) και οι νοσηλευμένοι ασθενείς με κατάθλιψη επίσης εμφανίζουν ανεβασμένα επίπεδα κορτιζόλης. Στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν την υπερδραστηριότητα της ACTH από την πρόσθια υπόφυση.

Επιπρόσθετα, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με κατάθλιψη παρουσιάζει μεγάλες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στο σάλιο, στο πλάσμα και στα ούρα, καθώς και αυξημένο μέγεθος (και δραστηριότητα) της υπόφυσης και των επινεφριδίων (Pariante & Lightman, 2008).

Ακόμα, οι Gillespie και Nemeroff (2005a, 2005b) παρατήρησαν σε έρευνες τους ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφάνιζαν αλλαγές στα επίπεδα του CRF και τη λειτουργία του HPA. Συγκεκριμένα, βρήκαν αυξημένες συγκεντρώσεις του CRF στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καταθλιπτικών. Επίσης, σε μεταγενέστερες μελέτες ατόμων που αυτοκτόνησαν, βρήκαν ότι παρουσιάζουν μειωμένη πυκνότητα CRF υποδοχέων στο μετωπιαίο φλοιό, μειωμένη δραστηριότητα του γονιδιακού υποδοχέα του CRF και αυξημένες συγκεντρώσεις CRF στο μετωπιαίο φλοιό, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Gillespie & Nemeroff, 2007).

Μάλιστα, ο Pariante και οι συνεργάτες του (1995), υποστήριξαν ότι η υπερβολική δραστηριότητα του HPA άξονα στη μείζονα κατάθλιψη συσχετίζεται με

το γεγονός ότι το σώμα γίνεται λιγότερο αποτελεσματικό στο να ρυθμίζει τα επίπεδα της CRF και της κορτιζόλης. Σε μη καταθλιπτικούς ασθενείς το βραχυπρόθεσμο στρες προκάλεσε βραχύβια, την αύξηση αυτών των ορμονών, με αποτέλεσμα τον αρνητικό έλεγχο ανατροφοδότησης. Επομένως, η έκκριση των γλυκοκορτικοειδών ρυθμίζεται αρνητικά στο επίπεδο της πρόσθιας υπόφυσης (Miller et al., 1992) καθώς και σε μεταιχμιακές δομές, όπως ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και το έσω προμετωπιαίο σύστημα (Feldman & Weidenfeld, 1999). Η κατάθλιψη λοιπόν, υποστηρίζει ο Modell και οι συνεργάτες του (1997), χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή αρνητική ανατροφοδότηση, το οποίο οφείλεται στους απευαισθητοποιημένους υποδοχείς της CRF και της κορτιζόλης. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι το χρόνιο στρες μπορεί να ρυθμίσει αρνητικά τη σύνθεση των mRNA αυτών των υποδοχέων (της CRF και της κορτιζόλης) (Sapolsky et al., 1984) και να επηρεάσουν την έκκριση γλυκοκορτικοειδών (Mizoguchi et al., 2001). Τα στοιχεία αυτά λοιπόν έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι το χρόνιο στρες μπορεί να συνδέεται με τη κατάθλιψη μέσω αυτού του μηχανισμού.

Μάλιστα, έρευνες προτείνουν ότι οι γυναίκες μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην απευαισθητοποίηση των γλυκοκορτικοειδών υποδοχέων ακολουθούμενοι από βραχυπρόθεσμο στρεσογόνο παράγοντα (Rohleder et al., 2001), το οποίο μπορεί να συσχετίζεται τα μεγαλύτερα ποσοστά επιδημιολογίας της κατάθλιψης στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες (Kockler & Heun, 2002). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται να αυξορρυθμίζουν τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών και κατά αυτό τον τρόπο να αποκαθιστούν τη φυσιολογική δραστηριότητα του HPA άξονα, στοιχείο το οποίο συγχρονίζεται με τη βελτίωση της κλινικής εικόνας σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Barden et al., 1995). Συμπερασματικά λοιπόν, η κατάθλιψη συσχετίζεται με την απευαισθητοποίηση των υποδοχέων της CRF και της κορτιζόλης, το αποτέλεσμα των οποίων είναι η υπερβολική παραγωγή αυτών των ορμονών και επομένως η δυσλειτουργία του HPA άξονα, το οποίο είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της κατάθλιψης (Clow, 2002).

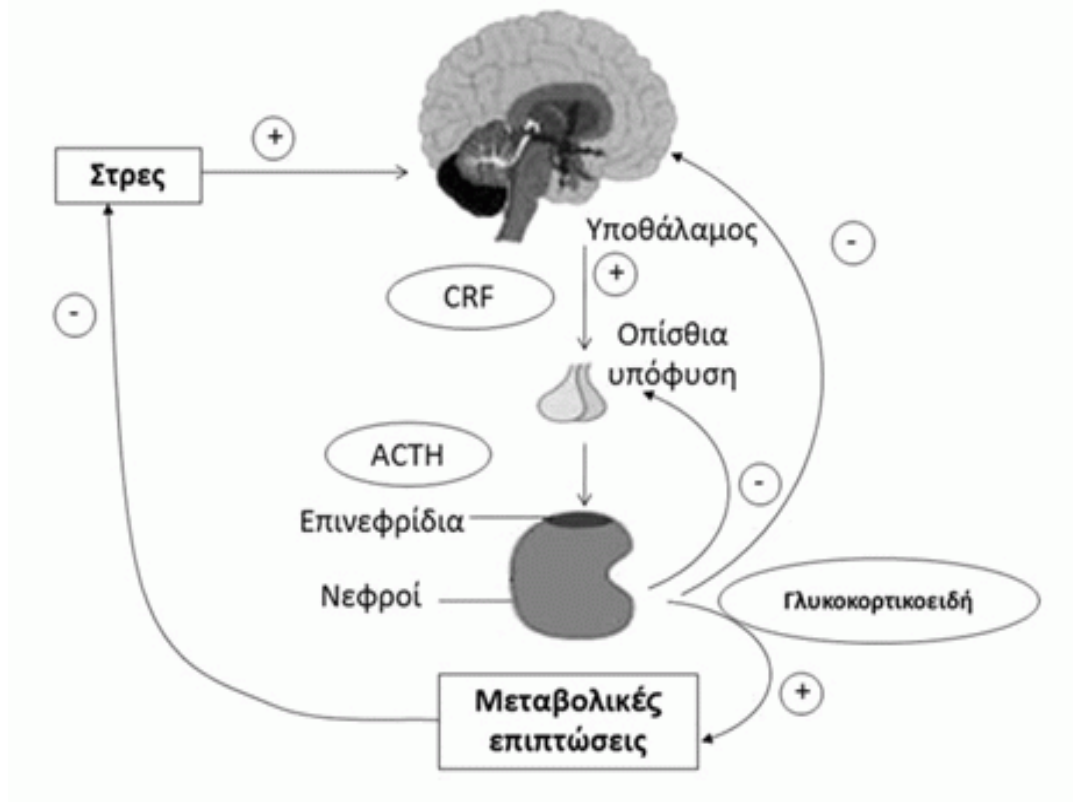
Από την άλλη, ανωμαλίες στον HPA άξονα δεν συναντώνται σε όλους τους καταθλιπτικούς ασθενείς. Σύμφωνα με τον Nemeroff (2004) η κατάθλιψη και το πρώιμο-παιδικό ψυχικό τραύμα συνεισφέρουν στη ρύθμιση του HPA άξονα. Ειδικότερα, σοβαρές και εκτεταμένες δυσμενείς συνθήκες σε πρώιμη ηλικία

αποτελούν σημαντικοί παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση διαταραχών του άγχους ή της κατάθλιψης, καθώς και για τη δυσλειτουργία του HPA άξονα. Μάλιστα, τραύματα όπως σωματική ή σεξουαλική κακοποίηση ή η απώλεια γονέα, τα οποία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια κρίσιμων αναπτυξιακών περιόδων έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της δραστηριότητας του στρες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Η επίμονη αύξηση της δραστηριότητας του στρες μπορεί κατά κάποιο τρόπο να ερμηνεύσει την υψηλή δραστηριότητα του HPA άξονα σε κάποιους καταθλιπτικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης και της αυξημένης δραστηριότητας της περιφερειακής κορτιζόλης και του CRF. Η αλληλεπίδραση της γενετικής προδιαθεσιμότητας και των πρώιμων δυσμενών συνθηκών μπορούν να οδηγήσουν σε έναν ευάλωτο φαινότυπο. Το τελευταίο είναι πιθανό να συμβάλλει στην υψηλή δραστηριότητα του στρες μέσω δύο μηχανισμών. Το πρώτο θα ήταν η βιολογική προδιαθεσιμότητα και το δεύτερο θα ήταν ένα μοτίβο από δυσπροσαρμοστικές απαντήσεις σε στρεσογόνους παράγοντες. Για παράδειγμα, η αφαίρεση ενός στρεσογόνου παράγοντα θα ήταν ιδιαίτερα προσαρμοστική σε περίπτωση πρώιμης κακοποίησης. Ωστόσο, αν η ίδια συμπεριφορά, εμφανιζόταν στην ενήλικη ζωή, θα ήταν δυσπροσαρμοστική. Αυτό λοιπόν, συνιστά έναν αυξημένο παράγοντα επικινδυνότητας για τη κατάθλιψη. Εναλλακτικά, το γεγονός ότι δεν χαρακτηρίζονται όλοι οι καταθλιπτικοί ασθενείς από παιδική κακοποίηση, εξηγεί γιατί μόνο ένα ποσοστό ασθενών με κατάθλιψη παρουσιάζουν δυσλειτουργίες στον HPA άξονα. Οι αιτιολογικοί παράγοντες και οι υποκυτταρικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με αυτούς, είναι δυνατό να διαφέρουν σε καταθλιπτικά άτομα χωρίς ιστορικό πρώιμης κακοποίησης (Shelton, 2007).

Συμπερασματικά λοιπόν, η υπερδραστηριότητα του HPA άξονα οφείλεται είτε στην υπόθεση των αυξημένων επιπέδων του CRF είτε λόγω βλάβης στην ανασταλτική ανατροφοδότηση της κορτιζόλης.

Εικόνα 1: Άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων



Νευροαπεικονιστικές μελέτες

Η μελέτη για τις διαταραχές της διάθεσης πραγματοποιείται συνήθως με δύο τρόπους. Ο ένας τρόπος είναι οι δομικές μελέτες, οι οποίες επικεντρώνονται στη ποσότητα των κυττάρων στον εγκέφαλο καθώς επίσης και στις συνδέσεις που δημιουργούνται μεταξύ αυτών. Μέσω αυτού μπορούμε να εντοπίσουμε κατεστραμμένες συνδέσεις μεταξύ των εγκεφαλικών κυττάρων. Ο άλλος τρόπος εξέτασης σχετίζεται με μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, οι οποίες εξετάζουν τη μεταβολή στη δραστηριότητα μιας εγκεφαλικής περιοχής. Κατά αυτό τον τρόπο, μπορούμε να συνδέσουμε-συσχετίσουμε τη δραστηριότητα των εγκεφαλικών κυττάρων-δομών με την εμφάνιση μιας συγκεκριμένης συμπεριφοράς-διαταραχής (Kring et al., 2010).

Ωστόσο, παρά τις πληροφορίες που μας παρέχουν αυτές οι μέθοδοι έρευνας είναι κατά κάποιο τρόπο απλά περιγραφικές. Δηλαδή, δεν αποσαφηνίζουν αιτιολογικές συσχετίσεις μεταξύ των δομών και των κυττάρων, ούτε καθιστούν σαφή την αρχική αιτία εμφάνισης διαταραχών σε κυτταρικό και συνδεδετικό επίπεδο. Το γεγονός αυτό, στη διαταραχή της κατάθλιψης, ενισχύεται, αν αναλογισθεί κανείς την ετερογένεια της, η οποία αφορά νευροχημικές, νευροενδοκρινικές και νευροανατομικές αλλοιώσεις-ανωμαλίες καθώς και την αλληλεπίδραση αυτών. Επομένως, οι νευροαπεικονιστικές μελέτες μπορούν να μας προσφέρουν ένα μόνο κομμάτι του 'παζλ' που λέγεται κατάθλιψη.

Εν ολίγοις, για την εμφάνιση- πρόκληση μιας συμπεριφοράς ο εγκέφαλος ενεργοποιεί συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές (και αντίστροφα), οι οποίες λειτουργούν σε κυκλώματα. Κάθε περιοχή ενεργοποιεί την επόμενη εγκεφαλική περιοχή, η οποία σχετίζεται με την εκδήλωση μιας συγκεκριμένης συμπεριφοράς. Για την ανακάλυψη λοιπόν των λειτουργιών αυτών των κυκλωμάτων χρησιμοποιούμε στη κατάθλιψη συνήθως τη τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) (Darby & Walsh, 2007).

Οι δομικές και λειτουργικές αυτές μέθοδοι καθιστούν δυνατή την εγκεφαλική αναπαράσταση ενός ασθενούς με κατάθλιψη. Ειδικότερα, μπορούμε να δούμε αν οι καταθλιπτικοί ασθενείς απαντούν (ενεργοποιούνται ή όχι συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές) φυσιολογικά σε εξωγενή ερεθίσματα. Τέσσερις κυρίως περιοχές έχουν μελετηθεί στις διαταραχές της διάθεσης, οι οποίες φαίνεται να παρουσιάζουν κάποιες συγκεκριμένες δυσλειτουργίες, ο προμετωπιαίος φλοιός, η πρόσθια αύλακα του προσαγωγίου, η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος (Davidson et al., 2002).

