

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΘΕΜΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

**ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ**

**Επιβλέπων καθηγητής: ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ**

**ΓΙΑΝΝΗΣ Ν. ΛΕΒΟΓΙΑΝΝΗΣ**

**A.M. 856**

**Ακαδημαϊκό έτος 2010-2011**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Για την παρούσα βιβλιογραφική εργασία μελετήθηκε ελληνική βιβλιογραφία, κυρίως πανεπιστημιακά συγγράμματα, φυσιολογίας, νευροανατομίας, βιολογικής ψυχολογίας, ψυχολογίας και πανεπιστημιακές σημειώσεις από το Τμήμα Ψυχολογίας της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης. Μελετήθηκε, επίσης, πληθώρα επιστημονικών άρθρων ανασκόπησης (reviews) δημοσιευμένα σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά στις διαδικτυακές τους βάσεις δεδομένων, αλλά και πρωτογενείς έρευνες και μελέτες δημοσιευμένες σε αυτά, χάριν της συνδρομής που διατηρεί σε αυτά το ελληνικό πανεπιστήμιο. Επίσης, αξιοποιήθηκαν στοιχεία από τον εγχώριο και διεθνή έντυπο και ηλεκτρονικό τύπο, καθώς και από επίσημες ιστοσελίδες οργανισμών (όπως του W.H.O.), που αφορούν πρόσφατες στατιστικές έρευνες και προσεγγίσεις του ζητήματος της καταθλιπτικής διαταραχής εν γένει. Για την μετάφραση ειδικών και γενικότερων όρων χρησιμοποιήθηκε το «Αγγλοελληνικόν Λεξικόν των Ιατρικών Όρων» του Γεωργίου Ι. Μιχαηλίδη (εκδόσεις Ηλία Κωνσταντάρου, 4<sup>η</sup> έκδοση, 1992), το «Oxford Advanced Learner's Compass» στην ψηφιακή του μορφή, η εφαρμογή «Google Translate», καθώς και τα ευρετήρια όρων στα συγγράμματα που συμπεριλαμβάνονται στη βιβλιογραφία της εργασίας.

Επιθυμώ να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου προς τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Αντρέα Καστελλάκη για την επιστημονική καθοδήγηση, την αμέριστη συνεργασία και συμπαράσταση που μου πρόσφερε, τους γονείς μου για τις συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις της εργασίας και για την υπομονή τους, καθώς και σε συναδέλφους ψυχολόγους και ιατρούς για την προσκόμιση επιστημονικών άρθρων, βιβλίων και στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία.

Οκτώβριος 2011

Γιάννης Ν. Λεβογιάννης

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	σ. 5
<b>A. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ</b> .....	σ. 6
<b>B. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ</b> .....	σ. 7
1 Στατιστικά στοιχεία – επιδημιολογία.....	σ. 11
2 Αίτια.....	σ. 13
3 Θεραπείες.....	σ. 16
3.1 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία.....	σ. 17
3.2 Ψυχοθεραπεία.....	σ. 20
3.3 Γνωστική Ψυχοθεραπεία.....	σ.20
3.4 Φωτοθεραπεία.....	σ. 22
3.5 Αλλαγές των προτύπων του ύπνου.....	σ. 23
<b>Γ. ΝΕΥΡΟΧΗΜΕΙΑ</b> .....	σ. 25
1. Μονοαμινική υπόθεση.....	σ. 25
2. Γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA.....	σ. 27
3. Πολυπεπτίδιο BDNF.....	σ. 29
4. Ο παράγων CREB και το μεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής της ντοπαμίνης.....	σ. 30
5. Ο ρόλος των ορμονών.....	σ. 32
6. Επιφυλάξεις και κριτική στη θεωρία της χημικής ισορροπίας.....	σ. 33
<b>Δ. ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ</b> .....	σ. 34
1. Προμετωπιαίος φλοιός.....	σ. 35
2. Ιππόκαμπος.....	σ. 37
3. Αμυγδαλή.....	σ. 39

- 4. Κροταφικός λοβός.....σ. 41
- 5. Θάλαμος.....σ.43

**E. ΝΕΥΡΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.....σ .44**

- 1. Τρικυκλικά.....σ. 45
- 2. Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης.....σ. 46
- 3. Αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς.....σ. 47

**ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....σ. 50**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- A. Ξένη βιβλιογραφία.....σ. 52
- B. Ελληνική βιβλιογραφία .....σ. 57

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

*[...] Στέκομαι τώρα στην καμπή την ύστατη του δρόμου,*

*Απ' όπου πλέον φαίνεται το τέλος της πορείας.*

*Όλη η ζωή είναι πίσω μου κι ο θάνατος εμπρός μου.*

*[...] Όλα μου είναι πλέον βάρη!*

*Αν έρθει ο Χάρος θά 'χει τώρα*

*Μόνο να δώσει, όχι να πάρει.*

(Κώστας Ουράνης)