Ιππόκαμπος

Ο ιππόκαμπος είναι μια περιοχή του μεταιχμιακού συστήματος, η οποία έχει συσχετισθεί με την επεισοδιακή, εκδηλωτική και χωρική μάθηση και μνήμη (Squire & Knowlton 2000· Fanselow, 2000), την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου

ορμόνης (Jacobson & Sapolsky, 1991) και κατ' επέκταση με τη κατάθλιψη και το στρες (Hindmarch, 2002).

Ειδικότερα, έρευνες υποστηρίζουν ότι στους καταθλιπτικούς ασθενείς παρουσιάζεται μειωμένη λειτουργική ενεργοποίηση της περιοχής του ιπποκάμπου, η οποία οφείλεται σε έλλειψη νευρογένεσης του (Kempermann & Kronenberg, 2003). Η υπόθεση αυτή υποστηρίζει ότι στους καταθλιπτικούς ασθενείς υφίστανται εγκεφαλικές μεταβολές, οι οποίες ενδεχομένως να προέρχονται από ελλειμματική νευρογένεση στον ιππόκαμπο (Jacobs, 2000). Επίσης, η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι οι βιοχημικές αλλαγές όπως η υπερκορτιζολαιμία, οι μεταβολές στα σεροτονινεργικά συστήματα επηρεάζουν όχι μόνο τη μορφολογία του ιππόκαμπου αλλά και τη νευρογένεση που λαμβάνει χώρα σ' αυτόν (Kempermann et al., 1997).

Ωστόσο, η υπόθεση αυτή παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες σε πρακτικό επίπεδο, καθώς, η νευρογένεση του ιππόκαμπου αφορά τη δημιουργία λίγων μόνο νευρώνων και αυτοί βρίσκονται μόνο στη στιβάδα των κοκκιοκυττάρων της οδοντωτής έλικας. Επιπλέον, όσο μεγαλώνει ένας άνθρωπος-ασθενής ο ρυθμός παραγωγής νέων νευρώνων στον ιππόκαμπο μειώνεται και οι περισσότερες έρευνες διεξάγονται σε νεαρά ζώα με αποτέλεσμα να υπερεκτιμάται ο αριθμός των νέων νευρώνων στη στιβάδα των κοκκιοκυττάρων (Kempermann & Kronenberg, 2003). Επομένως, καθίσταται σαφές ότι υπάρχουν πολλοί περιορισμοί ως προς την αποκατάσταση των μη λειτουργικών-διαταραγμένων νευρώνων στον ιππόκαμπο.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα υπόθεση που αφορά τη μειωμένη λειτουργία του ιπποκάμπου είναι ότι το στρες και η επακόλουθη αυξημένη απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών ελαττώνουν την εγκεφαλική παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF. Ενθαρρυντικό για την για την υπόθεση αυτή αποτελεί η απόδειξη ότι το στρες μειώνει την παραγωγή BDNF στον ιππόκαμπο και ότι οι SSRI αναστέλλουν αυτό το αποτέλεσμα. Ακόμα, η άμεση έγχυση BDNF σε εγκεφάλους επίμυων παρέχει ένα διακριτό αντικαταθλιπτικού τύπου αποτέλεσμα σε μοντέλα κατάθλιψης πειραματόζωων (Sharayma et al., 2002)

Συνοψίζοντας, δε μπορούμε να θεωρήσουμε τη διατάραξη της νευρογένεσης του ιπποκάμπου ως αιτία της κατάθλιψης ή την παραγωγή BDNF ως θεραπεία της

αλλά μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα πως λειτουργούν και αλληλεπιδρούν κάποια μέρη εγκεφαλικών κυκλωμάτων στη κατάθλιψη και να τα προσθέσουμε στην ετερογένειά της μέχρι να φτάσουμε στην ανακάλυψη συγκεκριμένων γονιδίων που αυξάνουν την προδιάθεση και την αιτία εμφάνισης αυτών των διαταραγμένων εγκεφαλικών κυκλωμάτων.

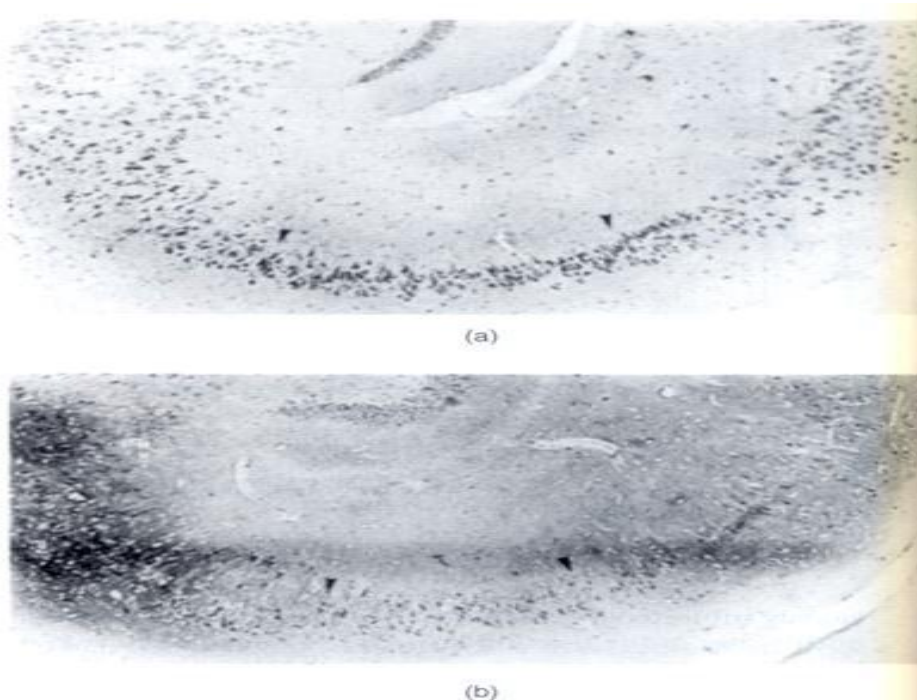


Figure 18.7
*Photomicrographs showing brain damage caused by stress. (a) Section through the hippocampus of a normal monkey. (b) Section through the hippocampus of a monkey of low social status subjected to stress. Compare the regions between the arrowheads, normally filled with large pyramidal cells. (From Uno, H., Tarara, R., Else, J.G., Suleman, M.A., and Sapolsky, R.M. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9, 1706–1711. Reprinted by permission of the *Journal of Neuroscience*.)*

Προμετωπιαίος φλοιός – Πρόσθια αύλακα του Προσαγωγίου

Η μειωμένη λειτουργικότητα συγκεκριμένων περιοχών (ο ραχιαίος-έξω και ο ραχιαίος-έσω προμετωπιαίος φλοιός) του προμετωπιαίου φλοιού και της πρόσθιας αύλακας του προσαγωγίου στη κατάθλιψη έχουν συσχετισθεί με τη δυσπροσαρμοστικότητα στη λήψη αποφάσεων και στον έλεγχο της συμπεριφοράς

(Davidson et al., 2002). Ωστόσο, δεν αποκαλύπτουν όλες οι νευροαπεικονιστικές μελέτες μειωμένη δραστηριότητα των περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού (Kennedy et al., 2001). Επιπρόσθετα, δομικές μελέτες ατόμων με κατάθλιψη έχουν αποκαλύψει μειωμένο όγκο του προμετωπιαίου φλοιού (Sheline, 2000). Όλες αυτές οι δυσλειτουργίες φυσικά συσχετίζονται και αλληλεπιδρούν με περιοχές του μεταχιακού συστήματος.

Αμυγδαλή

Η αμυγδαλή έχει συσχετισθεί με την έκφραση του φόβου, την εγρήγορση και το συναίσθημα (Whalem et al., 2002· Townsend et al., 2010). Νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν ότι άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα της αμυγδαλής (Davidson et al., 2002· Suckling, 2011· Whalem et al., 2002). Ειδικότερα, τα καταθλιπτικά άτομα, εμφανίζουν μια πιο έντονη και παρατεταμένη δραστηριότητα της αμυγδαλής, όταν τους παρουσιάζονται θλιμμένα ή θυμωμένα πρόσωπα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Sheline et al., 1998). Επιπλέον, η ίδια απόκριση παρουσιάζεται όταν τους παρουσιάζονται αρνητικές λέξεις (Siegle et al., 2007). Ο ρόλος της αμυγδαλής γενικότερα είναι να βοηθά το άτομο να αξιολογήσει τη συναισθηματική χροιά του ερεθίσματος. Σε μελέτες με ανθρώπους έχει βρεθεί ότι η αμυγδαλή αντιδρά όταν παρουσιάζεται σε έναν άνθρωπο ένα απειλητικό ερέθισμα. Άλλες δομές βοηθούν το άτομο να ανακαλέσει προηγούμενες αναμνήσεις για το συγκεκριμένο είδος ερεθίσματος (συμβολή ιππόκαμπου) και να εστιάσει ακολούθως στην κατάσταση και να εκτελέσει τα κατάλληλα σχέδια (συμβολή του πρόσθιου λοβού και της πρόσθιας αύλακας του προσαγωγίου). Κατά αυτό τον τρόπο, το κύκλωμα των δομών αυτών αλληλεπιδρά, προκειμένου το άτομο να αξιολογήσει τη συναισθηματική αξία του ερεθίσματος, να εστιάσει σε αποτελεσματικά σε αυτό και να κάνει σχέδια με τα ενδεικτικά στοιχεία που έχουν συναισθηματική αξία (Kring et al., 2007).

Συνοψίζοντας, οι επιστήμονες έχουν εστιάσει τη προσοχή τους στη λειτουργία των παραπάνω δομών προκειμένου να εξετάσουν-συσχετίσουν εγκεφαλικές δυσλειτουργίες με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Τα ευρήματα μελετών αποκαλύπτουν συσχετίσεις μεταξύ δομών, οι οποίες αποτελούν ένα

κύκλωμα για την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης συμπεριφοράς αλλά δεν παρουσιάζουν ευκρινώς αιτιολογικές συσχετίσεις για την πρόκληση αυτών των συμπεριφορών.

Εκτός από τις νευροαπεικονιστικές με μεθόδους και τη μελέτη εγκεφαλικών κυκλωμάτων, έχουν διεξαχθεί άλλες έρευνες που μελετούν επιπλέον ενδεχόμενους αιτιολογικούς παράγοντες για την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.

Ύπνος REM και ολική στέρηση ύπνου

Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μελέτες ύπνου καταθλιπτικών ασθενών εμφανίζουν ορισμένες ανωμαλίες που επεκτείνονται πέρα από τη δυσκολία έλευσης ύπνου. Ο ύπνος των ασθενών με μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές σημαδεύεται από σημαντική μείωση των σταδίων 3 και 4 του ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS) και από αντίστοιχη αύξηση των σταδίων 1 και 2. Αλλαγές των προτύπων του REM ύπνου φαίνονται να σχετίζονται ειδικά με τη κατάθλιψη. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εισέρχονται στον ύπνο REM πολύ γρήγορα, μετά από την έναρξη του ύπνου τους και ο REM ύπνος τους φαίνεται να είναι ασυνήθιστα έντονος. Μάλιστα, η λανθάνουσα αυτή περίοδος, (ο λανθάνων χρόνος αναφέρεται στο χρόνο που μεσολαβεί από την αρχή του ύπνου μέχρι την εμφάνιση του ύπνου REM) σχετίζεται με τη βαρύτητα της κατάθλιψης. Επίσης η χρονική κατανομή του ύπνου REM εμφανίζει αλλαγές, με αυξημένη ποσότητα REM ύπνου να επισυμβαίνει το πρώτο μισό του ύπνου, σαν να υπάρχει μετατόπιση του REM προς την αρχική περίοδο του νυχτερινού ύπνου (Wehr et al., 1985).

Επομένως, φαίνεται ότι υπάρχει πλεόνασμα ύπνου REM στους καταθλιπτικούς ασθενείς. Γι' αυτό το λόγο, ακολούθησαν αρκετές έρευνες, με σκοπό να διερευνηθούν αυτή τη δυσλειτουργία και πως αυτή σχετίζεται με τη κατάθλιψη. Ειδικότερα, ο Vogel και οι συνεργάτες του (1980) υπέθεσαν ότι η εκλεκτική αποστέρηση REM ύπνου μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Πράγματι, η στέρηση ύπνου REM, φαινόταν να επηρέαζε θετικά τους καταθλιπτικούς ασθενείς και βελτίωνε παροδικά τη διάθεσή τους. Έρευνες που προσπαθούν να ερευνήσουν περαιτέρω την επίδραση του ύπνου REM στη κατάθλιψη, έχουν

αναφέρει την εμπλοκή των κινκάρδιων ρυθμών (Duncan, 1996) καθώς και τη δράση κάποιων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων τα οποία μειώνουν τον ύπνο REM (Scherschlicht et al. 1982). Επιπλέον, μια άλλη μελέτη του Riemann και των συνεργατών (2001) του υποστηρίζει ότι τα συμπτώματα αϋπνίας (τα οποία οφείλονται κυρίως στη διαταραγμένη εναλλαγή ύπνων REM και NREM) και η διαταραχή της κατάθλιψης έχουν μια αμφίδρομη σχέση, καθώς και τα συμπτώματα αϋπνίας μπορούν να προκαλέσουν (εν μέρει) κατάθλιψη αλλά και στη τελευταία μπορούν να εμφανισθούν συμπτώματα αϋπνίας. Τέλος, επιπρόσθετες έρευνες που μελετούν τις διαταραχές του ύπνου, υποστηρίζουν ότι ο NREM ύπνος αποκαθιστά τις λειτουργίες του εγκεφάλου (Kunz & Herrmann, 2000), γεγονός που μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την ευεργετική θεραπεία της στέρησης ύπνου REM και την αποκατάσταση του ύπνου των βραδέων κυμάτων, η οποία συνεισφέρει στην επαναφορά της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού (η οποία σαφώς αφορά και αλλαγές σε ορμονικό επίπεδο) και κατ' επέκταση την εξομάλυνση των συμπτωμάτων αϋπνίας.

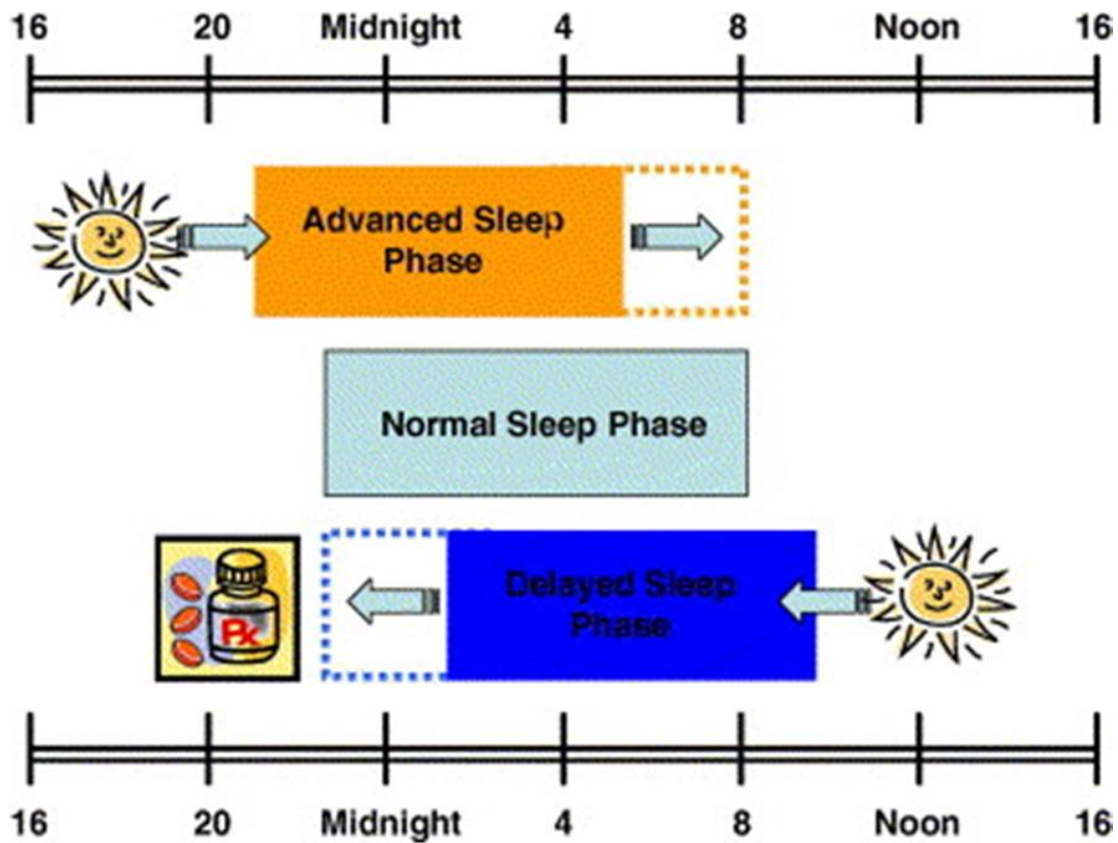
Επιπρόσθετα, η ολική αποστέρηση ύπνου φαίνεται να έχει επίσης αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη θεραπεία της αποστέρησης του ύπνου REM, η οποία απαιτεί ολόκληρες εβδομάδες για να μειώσει τη κατάθλιψη, η ολική αποστέρηση ύπνου έχει άμεσα αποτελέσματα. Η υπόθεση αυτή, υποστηρίζει ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου παράγεται μια ουσία η οποία έχει “καταθλιπτικογενή” δράση. Δηλαδή, η ουσία αυτή μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη σε ένα επιρρεπές άτομο. Πιθανώς, αυτή η ουσία παράγεται στον εγκέφαλο και δρα ως νευροτροποποιητής. Κατά την έγερση, αυτή η ουσία μεταβολίζεται σταδιακά και επομένως αδρανοποιείται. Μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή τη υπόθεση καθώς σε ασθενείς που τους στερούνταν ο ύπνος, την επόμενη είχε βελτιωθεί η καταθλιπτική τους διάθεση. Βέβαια, όταν κοιμόντουσαν την επομένη τα καταθλιπτικά τους συμπτώματα επανέρχονταν (Wu & Bunney, 1990). Επομένως, για ευνόητους πρακτικούς λόγους η ολική στέρηση ύπνου δε μπορεί να εφαρμοσθεί ως μια αποτελεσματική θεραπεία των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.

Κιρκάδιοι Ρυθμοί- Χρονοδότες - Φωτοθεραπεία

Οι εποχιακοί ρυθμοί χαρακτηρίζουν τη συμπεριφορά και την φυσιολογία πολλών ζώων, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Για πολλούς ανθρώπους, ο χειμώνας φέρνει μια μείωση της διάθεσης που μπορεί να εξελιχθεί σε βαριά κατάθλιψη. Το χειμώνα, τα προσβεβλημένα άτομα αισθάνονται καταθλιπτικοί, επιβραδύνουν τους ρυθμούς τους, σε γενικές γραμμές κοιμούνται πολύ και τρώνε παραπάνω. Αντίθετα, όταν έρχεται το καλοκαίρι είναι ενεργητικοί, δραστήριοι και αδυνατίζουν. Αυτό το σύνδρομο, αποκαλείται εποχική συναισθηματική διαταραχή (SAD). Εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες και γενικά πρωτοεμφανίζεται στην πρώιμη περίοδο της ενήλικης ζωής (Blehar & Rosenthal, 1989).

Η εποχιακή συναισθηματική διαταραχή αντιμετωπίζεται με την έκθεση του ατόμου σε έντονο φως αρκετές ώρες κάθε μέρα. Οι κιρκάδιοι ρυθμοί του ύπνου και της εγρήγορσης ελέγχονται από τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου. Το φως δρα ως ρυθμιστής του χρόνου, δηλαδή συγχρονίζει τη δραστηριότητα του βιολογικού ρολογιού στον κύκλο ημέρας-νύχτας. Είναι πιθανό, άτομα με εποχιακή συναισθηματική διαταραχή να χρειάζονται ένα πιο δυνατό από το κανονικό ρυθμιστή του χρόνου για να ξαναρυθμίσουν το βιολογικό τους ρολόι (Rosenthal et al., 1985).

Επιπλέον, μια άλλη σημαντική επίδραση του φωτός είναι ότι καταστέλλει τη μελατονίνη, μια ορμόνη η οποία βρίσκεται στην επίφυση, επηρεάζει τις γοναδοτροπίνες και πιθανώς να είναι σημαντική για τη ρύθμιση του ύπνου. Επίσης, ενώ η έκθεση στο σκοτάδι διεγείρει τη σύνθεση της μελατονίνης, το φως τη καταστέλλει. Τα άτομα με SAD έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλό ουδό καταστολής της μελατονίνης. Ωστόσο η χορήγηση μελατονίνης από το στόμα δεν επηρεάζει τη διαταραχή (Egrise et al., 1986).



Ο ρόλος των μονοαμινών

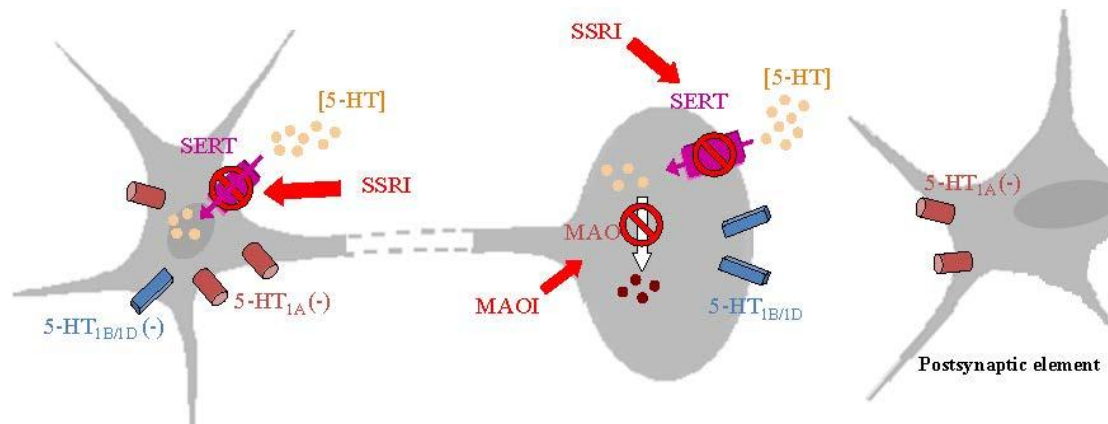
Στις αρχές της δεκαετίας του 1950, επιστήμονες προσπαθούσαν να ανακαλύψουν τη φαρμακοθεραπεία για τη φυματίωση. Στη προσπάθειά τους αυτή, διαπίστωσαν, ότι ένα φάρμακο, η ιπρονιαζίδη, επιδρούσε θετικά στη συναισθηματική διάθεση των ασθενών με φυματίωση και κατάθλιψη. Συγκεκριμένα, το φάρμακο αυτό τους έκανε πιο χαρούμενους, αισιόδοξους, και φυσικά-σωματικά ενεργητικούς. Η δράση του βασιζόταν ότι είχε την ικανότητα να αναστέλλει το ένζυμο MAO (Delay et al., 1952· Lieberman, 2003). Αργότερα, ανακαλύφθηκε τυχαία, ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο, συγγενές (δομικά) με το αντιψυχωσικό χλωροπρομαζίνη, η μιπραμίνη (Elhwuegi, 2004). Έκτοτε ανακαλύφθηκαν επιπλέον, συγγενή αντικαταθλιπτικά τα οποία δρούσαν αναστέλλοντας την αποδόμηση της νορεπινεφρίνης (NE), της σεροτονίνης (5-HT) και της ντοπαμίνης (DA) και λόγω της συγκεκριμένης δράσης τους ονομάστηκαν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης. Στη συνέχεια, οι έρευνες οδήγησαν στην ανακάλυψη των τρικυκλικών

αντικαταθλιπτικών, τα οποία ασκούν τις δράσεις τους, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της 5-HT ή/και της NE από το προσυναπτικό κύτταρο, χωρίς να είναι εκλεκτικοί στις δράσεις τους. Εξελικτικά, ανακαλύφθηκαν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης, οι οποίοι, όπως ορίζει και ο ίδιος ο όρος, αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναπρόσληψη μιας συγκεκριμένης αμίνης (Lieberman, 2003).

Κατά αυτόν το τρόπο, οι ανακαλύψεις αυτές οδήγησαν στην μονοαμινεργική υπόθεση, η οποία βασίζεται στις δράσεις των παραπάνω μονοαμινών-φαρμάκων και ορίζουν ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα οφείλονται σε ελλειμματική ποσότητα της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης στις συναπτικές σχισμές.

Βέβαια, η υπόθεση αυτή έχει κάποιες αδυναμίες, όπως το γεγονός ότι η κλινική εμφάνιση των δράσεων των φαρμάκων, εμφανίζεται τουλάχιστον μετά τη πάροδο δύο εβδομάδων από τη χορήγηση τους. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι μεσολαβούν επιπλέον μηχανισμοί-εγκεφαλικές περιοχές και η θεραπεία δε σχετίζεται άμεσα και σαφώς με τις μειωμένες ποσότητες των νευροδιαβιβαστών. Το τελευταίο ενισχύεται από το γεγονός ότι ένα 30% ατόμων με κατάθλιψη δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία (Hindmarch, 2002). Στοιχείο που επίσης ενισχύεται από τα παραπάνω δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη είναι μια ετερογενής διαταραχή, στην οποία συμβάλλουν πολλοί παράγοντες.

Επομένως, η υπόθεση των κατεχολαμινών, είναι μια σημαντική υπόθεση, βασισμένη στη δράση των φαρμάκων σε νευροδιαβιβαστικό επίπεδο, η οποία καταπραΰνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα (κυρίως) χωρίς όμως να προσφέρει σαφείς αιτιολογικές αλληλεπιδράσεις, ώστε να κατανοήσουμε πλήρως τη ψυχοπαθολογία της κατάθλιψης. Ωστόσο, με δεδομένο ότι η δημιουργία καινούργιων φαρμάκων που δε βασίζονταν στη μονοαμινεργική θεωρία, απέτυχαν, υποδηλώνει ότι οι νευροχημικές αυτές διαταραχές αποτελούν ένα βασικό παράγοντα στην εμφάνιση της κατάθλιψης (Berton & Nestler, 2006).



Ψυχοφαρμακολογία της κατάθλιψης

Η ψυχοφαρμακολογία γενικότερα είναι ένας κλάδος που ασχολείται με τη μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα επηρεάζουν το νευρικό σύστημα και τη συμπεριφορά. Όλα τα φάρμακα ασκούν τις δράσεις τους είτε ενεργοποιώντας χημικές αντιδράσεις, είτε παρεμβαίνοντας στις χημικές διεργασίες που πραγματοποιούνται, κυρίως, στους νευρώνες του νευρικού συστήματος (Kolb & Whishaw, 2009). Πιο συγκεκριμένα για να αναφερθούμε στη ψυχοφαρμακολογία, θα πρέπει να αποσαφηνισθούν δύο βασικές ορολογίες. Η πρώτη, είναι η φαρμακοδυναμική, που ορίζεται ως η μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα δρουν στους υποδοχείς, μεταδίδουν σήματα και δημιουργούν κάποιες νευροχημικές αλλαγές. Η δεύτερη βασική ορολογία είναι η φαρμακοκινητική, η οποία αναφέρεται στη χορήγηση, την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση του φαρμάκου μέσα από το σώμα (Sinicola & Strickland, 2008).

Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψη, οι ειδικοί κατασκεύασαν ψυχοτρόπα φάρμακα, προκειμένου να μπορέσουν να παρέμβουν και να θεραπεύσουν διαταραγμένες συμπεριφορές. Ειδικότερα, για να το πετύχουν αυτό, οι επιστήμονες θα έπρεπε να γνωρίζουν την αιτιολογία και τη παθοφυσιολογία της, στοιχεία τα οποία παραμένουν εν μέρει άγνωστα μέχρι και σήμερα. Δηλαδή, γνωρίζουμε ότι υπάρχει μειωμένη μονοαμινεργική δραστηριότητα (όπου βασίζονται και οι περισσότερες φαρμακοθεραπείες για την κατάθλιψη), καθώς και οι προαναφερθείσες υπολειτουργίες, ωστόσο δεν έχουν βρεθεί σαφή γονίδια τα οποία να συσχετίζονται αιτιολογικά και άμεσα με την εμφάνιση της κατάθλιψης. Επομένως, είναι πολλές οι

επιδράσεις και τα αίτια που συνιστούν την πρόκληση της κατάθλιψης, γεγονός που στηρίζεται και στο ότι δεν παρουσιάζουν όλοι οι καταθλιπτικοί την ίδια παθογένεια. Κατά αυτό τον τρόπο, καθίσταται πολύ δύσκολη η αποτελεσματική θεραπεία της κατάθλιψης.

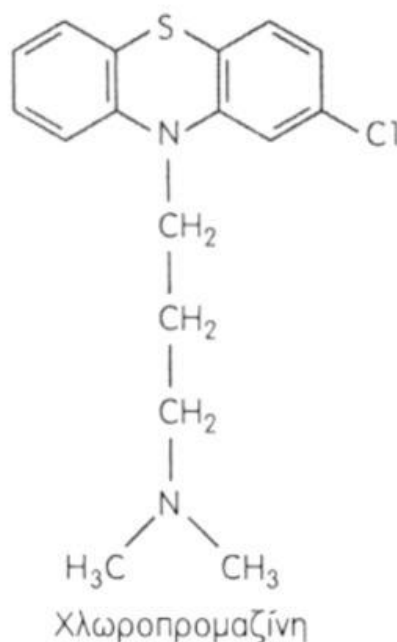
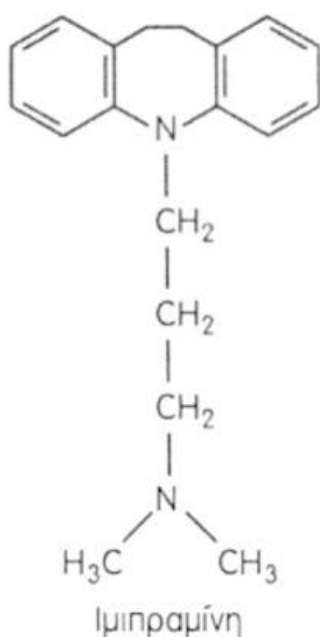
Ωστόσο, οι επιστήμονες έχουν ανακαλύψει (πολλές φορές τυχαία κατά τη διάρκεια άλλων φαρμακευτικών αναζητήσεων) φαρμακευτικούς τρόπους για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Ανάλογα με την περίπτωση της κατάθλιψης χορηγούνται διαφορετικά φάρμακα προσαρμοσμένα στο άτομο (φύλο, ηλικία, βάρος σώματος και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στη συγκεκριμένη ουσία) και το είδος (π.χ. εποχιακή κατάθλιψη) και την ένταση της κατάθλιψης (π.χ. ήπια-μέτρια-σοβαρή κατάθλιψη). Η βάση των μηχανισμών των φαρμάκων έγκειται στην μονοαμινεργική θεωρία. Ειδικότερα, επιδρούν στα επίπεδα της σεροτονίνης (5-HT), της νορεπινεφρίνης (NE) και της ντοπαμίνης (DA). Εξαιτίας αυτής της ειδίκευσης ένα ποσοστό 30% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται στις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων (Hindmarch, 2002).

Συνοψίζοντας, οι ειδικοί αναφέρουν τέσσερις κυρίως κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τους αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (MAO), τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης και τα ετερογενή ή άλλα αντικαταθλιπτικά (Sinacola & Strickland, 2008).



Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, παρασκευάστηκαν για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1950. Οι αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της ιμιπραμίνης, δομικού αναλόγου της χλωροπρομαζίνης, ανακαλύφθηκαν τυχαία, όταν δοκιμάζονταν ως ενδεχόμενο αντιψυχωτικό. Τα παλαιότερα τρικυκλικά φάρμακα έχουν δύο βενζολικούς δακτυλίους που ενώνονται με έναν επταμελή δακτύλιο ο οποίος περιέχει αποκλειστικά μόνο άτομα άνθρακα (διβενζοκυκλοεπταδιένια- π.χ. αμιτριπτυλίνη) ή εκτός από άνθρακα έχει ένα άτομο αζώτου (διβενζαζεπίνες, π.χ. ιμιπραμίνη) ή ένα άτομο οξυγόνου (διβενζοξαπίνες- π.χ. δοξεπίνη). Μέχρι σήμερα, έχει παρασκευασθεί ένας αριθμός τρικυκλικών και στενά συγγενικών τους τετρακυκλικών αντικαταθλιπτικών ενώσεων (Arana & Hyman, 1994).



Φαρμακοδυναμική Τρικυκλικών Αντικαταθλιπτικών

Με βάση τη μονοαμινεργική υπόθεση, σε φυσιολογικά επίπεδα, η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη απελευθερώνονται από τους νευρώνες των οποίων τα κύτταρα βρίσκονται στον υπομέλανα τόπο και στους πυρήνες της ραφής αντίστοιχα και μπορούν να ενεργοποιήσουν τόσο μετασυναπτικούς υποδοχείς όσο και

προσυναπτικούς αυτοϋποδοχείς. Μετά την απελευθέρωσή τους η δράση αυτών των νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις τερματίζεται με το μηχανισμό της επαναπρόσληψης (κυρίως σε προσυναπτικούς νευρώνες). Μετά την επαναπρόσληψη τους αυτοί οι νευρώνες είτε εγκλείονται πάλι σε κυστίδια για μεταγενέστερη απελευθέρωση είτε διασπώνται από το ένζυμο μονοαμινοξειδάση (MAO) (Aragona & Hyman, 1994).

Ωστόσο, σε καταθλιπτικούς ασθενείς, έρευνες πολλών χρόνων, αναφέρουν μειωμένη λειτουργία του σεροτονινεργικού και του νοραδρενεργικού συστήματος (Brown et al., 1994). Γι' αυτό το λόγο, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα προσδένονται στους 5-HT υποδοχείς της σεροτονίνης και τους α και β νοραδρενεργικούς υποδοχείς εμποδίζοντας αντίστοιχα την επαναπρόσληψη τους από το προσυναπτικό κύτταρο, παρατείνοντας έτσι την παραμονή τους στη συναπτική σχισμή (Berton & Nestler, 2006· Gillman, 2007). Κατά αυτόν τον τρόπο, αποκαθιστούν τη φυσιολογική νευροδιαβίβαση αυτών των αμινών στις συναπτικές σχισμές και κατ' επέκταση τις φυσιολογικές λειτουργίες που εμπλέκονται με αυτά τα συστήματα, όπως η εγρήγορση, η μάθηση, η μνήμη και ο ύπνος (Kolb & Whishaw, 2009).

Όμως, οι δράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων δεν εμφανίζονται αμέσως μετά τη πρόσληψη τους. Γεγονός που σημαίνει ότι διαμεσολαβούν και άλλοι παράγοντες- συστήματα εωσώτου να εμφανιστούν τα επιθυμητά αποτελέσματα της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας. Τα συστήματα, τα οποία κρύβονται πίσω από τους μηχανισμούς των φαρμάκων, παραμένουν ασαφή (Sitsen & Montgomery, 1994).

Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η χρόνια αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία οδηγεί σε νευρογένεση στη περιοχή του ιππόκαμπου (Santarelli et al., 2003). Είναι γνωστό ότι τόσο το σεροτονινεργικό όσο και το νοραδρενεργικό σύστημα, προβάλλουν τις συνάψεις τους από τους πυρήνες της ραφής στη περιοχή του ιπποκάμπου (Westenberg & Den Boer, 1996). Όπως, ήδη αναφέρθηκε σε παραπάνω ενότητα, στη περιοχή του ιππόκαμπου σε καταθλιπτικούς ασθενείς, παρουσιάζεται θάνατος και ατροφία νευρώνων, στοιχεία τα οποία οδηγούν σε μειωμένη νευροδιαβίβαση της NE και της 5-HT. Επομένως, η χρόνια λήψη των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, υποστηρίζουν ο Santarelli και οι συνεργάτες (2003),

ενισχύει την διαβίβαση της NE και της 5-HT στη λιμβική περιοχή, αποκαθιστά τους ίδιους τους νευρώνες και τις νευροχημικές συνάψεις αυτών.

Επι του παρόντος, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι αποτελεσματικά αλλά δεν είναι εκλεκτικά. Δηλαδή, επηρεάζουν πολλά όργανα και συστήματα στον οργανισμό, που δεν αποτελούν στόχο της θεραπείας. Έχουν ενοχλητικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καταστολή, αύξηση σωματικού βάρους, δυσκολία στην ούρηση, ζάλη, ξηροστομία, σεξουαλική δυσλειτουργία, ορθοστατική υπόταση και θόλωση της όρασης. Συνήθως, τα φάρμακα αυτά δεν είναι ασφαλή για παιδιά ή για τους ηλικιωμένους. Λόγω της καρδιοτοξικότητας που τα χαρακτηρίζει, ενέχουν σοβαρό κίνδυνο σε περίπτωση υπερδοσολογίας σε ασθενείς με αυτοκτονικό ιδεασμό (Sinacola & Strickland, 2008· Sitsen & Montgomery, 1994).

Γι' αυτό το λόγο, πριν από την έναρξη της χορήγησης κυκλικών αντικαταθλιπτικών ενδείκνυται η λήψη ιατρικού ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς, ιδιαίτερα για να διαπιστωθεί αν αυτός έχει διαταραχή της καρδιακής αγωγιμότητας, που αποτελεί τη κυριότερη, από παθολογική άποψη, αντένδειξη της χρήσης τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Επιπρόσθετα, μεγάλη σημασία έχει η συχνή επαφή του ιατρού με τον ασθενή στη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της δοκιμαστικής χορήγησης του αντικαταθλιπτικού, αφενός για να παρακολουθεί την εμφάνιση παρενεργειών και αφετέρου για να βοηθήσει την από μέρους του ασθενούς διάκριση μεταξύ φαινομένων που μπορεί να είναι παροδικά (π.χ. ξηροστομία ή καταστολής) και άλλων που ενδέχεται να είναι πιο σοβαρά (π.χ. ορθοστατικής υπότασης). Μ' αυτό τον τρόπο, είναι δυνατή η αποφυγή τόσο των σοβαρών τοξικών επιδράσεων, όσο και της μη συμμόρφωσης του ασθενούς (Arana & Hyman, 1994).

Σύμφωνα με τον Sinacola και Strickland (2008), παραθέτεται ο παρακάτω πίνακας τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών:

Κοινόχρηστη ονομασία	Νευροδιαβιβαστής 5-HT	Νευροδιαβιβαστής NE	Καταστολή
Χλωριμιπραμίνη	***	*	Σοβαρή
Αμοξαπίνη	*	***	Μέτρια- Σοβαρή

Αμιτριπτυλίνη	***	*	Σοβαρή
Μαπροτιλίνη	***	0	Μέτρια
Δεσιπραμίνη	0	***	Ελαφριά
Νορτριπτυλίνη	**	***	Μέτρια- Σοβαρή
Δοξεπίνη	**	***	Σοβαρή
Τριμιπραμίνη	**	**	Μέτρια
Ιμιπραμίνη	***	**	Ελαφριά- Μέτρια
Προτριπτυλίνη	*	***	Ελαφριά

** Ελάχιστη δράση, **Μέτρια δράση, ***Σημαντική δράση.*

Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης

Η ιπρονιαζίδη ήταν ο πρώτος από τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης. Συντέθηκε κατά τη δεκαετία του 1950 ως αντιφυματικό φάρμακο. Κατά τη κλινική εφαρμογή της, όμως διαπιστώθηκαν οι διεγερτικές και αντικαταθλιπτικές ιδιότητες και ακολούθως βρέθηκε ότι αναστέλλει το ένζυμο μονοαμινοξειδάση (MAO). Η ηπατοτοξικότητα της ιπρονιαζίδης απέκλεισε τη συνέχιση της κλινικής χρήσης της, αλλά στη θέση της παρασκευάστηκαν άλλοι αναστολείς της MAO (Arana & Hyman, 1994).

Οι αναστολείς MAO, δρουν βάσει της μονοαμινεργικής θεωρίας και έτσι ενεργούν ενισχύοντας τις ποσότητες των μονοαμινών. Το ένζυμο MAO, βρίσκεται σε πολλούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου και του κεντρικού συστήματος, στο ήπαρ, στις νευρικές νοραδρενεργικές απολήξεις και στα εντερικά τοιχώματα. Κυρίως, σχετίζεται με τη μεταβολική διάσπαση της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης της τυραμίνης και άλλων αμινών, οι οποίες είναι διάσπαρτες σε όλο το σώμα ως νευροδιαβιβαστές ή έχουν ληφθεί από τροφές, ποτά ή φάρμακα (Sitsen & Montgomery, 1994).

Σχετικά πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι υπάρχουν δύο κύρια ισοένζυμα της MAO, η MAO-A και η MAO-B. Αυτά τα ισοένζυμα δρουν επιλεκτικά σε διαφορετικές μονοαμίνες (π.χ. η MAO-A μεταβολίζει τη σεροτονίνη και τη

νορεπινεφρίνη και η MAO-B επιλεκτικά απαμινώνουν τη φαινυλαιθυλαμίνη και τη ντοπαμίνη (Murphy et al., 1987).

Ειδικότερα, οι αναστολείς MAO, όπως η φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδη και η τρανυλκυπρομίνη, αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου MAO, το οποίο διασπά τους μονοαμινεργικούς νευροδιαβιβαστές στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων. Συνεπώς, αυξάνεται η ποσότητα των κυκλοφορούντων αμινεργικών νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη. Στη συνέχεια, επειδή το ένζυμο αυτό αναστέλλεται μη αντιστρεπτά, το σώμα θα πρέπει να ξανά παράγει MAO για να παραμείνει η ενζυμική δραστηριότητα στα προηγούμενα επίπεδα λειτουργίας. Βέβαια, η διαδικασία αυτή της αναπαραγωγής μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες, έτσι οι επιδράσεις των MAO συνεχίζουν στον οργανισμό ακόμα και όταν το φάρμακο έχει απεκκριθεί από το σώμα (Fiedorowicz & Swartz, 2004).

Οι πρώτης γενιάς αναστολείς MAO (μη επιλεκτικοί και μη αναστρέψιμοι) έχουν σοβαρές παρενέργειες, όπως ηπατοτοξικότητα, ορθοστατική πίεση και το πιο σημαντικό, εμφανίζουν υπερτασική κρίση μετά από πρόσληψη τροφίμων που περιέχουν τυραμίνη (Cooper, 1989). Γι' αυτό το λόγο, είναι σημαντικό όταν χρησιμοποιούνται οι MAO αυτής της γενιάς θα πρέπει ο ασθενής να ακολουθεί μια αυστηρή διαίτα με μειωμένα επίπεδα τυραμίνης (Bieck & Antonin 1989).

Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης

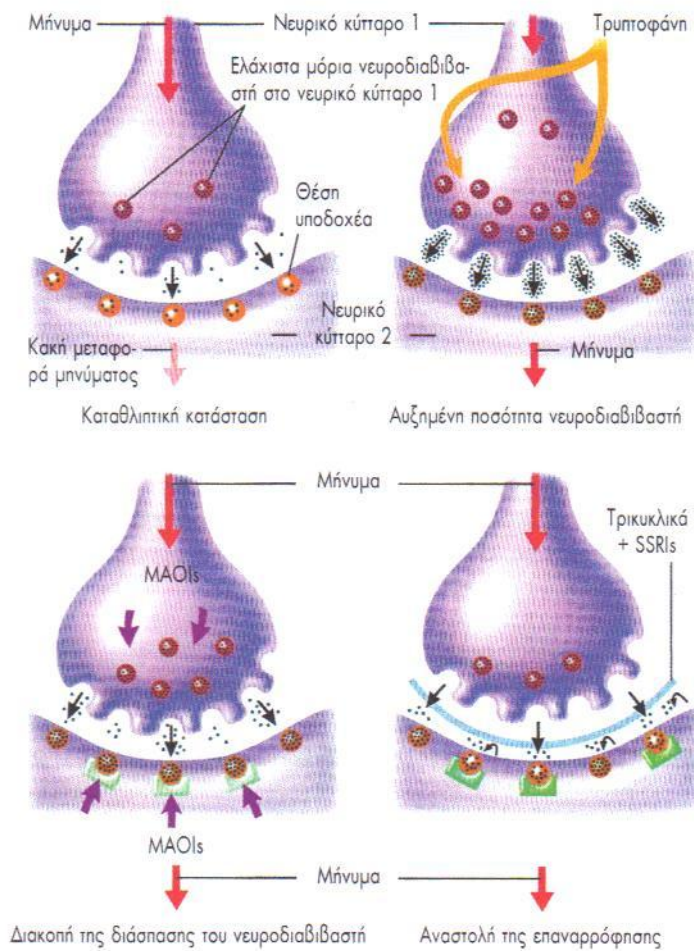
Τρανυλκυπρομίνη	Μη-επιλεκτικός αναστολέας	Μη-αναστρέψιμος
Φαινελζίνη	Μη-επιλεκτικός αναστολέας	Μη-αναστρέψιμος
Νιαλαμίδη	Μη-επιλεκτικός αναστολέας	Μη-αναστρέψιμος
Ισοκαρβοξαζίδη	Μη-επιλεκτικός αναστολέας	Μη-αναστρέψιμος
Κλοργυλίνη	MAO- A επιλεκτικός	Μη-αναστρέψιμος
Μοκλοβεμίδη	MAO- A επιλεκτικός	Αναστρέψιμος
Μπροφαρομίνη	MAO- A επιλεκτικός	Αναστρέψιμος
Τολοξατόνη	MAO- A επιλεκτικός	Αναστρέψιμος

Σιμοξατόνη	ΜΑΟ- Α επιλεκτικός	Αναστρέψιμος
Μπεφλοξατόνη	ΜΑΟ- Α επιλεκτικός	Αναστρέψιμος
Παργιλίνη	ΜΑΟ-Β επιλεκτικός	Μη-αναστρέψιμος
Σελεγιλίνη (deprenyl)	ΜΑΟ-Β επιλεκτικός	Μη-αναστρέψιμος

(Yamada & Yasuhura, 2004)

Οι αναστολείς ΜΑΟ στο σύνολό τους έχουν παρόμοιες αντιχολινεργικές παρενέργειες με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Οι κυριότερες παρενέργειες περιλαμβάνουν ορθοστατική πίεση, ζαλάδα, αϋπνία, ναυτία, υπνηλία, αύξηση βάρους, και πρόσφατα το οίδημα, μυϊκός πόνος, οι παραισθήσεις και η σεξουαλική δυσλειτουργία. Τέλος, η υπερδοσολογία των αναστολέων ΜΑΟ μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και αυξημένη συμπαθητική εκροή, που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση νευρομυϊκής ευερεθιστότητας, υπερθερμία, υπέρταση ή υπόταση και αρρυθμίες. Η υπερδοσολογία το πιθανότερο είναι να αποβεί θανάσιμη και γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση και υποστηρικτική φροντίδα (Fiedorowicz & Swartz, 2004).

Φαρμακευτική αγωγή



Πώς εικάζεται ότι τα αντικαταθλιπτικά θεραπεύουν την κατάθλιψη.

Άτυπα ή Δεύτερης Γενιάς Αντικαταθλιπτικά

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, εμφανίστηκε μια νέα κατηγορία φαρμάκων, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs ή ΕΑΕΣ), για την θεραπεία της κατάθλιξης. Οι εκλεκτικοί αυτοί αναστολείς, ασκούν τη δράση τους εμποδίζοντας την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης από το προσυναπτικό κύτταρο. Οι δράσεις που ασκούν στα επίπεδα της νορεπινεφρίνης είναι ελάχιστη έως μηδενική (Hindmarch, 2002). Η φλουοξετίνη (Prozac ή αλλιώς Ladose στην Ελλάδα) ήταν ο πρώτος εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης. Η δομή της διαφέρει από εκείνη των άλλων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και της ιμιπραμίνης, αν και με τη

τελευταία δεν έχει καμία διαφορά όσον αφορά την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (PineI, 2011).

Η φλουοξετίνη ήταν το πρώτο αντικαταθλιπτικό ΕΑΕΣ και ακολούθησαν πολλά άλλα. Ωστόσο, παρά τη δημιουργία άλλων ΕΑΕΣ, η φλουοξετίνη έχει τύχει εξαιρετικά ευρείας αποδοχής ως φάρμακο αντιμετώπισης της κατάθλιψης. Η δημοτικότητα της αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητά της και το σχετικά μικρό κίνδυνο αντιχολινεργικών και καρδιακών παρενεργειών (δε προκαλεί ορθοστατική υπόταση ούτε έχει σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή αγωγιμότητα), καθώς και τη σχετική της ασφάλεια κατά τη λήψη μεγάλων δόσεων. Επιπλέον, δεν έχει τη τάση να προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους (Arana & Hyman, 1994).

Οι κλασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης είναι λιγότερο σοβαρές από αυτές των παλαιότερων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και η ανθεκτικότητα των ασθενών σε αυτά οφείλεται στην επιλεκτικότητα αυτών των αναστολέων και στην απουσία αλληλεπιδράσεων τους με άλλους υποδοχείς, όπως ισταμινικούς, χολινεργικούς, ντοπαμινικούς και νοραδρενεργικούς. Γι' αυτό το λόγο, θεωρούνται ασφαλέστερα για τα παιδιά, τους ηλικιωμένους και ασθενείς που μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αυτοκτονήσουν από τη λήψη υπερδοσολογίας (Ferguson, 2001). Ακόμα, χρησιμοποιούνται σε πολλές περιπτώσεις συννοσηρότητας ασθενειών καθώς οι μηχανισμοί δράσης αυτών των φαρμάκων έχει αποδεχτεί ότι επηρεάζουν το άγχος, τη διατροφή, το PTSD (σύνδρομο μετατραυματικού στρες) και το παρορμητικό έλεγχο (Hindmarch, 2002).

Οι παρενέργειες των ΕΑΕΣ περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία, διάρροια, ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους, ανησυχία, αϋπνία, τρόμο, εφίδρωση, χασμουρητό, ζαλάδα, λήθαργο, εγρήγορση, αναστολή σεξουαλικής επιθυμίας και σε ορισμένες περιπτώσεις αναστολή του οργασμού (Ferguson, 2001).

Συμπερασματικά, τα νέας γενιάς αυτά αντικαταθλιπτικά φάρμακα, θεωρούνται καλύτερα ως προς τις παρενέργειες τους με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ωστόσο δεν υπολείπονται ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα φάρμακα ΕΑΕΣ γενικότερα δεν είναι απειλητικά ως προς τις ζωές των ασθενών, εκτός από τη περίπτωση που μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση του σεροτονινεργικού

συνδρόμου. Το σεροτονινεργικό σύνδρομο εμφανίζεται όταν τα επίπεδα της σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα αυξηθούν πάρα πολύ και ο ασθενής αρχίζει να εμφανίζει συμπτώματα όπως διέγερση, σύγχυση, αϋπνία, πυρετός, ρίγος, μυϊκή δυσκαμψία, επίταση αντανακλαστικών, διάρροια, υπόταση και αταξία (Sinacola & Strickland, 2008· Ferguson, 2001).

Σύμφωνα με τους Sinacola και Strickland (2008), παραθέτεται ο παρακάτω πίνακας:

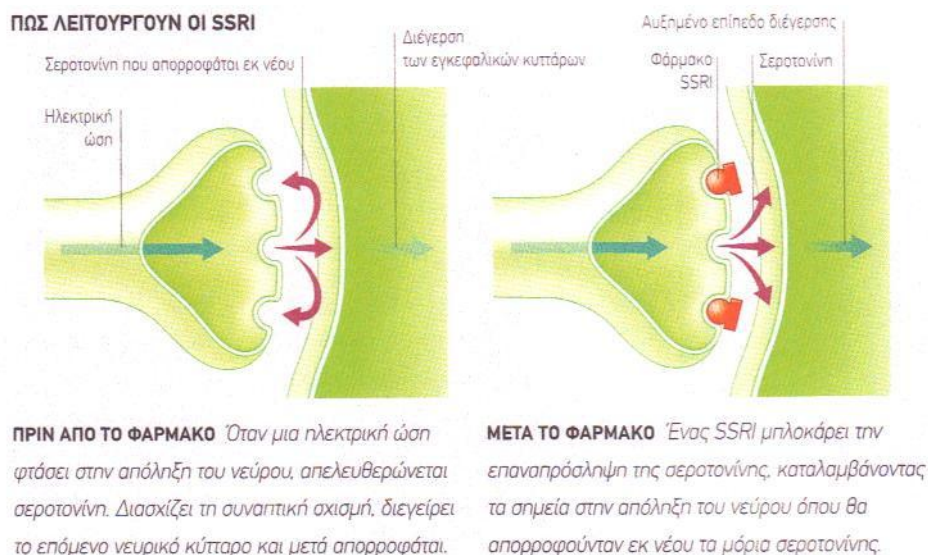
Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (ΕΑΕΣ)

Κοινόχρηστη Ονομασία	Καταστολή
Σιταλοπράμη	Ελαφριά
Εσιταλοπράμη	Καθόλου
Φλουβοξαμίνη	Ελαφριά
Παροξετίνη	Μέτρια- Σοβαρή
Φλουοξετίνη	Καθόλου
Φλουοξετίνη (χορηγούμενη εβδομαδιαίως)	Καθόλου
Σετραλίνη	Καθόλου

(Sinacola & Strickland, 2008)

Συνοψίζοντας, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αποτελούν πιο βελτιωμένα και πιο ειδικευμένα φάρμακα, τα οποία έχουν θετικότερες επιδράσεις στις θεραπείες των ασθενών, σε σύγκριση με τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ωστόσο, προκαλούν διάφορες παρενέργειες στους περισσότερους

ασθενείς (ανάλογα με το φύλο, το σωματικό βάρος, την ηλικία, το μεταβολισμό και άλλους ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες). Γεγονός που σημαίνει ότι χρειάζεται η αναζήτηση καινούργιων ακόμα πιο βελτιωμένων φαρμάκων, με τις ίδιες αποτελεσματικές δράσεις των παλαιότερων αντικαταθλιπτικών, χωρίς όμως τη παράλληλη πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών (Ferguson, 2001).



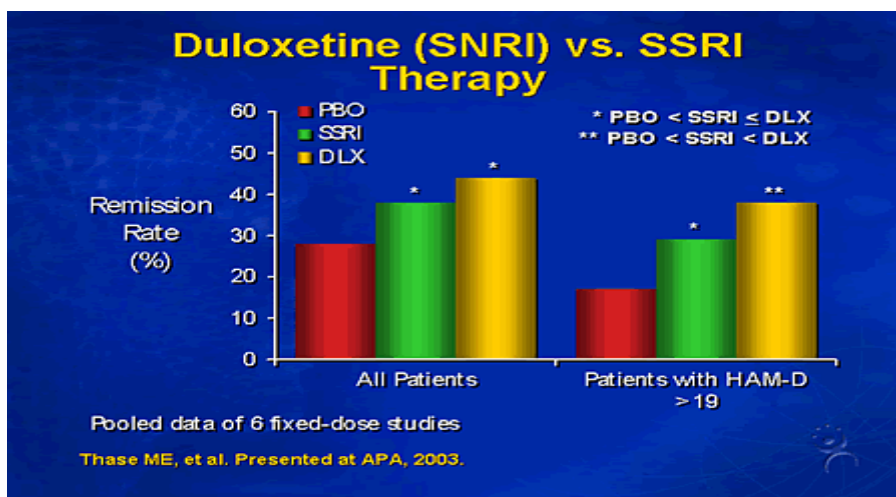
Ετεροκυκλικά ή Άλλα Αντικαταθλιπτικά

Τα ετεροκυκλικά αντικαταθλιπτικά ασκούν τις δράσεις τους αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Συγκεκριμένα σε αυτή τη κατηγορία αντικαταθλιπτικών, τα φάρμακα δρουν επιλεκτικά στη κεντρική νοραδρενεργική λειτουργία ή είναι διττής δράσης αντικαταθλιπτικά, όπως η βενλαφαξίνη και ρεβοξετίνη (SNRI) που τροποποιούν μαζί και τις νοραδρενεργικές και τις σεροτονινεργικές λειτουργίες. Μάλιστα, κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα αντικαταθλιπτικά διττής δράσης είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης (Hindmarch, 2002).

Οι παρενέργειές τους είναι παρόμοιες με αυτές των ειδικών αναστολέων επαναπρόσληψης. Ωστόσο, αναφέρεται ότι τα ετεροκυκλικά αντικαταθλιπτικά δεν προκαλούν προβλήματα στη σεξουαλική λειτουργία. Ειδικότερα, η βενλαφαξίνη που

είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης της 5-HT και της NA συνήθως γίνεται καλά ανεκτή και έχει δεχθεί πως βοηθάει γενικά στην κατάθλιψη, τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και την επιλόχεια κατάθλιψη (Cohen, 1997). Η ντουλοξετίνη, η οποία κυκλοφόρησε το 2004, είναι παρόμοια με τη βενλαφαζίνη καθώς και οι δύο έχουν διπλό μηχανισμό δράσης. Ωστόσο, η ντουλοξετίνη έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει εξίσου τη διέγερση τόσο της 5-HT όσο και της NA, σε οποιαδήποτε δοσολογία. Η μιρταζαπίνη βοηθά στην αποκατάσταση του φυσιολογικού ύπνου. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι αυξάνει την όρεξη, γεγονός που αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια για τους υπέρβαρους ασθενείς με κατάθλιψη. Εξαιτίας ακριβώς αυτής της παρενέργειας η μιρταζαπίνη μπορεί να βοηθήσει σημαντικά καταθλιπτικούς ασθενείς με AIDS ή με καρκίνο οι οποίοι έχουν πρόβλημα με την απώλεια βάρους.

Τέλος, η βουπροπιόνη γίνεται καλά ανεκτή αλλά σε μερικούς ασθενείς, προκαλεί εξύψωση του ηθικού και διέγερση (λόγω της συγγενικής χημικής δομής της με την αμφεταμίνη). Η βουπροπιόνη δεν έχει συνδεθεί με σεξουαλική δυσλειτουργία αλλά δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές πρόσληψης τροφής, καθώς χαμηλώνει τον επιληπτικό ουδό και μειώνει την όρεξη (Sinacola & Trickland, 2008). Εκτός από τις επιληπτικές κρίσεις, κατά τη χρησιμοποίησή του έχουν αναφερθεί αταξία, μυόκλονος και δυστονία. Υπάρχουν ακόμα και ανακοινώσεις πρόκλησης αντιψυχωσικών συμπτωμάτων από τη βουπροπιόνη, αλλά φαίνεται ότι η συχνότητα τους είναι μικρή. Ακόμα, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση μανίας όπως και άλλα αντικαταθλιπτικά. Ωστόσο, έχει λίγες αντιχολινεργικές ενέργειες όμοιες με αυτές των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και δεν προκαλεί ορθοστατική πίεση ούτε αλλοιώνει κατά κλινικά σημαντικό τρόπο την κλινική αγωγιμότητα. Επομένως, η βουπροπιόνη είναι ένα φάρμακο με σημαντική αντικαταθλιπτική δράση. Ωστόσο, εξαιτίας των του υψηλού ρίσκου των ανεπιθύμητων παρενεργειών δεν θα πρέπει να θεωρείται φάρμακο πρώτης εκλογής (Arana & Hyman, 1994).



Φαρμακευτικά Φυτά και Άλλες Θεραπείες

Οι ειδικοί, στη προσπάθειά τους να θεραπεύσουν τη κατάθλιψη, μια πολυπαραγοντική και ετερογενή ψυχική διαταραχή, οδηγήθηκαν στην αναζήτηση της επίδρασης και άλλων ενδογενών και εξωγενών ουσιών που πιθανώς να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της κατάθλιψη ή να αποτελούν εναλλακτικές μορφές θεραπείας της κατάθλιψης.

Το Βότανο του Αγίου Ιωάννη

Το βότανο του Αγίου Ιωάννη είναι μια θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης των ατόμων με ήπια έως μέτρια κατάθλιψη. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι δρα ενισχύοντας τη συναπτική διαθεσιμότητα της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης. Οι επιδράσεις αυτού του βοτάνου στη συμπτωματολογία της κατάθλιψης είναι γενικότερες και όμοιες με εκείνες των αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Kasper et al., 2006). Ωστόσο, οι περισσότεροι κλινικοί πιστεύουν ότι λίγοι ασθενείς βοηθούνται πραγματικά από το βότανο του Αγίου Ιωάννη.

Πρόσφατα έχει γίνει γνωστό ότι μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς την ίδια περίοδο. Για παράδειγμα, το βότανο του Αγίου Ιωάννη ενισχύει τα αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη και μειώνει την

αποτελεσματικότητα άλλων φαρμάκων της καρδιάς όπως η διγοξίνη. Ακόμα, μπορεί να αλληλεπιδράσει με αναστολείς πρωτεάσης που χορηγούνται σε ασθενείς με AIDS.

Επιπρόσθετα, ασθενείς που είναι αλλεργικοί σε φυτικά παράγωγα δεν πρέπει να λαμβάνουν το βότανο του Αγίου Ιωάννη, γιατί μπορεί να εμφανίσουν εξάνθημα ή να γίνουν σοβαρά φωτοφοβικοί και να υποστούν σοβαρά εγκαύματα όταν εκτεθούν στον ήλιο. Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν το *Hypericum perforatum* στην υγρή του μορφή, με σκοπό να εξασφαλίσουν ότι παίρνουν μια ικανοποιητική δόση. Τέλος, το βότανο του Αγίου Ιωάννη δε πρέπει να χορηγείται με άλλα αντικαταθλιπτικά, γιατί μπορεί να προκαλέσει το σεροτονινεργικό σύνδρομο (Sinacola & Trickland, 2008).



Γκίνγκο

Το γκίνγκο το δίλοβο είναι ένα δέντρο Κινέζικης προέλευσης. Ένα εκχύλισμα απ' αυτό το δέντρο υποστηρίζεται ότι ανακουφίζει την ήπια κατάθλιψη (αλλά δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στη θεραπεία της μέτριας και της σοβαρής κατάθλιψης) και βελτιώνει τη μνήμη και τη συγκέντρωση. Ωστόσο, λόγω των αντιπηκτικών του ιδιοτήτων θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή από τους ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αντιπηκτικά φάρμακα (Sinacola & Strichland, 2008).



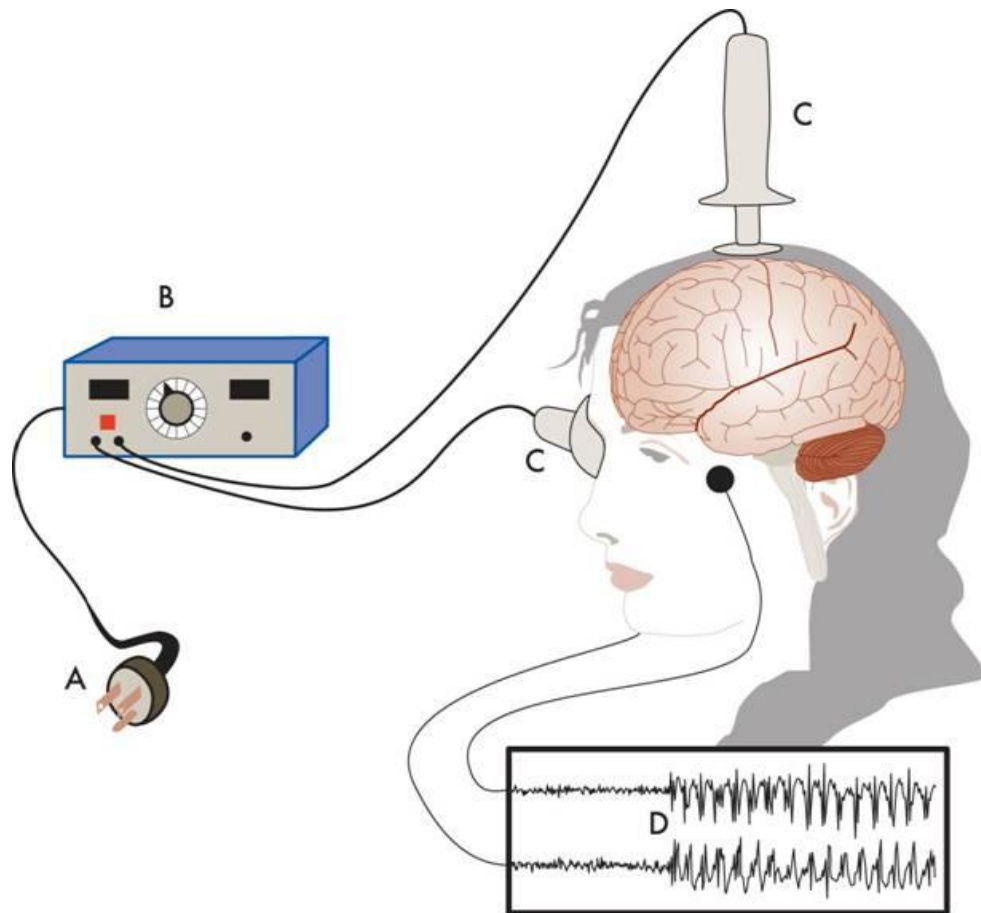
Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) είναι η εκούσια πρόκληση επιληπτικών σπασμών και αναπτύχθηκε αρχικά κατά τη διάρκεια της δεκαετίας της 1930 σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, όμως, οι κλινικές παρατηρήσεις αποκάλυψαν ότι μπορούσε να αναστρέψει γρήγορα τη σοβαρή κατάθλιψη. Στη συνέχεια, η έλευση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων οδήγησε στη προσωρινή εγκατάλειψη αυτής της θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί ασθενείς οι οποίοι δεν αποκρίνονται στην φαρμακοθεραπεία, με αποτέλεσμα η ΗΣΘ να παραμένει μια δραστική θεραπεία για τη κατάθλιψη. Επίσης, ενδείκνυται για άτομα με σοβαρής μορφής κατάθλιψη στους οποίους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονίας (αυτοκτονικός ιδεασμός) και χρειάζονται άμεση και ταχύτερη ανακούφιση, σε αντίθεση με αυτήν που προσφέρουν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Rosezweig et al., 2005).

Συγκεκριμένα, στην ΗΣΘ, τοποθετούνται ηλεκτρόδια στο κρανίο, συνήθως πάνω από το μη επικρατούν ημισφαίριο, ώστε να αποφευχθούν βλάβες στη λεκτική μνήμη. Μετά, χορηγείται το ηλεκτρικό ρεύμα. Φυσικά ο ασθενής κατά τη διάρκεια του ηλεκτροσόκ βρίσκεται σε αναισθησία και μυοχάλαση. Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν τρεις συνεδρίες κάθε εβδομάδα μέχρι τέσσερις εβδομάδες ή μέχρι να σημειωθεί βελτίωση.

Εν ολίγοις, η ΗΣΘ, είναι μια τελευταία μέθοδος εκλογής για την θεραπεία της κατάθλιψης. Αυτό οφείλεται αρχικά, σε πρακτικό επίπεδο, διότι στην εκτεταμένη χρήση της η ΗΣΘ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον εγκέφαλο και απώλεια μνήμης και στο γεγονός ότι προκαλείται επιληπτική κρίση, έπειτα από κάθε θεραπεία (παρόλο που ο ασθενής δε βιώνει σπασμούς λόγω μυναισθησίας) (Sinacola & Strickland, 2008).

Σύμφωνα με τους Prudic και συνεργάτες (1999) η ναλοξόνη, η οποία αποκλείει τους υποδοχείς οπιοειδών ίσως μπορεί να ελαττώσει τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της ΗΣΘ. Συγκεκριμένα, στο άρθρο τους αναφέρουν ότι το ηλεκτροσπασμωδικό σοκ, σε πειράματα με ζώα, διαφοροποιεί τη συγκέντρωση των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων και τη πυκνότητα των υποδοχέων τους (Holaday et al., 1986). Τα οπιοειδή παράγουν τις επιδράσεις τους μέσω κάποιων υποδοχέων. Ειδικότερα έχουν εξετασθεί εκτενώς οι υποδοχείς μ και δ. Οι αγωνιστές σε αυτούς τους υποδοχείς γενικά εμπλέκονται με τις διαδικασίες της μάθησης και της μνήμης (πρόδρομη και ανάδρομη). Επιπρόσθετα, σε έναν αριθμό πειραματόζωων έχει βρεθεί ότι το ηλεκτροσπασμωδικό σοκ και η μορφίνη παρουσιάζουν διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση (Holaday et al., 1982), το οποίο πιθανώς να μεσολαβεί με παρόμοιους τρόπους στην αλλαγή της πυκνότητας των οπιοειδών υποδοχέων (Hitzermann et al., 1987). Συνοψίζοντας, το ηλεκτροσπασμωδικό σοκ, προκαλεί δυσλειτουργίες σε υποδοχείς οπιοειδών οι οποίοι εμπλέκονται σε διαδικασίες μάθησης και μνήμης. Σ' αυτό το σημείο, και με δεδομένο ότι η μορφίνη μπορεί να προκαλέσει ίδιες διαταραχές με αυτές του ηλεκτροσπασμωδικού σοκ, οι επιστήμονες συστήνουν την ναλοξόνη, η οποία δρα ως ανταγωνιστής των οπιοειδών και αποκλείει τους εκάστοτε εμπλεκόμενους υποδοχείς των τελευταίων, με αποτέλεσμα την αποφυγή των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων.



Ψυχολογικές Θεραπείες

Ένας βασικός στόχος της πολιτικής για τη δημόσια υγεία είναι να αυξήσει τον αριθμό των ατόμων στα οποία παρέχεται θεραπεία. Ειδικότερα οι δημοσκοπήσεις δείχνουν ότι στα τρία τέταρτα των ατόμων δεν παρέχεται αποτελεσματική θεραπεία για την ΜΚΔ (μείζονα καταθλιπτική διαταραχή) (Young et al., 2001). Η πρώτη θεραπεία που χορηγείται ανεξάρτητα από το αν είναι η ψυχοθεραπεία ή η φαρμακοθεραπεία, είναι πιθανό να βοηθήσει το 50% με 70% των ατόμων με ΜΚΔ (Kring et al., 2010).

Αντίθετα η ψυχοθεραπεία σε συνδυασμό με την αντικαταθλιπτική θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική έναντι οποιασδήποτε από αυτές τις θεραπείες μεμονωμένα στην αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Sadock & Sadock, 2007).

Ψυχοθεραπεία

Η ψυχοθεραπεία είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση από τη ΜΚΔ (Elkin et al., 1989) και φαίνεται να προλαμβάνει την υποτροπή όταν η θεραπεία συνεχιστεί και μετά την ανάρρωση (Frank et al., 1990). Η διαπροσωπική θεραπεία εστιάζει στην καθημερινή ζωή του ατόμου και στις τρέχουσες διαπροσωπικές αλληλεπιδράσεις του ατόμου με τους συνανθρώπους και τις καταστάσεις που το περιβάλλουν (π.χ. πένθος) και τα προβλήματα που δημιουργούνται. Κατά συνέπεια στόχος της συγκεκριμένης θεραπείας είναι να συνειδητοποιήσει ο ασθενής τα συναισθήματά του και να κινητοποιηθεί ως προς αυτά αναζητώντας λύσεις. Η διαπροσωπική θεραπεία συνήθως είναι βραχείας διάρκειας (π.χ. περίπου 16 εβδομάδες) (Kring et al., 2007).

Τέλος η συγκεκριμένη θεραπεία για την κατάθλιψη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική και απευθύνεται σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπων, όπως ηλικιωμένοι, έφηβοι και γυναίκες κατά την επιλόχεια περίοδο (Mufson et al., 1999).

Γνωστικές- Συμπεριφοριστικές Προσεγγίσεις

Ο Beck και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν τη γνωστική θεραπεία, η οποία έχει ως στόχο τη τροποποίηση των αρνητικών μοτίβων σκέψης. Ειδικότερα η γνωστική θεωρία υποστηρίζει ότι η κατάθλιψη προκαλείται από αρνητικές σκέψεις και γνωστικές στρεβλώσεις (Kring et al., 2007).

Η θεραπεία αυτή βραχυπρόθεσμη και αφορά τη συνεργασία του ασθενούς με το θεραπευτή και την ανάθεση εργασιών στο σπίτι. Στόχος του θεραπευτή είναι η διόρθωση-μετασχηματισμός των δυσπροσαρμοστικών αρνητικών σκέψεων και ασυνείδητων υποθέσεων καθώς και των μαθημένων συναισθημάτων αβοηθησίας και απελπισίας από τις οποίες διακατέχεται ο ασθενής (Sadock & Sadock, 2007).

Συμπεριφορική Προσέγγιση

Η συμπεριφορική θεραπεία στηρίζεται στη κλασική εξαρτημένη μάθηση και τη συντελεστική μάθηση. Είναι έντονα δομημένη και βραχείας διάρκειας. Οι τεχνικές της θετικής ενίσχυσης της συντελεστικής μάθησης αποτελούν έναν

αποτελεσματικό και ισχυρό παράγοντα στη θεραπεία της κατάθλιψης (Sadock & Sadock, 2007).

Επίλογος

Στη συγκεκριμένη εργασία λοιπόν, συζητήθηκαν θέματα γύρω από τη διαταραχή της κατάθλιψης, όπως ο επιπολασμός και η κληρονομικότητα της, η βιολογική και γενετική αιτιολογία της, εξωτερικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκλησή της καθώς και οι μέθοδοι θεραπείας της, κυρίως η φαρμακοθεραπεία και κατ' επέκταση άλλες ψυχολογικές μέθοδοι για την αντιμετώπισή της. Καθίσταται λοιπόν σαφές από τα δεδομένα της παραπάνω εργασίας, ότι η καταθλιπτική διαταραχή, είναι μια ψυχική ασθένεια, η οποία πλήττει ένα μεγάλο ποσοστό του ανθρώπινου πληθυσμού και αφορά μια ευρεία γκάμα παραγόντων αναφορικά με την 'ύπαρξη' και την εκδήλωση της. Ειδικότερα, η αιτιολογία της, όπως επισημαίνουν παραπάνω έρευνες, δεν είναι σαφής καθώς δεν απαιτείται μόνο ένας παράγοντας προκειμένου να εμφανίσει ένα άτομο κατάθλιψη. Μάλιστα, οι επιστήμονες υποστηρίζουν, ότι υπάρχουν συστήματα βιογενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, τα οποία αλληλεπιδρούν και συνδυαστικά 'παράγουν' μια δυσλειτουργική διακύμανση στο συναίσθημα κάποιων επιρρεπών στη κατάθλιψη ανθρώπων, με αποτέλεσμα την εμφάνισή της. Εν ολίγοις, για να εμφανίσει ένα άτομο κατάθλιψη, θα πρέπει να έχει μια γονιδιακή προδιάθεση καθώς και ένα εξωγενή περιβαλλοντικό παράγοντα, όπως το στρες. Το στρες επιδρά σε στον ανθρώπινο οργανισμό σε βιολογικό επίπεδο, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας αέναος κύκλος δυσλειτουργικών βιολογικών μηχανισμών και περιβαλλοντικών επιδράσεων. Στη συνέχεια, ακριβώς εξαιτίας αυτής της ετερογένειας, η θεραπεία της κατάθλιψης αποτελεί μια δύσκολη υπόθεση. Μια από τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους αντιμετώπισής της, είναι η φαρμακοθεραπεία, η οποία όμως, όπως επισημάνθηκε, βασίζεται και επικεντρώνεται σε συγκεκριμένους μηχανισμούς λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου, με αποτέλεσμα να μη θεραπεύονται όλοι οι καταθλιπτικοί ασθενείς (εφόσον η ατομική φυσιολογία του κάθε ανθρώπου διαφέρει από άτομο σε άτομο). Έχει αποδειχθεί ωστόσο, ότι ο συνδυασμός της φαρμακοθεραπείας με τη ψυχοθεραπεία έχει ευρύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Κατά αυτό τον τρόπο, αποφαίνεται η αναγκαιότητα για διεξαγωγή

περισσότερων ερευνών, τόσο σε βιολογικό-γενετικό επίπεδο, με σκοπό να απομονώσουμε συγκεκριμένους παράγοντες, οι οποίοι θα πρέπει να διαδραματίζουν ένα πιο καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της κατάθλιψης, όσο και σε εξωτερικούς παράγοντες. Φυσικά, καίριας σημασίας είναι και η διεξαγωγή ερευνών που θα αφορούν την αλληλεπίδραση των γενετικών-ενδογενών παραγόντων, προκειμένου να έχουμε πιο ολοκληρωμένη και πιο συγκεκριμένη εικόνα για τη ψυχική ασθένεια που ονομάζεται κατάθλιψη.

Βιβλιογραφία

Akiskal, H. S. (2000). Mood disorders: Introduction and overview. In B. J. Sadock & V. A. Sadock (Eds.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (pp. 1284-1298). New York: Lippincot, Williams & Wilkins.

American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental of Mental Disorders* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arana, G. W., & Hyman, S. E. (1994). Αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Στο I. N. Νέστορος (Επιμ. Έκδοσης), *Ψυχοφαρμακολογία* (σελ. 59-122). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.

Barden, N., Reul, J. M., & Holsboer, F. (1995). Do antidepressants stabilize mood in depression through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenal system? *Trends in Neuroscience*, 18, 6-17.

Berton, O., & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews*, 7, 137-151.

Bieck, P. R., & Antonin, K. H. (1989). Tyramine potentiation during treatment with MAO inhibitors: Brofaromine and moclobemide vs. irreversible inhibitors. *Journal of Neural Transmission Supplement*, 28, 21-31.

Bierurt, L. J., Heath, A. C., Bucholz, K. K., Dinwiddie, S. H., Madden, P. A. F., & Staham, D. J. et al. (1999). Major depressive disorder in a community- based twin sample. *Archives of General Psychiatry*, 56, 557-563.

Blehar, M. C., & Rosenthal, N. E. (1989). Seasonal affective disorders and phototherapy report of a national institute of mental health: Sponsored workshop. *Archives of General Psychiatry*, 46(5), 469-474.

Brown, S. L., Steinberg, R. L., & Praag, H. M. (1994). The pathogenesis of depression: Reconsideration of neurotransmitter data. In J. A. den Boer, & J. M.

Sisten (Eds.). *Handbook of Depression and Anxiety: A Biological Approach* (pp. 317-329). New York: Marcel Dekker Inc.

Camp, N. J., & Cannon-Albright, A. C. (2005). Dissecting the genetic etiology of major depressive disorder using linkage analysis. *Trends in Molecular Medicine*, *11*(3), 138-144

Clow, A. (2002). Cytokines and depression. *International Review of Neurobiology*, *52*, 255-273

Cohen, L. (1997). Rational drug use in the treatment of depression. *Pharmacotherapy*, *17*, 45-61.

Cooper, A. J. (1989). Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice. *British Journal of Psychiatry*, *155* (Suppl. 6), 38-45.

Darby, D. & Walsh, K. (2007). Στοιχεία Νευρολογίας. Στο Ν. Καλφάκης & Κ. Πόταγας (Επιμ. Έκδοσης), *Νευροψυχολογία* (σελ. 67-79). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισσιανού.

Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, *53*, 545-574.

Drevets, W. S., Price, G. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, *213*, 93-118.

Duncan, W. C. (1996). Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacology and Therapeutics*, *71*(3), 253-312.

Egrise, D., Rubinstein, M., Schoutens, A., Cantraine, F., & Mendlewicz, J. (1986). Seasonal variation of platelet serotonin reuptake and 3H0 imipramine binding in normal and depressed subjects. *Biological Psychiatry*, *21*, 283-292.

Elhwuegi, A. S. (2004). Central Monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *28*, 435-451.

Elhwuegi, A. S. (2004). Central Monoamines and their role in major depression. (Bλ. Delay et al., 1952). *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 435-451.

Elkin, I., Shea, M. T., Watkins, J. T., Imber, S. D., Sotsky, S. M. et al. (1989). NIMH Treatment of depression collaborative research program: General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-983.

Erickson, K., Drevets, W., & Shulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 233-246.

Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioral Brain Research*, 110, 73-81.

Ferguson, G. M. (2001). SSRI antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*, 3(1), 22-27.

Fiedorowicz, J. G., & Swartz, K. L. (2004). The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *Journal of Psychiatric Practice*, 10(4), 239-248.

Frank, E., Kupfer, D. J., Perel, J. M., Cornes, C., Jarrett, D. B., et al. (1990). Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1093-1099.

Gillespie, C. F., & Nemeroff, C.B. (2007). Corticotropin-releasing factor and the psychobiology of early-life stress. *Current Direction in Psychological Science*, 16(2), 85-89.

Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005a). Early life stress and depression. *Current Psychiatry*, 4, 15-30.

Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005b). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Medicine*, 67, 26-28.

Gillman, P.K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interaction updated. *British Journal of Pharmacology*, 151, 737-748.

- Glas, G. (1994). A conceptual history of anxiety and depression. In J. A. den Boer, & J. M. Sisten (Eds.). *Handbook of Depression and Anxiety: A Biological Approach* (pp. 1-37). New York: Marcel Dekker Inc.
- Gold, P.W, Goodwin, F.K., & Chrousos G.P. (1988) .Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress II. *The New England Journal of Medicine*, 319, 348-53.
- Goldberg, D. (2006). The etiology of depression. *Psychological Medicine*, 36, 1341-1347.
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Reviews*, 1, 293-319.
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: The role of the serotonin in neural function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 182-191.
- Haskett, R.F. (1985). Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 142(8), 911-6.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonasal, R. et al., (2000). Pituitary-adrenal and autonomic response to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *The Journal of the American Medical Association*, 284, 592-597.
- Hettema, J. M. (2010). Genetics of depression. *Focus*, VIII (3), 316-322.
- Hindmarch, I. (2002). Beyond the monoamine hypothesis: Mechanisms, molecules and methods. *European Psychiatry*, 17(3), 294-9.
- Hitzemann, R. J., Hitzemann, B. A., Blatt, S., Meyerhoff, J. L., Tortella, F. C., Kenner J. R., Belenky G.L., & Holaday J.W. (1987). Repeated electroconvulsive shock: Effect on sodium dependency and regional distribution of opioid-binding sites. *Molecular Pharmacology*, 31(5), 562-566.
- Holaday, J. W., Hitzemann, R. J., Curell, J., Tortella, F.C., & Belenky, G. L. (1982). Repeated electroconvulsive shock or chronic morphine treatment increases the number of 3H-D-Ala², D-Leu⁵-enkephalin binding sites in rat brain membranes. *Life Sciences*, 31, 2359-2362.

Holaday, J. W., Tortella, F. C., Meyerhoff, J. L., Belenky, G. L., & Hitzemann, R. J. (1986). Electroconvulsive shock activates endogenous opioid systems: Behavioral and biochemical correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467, 249-255.

Holsboer, F. (1995). Neuroendocrinology of mood disorders. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.) *In Psychopharmacology: The Fourth Generation in Progress* (pp. 957-69). New York: Raven.

Ilgel, M. A., & Hutchison, K. E. (2005). A history in major depressive disorder and the response to stress. *Journal of Affective Disorders*, 86, 143-150.

Jacobs, B. L., Praag, H. & Gage, F. H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Molecular Psychiatry*, 5, 262-69.

Jacobson, L., & Sapolsky, R. M. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Review*, 12, 118-34.

Jackson, S. W. (2008). A history of melancholia and depression. In E. R. Wallace & J. Gach (Eds.), *History of Psychiatry and Medical Psychology* (pp. 443-460). New York: Springer.

Kasper, S., Anghelescu, I. G., Szegedi, A., Dienel, A., & Cieser, M. (2006). Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial {ISRCTN77277298}. *BMC Medicine* 4, 14.

Kempermann, G., & Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons? – Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biological Psychiatry*, 54, 499-503.

Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice in an enriched environment. *Nature*, 386, 493-495.

Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 109-114.

Kendler, K. S., & Priscott, C. A. (1999). A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 56, 39-44.

Kennedy, S. H., Evans, K. R., Kruger, S., Mayberg, H. S., Meyer, J. H. et al. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 386, 899-905.

Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews*, 6, 463-475.

Kockler, M., & Heun, R. (2002). Gender differences of depressive symptoms in depressed and nondepressed elderly persons. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 65-72.

Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2009). Πως επηρεάζουν τα φάρμακα και οι ορμόνες τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά? Στο Βλάχος Φ., Καστελλάκης Α., Μητσάκου Α., Παναγής Γ., Τατά Δ., & Τριάρχου Α. (Επιμ. Έκδοσης), *Εγκέφαλος και Συμπεριφορά* (σελ. 281-282). Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

Krantz, D. S., & McCeney, M. K. (2002). Effects of psychological and social factor on organic disease: A critical assessment of research on coronary heart disease. *Annual Review of Psychology*, 53, 341-369.

Kring, A. M., Davidson, G. C., Neale, J. M., & Johnson, S.L. (2010). Διαταραχές της διάθεσης (Θ. Καραμπά, Μτφρ.) Στο Ε. Αυδή & Π. Ρούσση (Επιμ. Έκδοσης), *Ψυχοπαθολογία* (σελ. 351-411). Αθήνα: Εκδόσεις Gutenberg.

Kunz, D., & Herrmann, W. M. (2000). Sleep-wake cycle, sleep-related disturbances, and sleep disorders: A chronobiological approach. *Comprehensive Psychiatry*, 41(2), 104-115.

Lesch, K. P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 29(3), 174-84.

- Lieberman, J. A. (2003). History of the use of antidepressants in primary care. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*, 5(7), 6-10.
- Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current Psychiatry Report*, 12(6), 539-546.
- McEwen, B. (1994). Introduction: Stress and the nervous system. *Seminars in Neuroscience*, 6, 195-196.
- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Chui, D. H. & Tabira, T. (2001). Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 443-459.
- Modell, S., Yassouridis, A., Huber, J., & Holsboer, F. (1997). Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*, 65, 216-222.
- Mufson, L., Weissman, M. M., Moreau, D., & Garfinkel, R. (1999). Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 56, 573-579.
- Murphy, D. L., Aulakh, C. S, Garric, N. A., & Sunderland, T. (1987). Monoamine oxidase inhibitors as antidepressants: Implications for the mechanism of action and the psychobiology of the affective disorders. In H. Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (pp. 545-552). New York: Raven Press.
- Nestler, J.E., & Krishnan, V. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A.J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 13-25.
- Nemeroff, C. B. (2004). Neurobiological consequences of childhood trauma. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(1), 18-28.
- Northoff, G. (2013). Gene, brains and environment-genetic neuroimaging of depression. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 133-142.

Pariante, C.M., & Lightman, S.L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neuroscience*, 31(9), 464-468.

Pariante, C. M., Nemeroff, C. B., & Miller, A.H. (1995). Glucocorticoid receptors in depression. *Israel Journal of Medical Sciences*, 31, 705-712.

Pariante, S. M., Chantiluke, K., Halari, R., Simic, M., Papadopoulos A. Giampietro, V. et al. (2012). Fronto-striato-cerebellar dysregulation in adolescents with depression during motivated attention. *Biological Psychiatry*, 71, 59-67.

Petty, F., Kramer, G., Wilson, L., & Jordan, S. (1993). In vivo serotonin release and learned helplessness. *Psychiatry Research*, 52, 285-293.

Pinel, J. P. J. (2011). Στρες και υγεία (Κρομμύδας, Γ. Μτφρ.). Στο Καστελλάκης, Α. Α. (Επιμ. Έκδοσης), *Βιοψυχολογία* (σελ. 502-509). Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην.

Prudic, G., Fitzsimons, L., Nobler, M. S., & Sackeim, H. A. (1999). Naloxone in the prevention of the adverse cognitive effects of ECT: A within-subject, placebo control study. *Neuropsychopharmacology*, 21(2), 285–293.

Rakel, R. E. (1999). Depression. *Journal of Primary Care*, 26, 211-24.

Reimann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression- results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*, 57, 67-103.

Rohleder, N., Schomer, N. C., Hellhammer, D. H., Engel, R., & Kirschbaum, C. (2001). Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*, 63, 966-972.

Rosenthal, N. E., Sack, D. A., James, S. P., Parry, P. L., Mendelson, W. B., Tamarkin, L. et al. (1985). Seasonal affective disorder and phototherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453, 260-269.

Rosenzweig, M. R., Breedlove, S. M. & Watson, N. V. (2011). Ψυχοπαθολογία: Η βιολογική βάση των διαταραχών συμπεριφοράς. Στο Γ. Ανωγειανάκης, Α.Α. Αντωνίου, Ν. Καλφάκης, Δ. Κανδύλης, Γ. Παναγής, Δ. Πετσανάς, Σ.Π. Σίμος (Επιμ. Έκδοσης στα ελληνικά). *Βιολογική Ψυχολογία*, (σελ. 656-657). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισσιανού.

- Roy, A. (1992). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression. *Biological Psychiatry*, 32, 812-816.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2007). Διαταραχές της διάθεσης. Στο Ζερβής Χ. (Επιμ. Έκδοσης), *Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχιατρικής* (σελ. 193-227). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S. et al. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301, 805-809.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. G., & McEwen, B.S. (1984). Stress downregulates corticosterone receptors in site-specific manner in the brain. *Endocrinology*, 114, 287-292.
- Scherschlicht, R., Polc, P., Schneeberger, J., Steiner, M., & Haefely, W. (1982). Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMs) in cats in typical and atypical antidepressants. In E. Costa & C. Racagni (Eds.), *Typical and Atypical Antidepressants: Molecular Mechanisms* (pp. 359-364). New York: Raven Press.
- Shelton, R. C. (2007). The molecular neurobiology of depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(1), 1-11.
- Shelton, R. C., Matrisciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panccione, I., et al. (2008). Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 247-254.
- Sheldon, C., Janicki-Drevets, D., & Miller, G.E. (2007). Psychological stress and disease. *The Journal of the American Medical Association*, 298(14), 1685-1687.
- Sheline, Y. I. (2000). 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*, 48, 791-800.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Price, J. L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *NeuroReport*, 9, 2023-28.

Shih, R. A., Belmonte, P. L., & Zandi, P. P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry*, *16*(4), 260-283.

Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., et al. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, *54*, 70-75.

Siegel, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V. A., & Carter C.S. (2002). Event related fMRI assessment of sustained amygdale activity in response to emotional information depressed individuals. *Biological Psychiatry*, *51*, 693-707.

Shirayama, Y., Chen, A. C. H., Nakagawa, S., Russel, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience*, *22*(8), 3251-3261.

Sinacola, R. S., & Strickland, T. P. (2008). Θεραπεία της μονοπολικής κατάθλιψης. Στο Α. Μεσσήνης & Γ. Παναγής (Επιμ. Έκδοσης), *Βασική Ψυχοφαρμακολογία* (σελ. 51-64). Πάτρα: Εκδόσεις Gotsis.

Sitsen, J. M., & Montgomery, S. A. (1994). The pharmacological treatment of depression and its problems. . In J. A. den Boer, & J. M. Sisten (Eds.). *Handbook of Depression and Anxiety: A Biological Approach* (pp. 349-375). New York: Marcel Dekker Inc.

Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (2000). The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (pp. 765-779). Cambridge: MIT Press.

Suckling, G. (2011). Imaging evidence for depression: Is there biology in the bibliography? *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *5*(1), 5-7.

Sutherland, J. E., Sutherland, S. J., & Hoehns, J. D. (2003). Achieving the best outcome in treatment of depression. *Journal of Family Practice*, *52*(2), 118-126.

Thase, M., Jindal, R., & Howland, R. (2002). Biological aspects of depression. In C., Hammen (Ed.), *Handbook of depression* (pp.293-319).New York: Guilford Press.

Townsend, G.D., Eberhart, N. K., Bookheimer, S.Y., Einsenberger, N.I., Foland-Ross, L.C., Cook, I.A., et al. (2010). fMRI activation in the amygdala and the orbitofrontal cortex in unmedicated subjects with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *183*, 209-217.

Vogel, G. W., Vogel, F., McAbee, R. S., & Thurmond, A. J. (1980). Improvement of depression by REM sleep deprivation: New findings and a theory. *Archives of General Psychiatry*, *37*(3), 247-253.

Wehr, T. A., Sack, D. A., Duncan, W. C., Mendelson, W. B., Rosenthal, N. E., Gillin J.C., & Goodwin F.K. (1985). Sleep and circadian rhythms in affective patients isolated from external time cues. *Psychiatry Research*, *15*, 327-339.

Westenberg, H. G. M., & den Boer, J. A. (1996). The neuropharmacology of anxiety: a review on the role of serotonin. In J. A. den Boer, & J. M. Sisten (Eds.). *Handbook of Depression and Anxiety: A Biological Approach* (pp. 405-433). New York: Marcel Dekker Inc.

Whalem, P. J., Shin, L. M., Somerville, L. H., McLean, A. A., & Kim, H. (2002). Functional neuroimaging studies of the amygdale in depression. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *7*(4), 234-242.

Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: Safety and future. *NeuroToxicology*, *25*, 215-221.

Young, A. S., Klap, R., Sherbourne, C.D., & Wells, K. B. (2001). The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 55-61.