Η αντιμετώπιση του θανάτου από τους ανθρώπους ως λύση, δεν είναι κάτι το ασυνήθιστο. Έχουμε στην κουλτούρα μας την έννοια του θανάτου “λυτρωτή” και την έννοια του θανάτου ως “τέλος”, είτε ως χριστιανικο-θρησκευτική ιδέα, είτε ως φιλοσοφική. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα δεχόμασταν πως το μόνο αρνητικό του θανάτου είναι η απουσία της ζωής μας μέσα σ’ αυτόν. Μένει, λοιπόν, να προσδιορίσουμε τη ζωή μας ως αρνητική, υπό το βάρος κατακλυσμού αρνητικών συναισθημάτων, για να θεωρήσουμε τον θάνατο καλύτερο απ’ αυτή; Καθώς η «*ύπαρξη βιολογικών παραγόντων δεν αναιρεί τη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων*» (Kalat, 1995/1998), έχει σημασία και ενδιαφέρον να διερευνάται η πολυπαραγοντική και πολυεπίπεδη παρουσία της κατάθλιψης στον άνθρωπο.

Έχει ενδιαφέρον να εξετάσει κανείς τόσο τις διαδικασίες της σκέψης, όσο και τις νευροχημικές και νευροανατομικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο του καταθλιπτικού ανθρώπου με αποτέλεσμα το άτομο να αποσύρεται, να απομονώνεται, να χάνει το ενδιαφέρον του και αρκετές φορές να αποφασίζει να

δώσει τέλος στη ζωή του. Οι νευροανατομικές διαφοροποιήσεις και οι νευροχημικές διεργασίες προκαλούν την καταθλιπτική έκφραση στη συμπεριφορά ή η καταθλιπτική συμπεριφορά μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικές καταθλιπτικές διαδικασίες; Είναι κληρονομική νόσος η κατάθλιψη; Ποιοι είναι οι παράγοντες που την επηρεάζουν ή την προκαλούν; Όλο και περισσότερο ανακαλύπτουμε σχετικά με την κατάθλιψη. Μέσα από αυτή την ερευνητική και εκπαιδευτική διαδικασία καταδεικνύεται η πολυπλοκότητα και η πολυπαραγοντικότητα της νόσου, ενώ παράλληλα αναπτύσσονται και βελτιώνονται μέθοδοι για τη θεραπεία της.

Από τις πρώτες αναφορές στη στενή σχέση ψυχής και σώματος βρίσκουμε στον Ιπποκράτη και στη θεωρία του περί των χυμών του σώματος (αίμα, φλέγμα, κίτρινη χολή, μαύρη χολή) (Παπαδάτου & Αναγνωστόπουλος, 2009). Η μαύρη χολή αφορούσε την μελαγχολική-καταθλιπτική διάσταση του ανθρώπου. Η αναλογία των χυμών του σώματος, κατά τον Ιπποκράτη προσδιόριζε τον χαρακτήρα του ατόμου (Χαρτοκόλλης, 1991). Παλαιότερα στην Κίνα πίστευαν πως οι αρρώστιες οφείλονται μεταξύ άλλων, σε συναισθηματικές διαταραχές και σε δυσαρμονία των σχέσεων μεταξύ οικογένειας-κοινότητας (Παπαδάτου & Αναγνωστόπουλος, 2009).

Σήμερα η κατάθλιψη κατατάσσεται σε μια τέτοια παρόμοια ευρύτερη κατηγορία διαταραχών, τις διαταραχές της διάθεσης.

## **A. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Πρόκειται για μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της συναισθηματικής διάθεσης (Μάνος, 1997). Κατά τον ίδιο συγγραφέα, το συναίσθημα αποτελεί την εξωτερική έκφραση της διάθεσης και έτσι διακρίνεται από αυτή. Η αντίληψή μας για την ανταμοιβή και την τιμωρία «περνάει» μέσα από το συναίσθημα. Τα συναισθήματα δηλαδή, λειτουργούν σαν ανταμοιβές που επιδιώκουμε ή σαν τιμωρίες που αποφεύγουμε (Barondes, 1997).

Η διάθεση, όμως, δεν αντικατοπτρίζεται πάντοτε ομοίως στην εξωτερική της έκφραση. Η κατάθλιψη, παραδείγματος χάριν, μπορεί να μην εκφράζεται εξωτερικά με

καταθλιπτικό τρόπο. «Η έννοια της διάθεσης σημαίνει τη δεσπόζουσα συγκινησιακή κατάσταση ενός ατόμου κατά τη διάρκεια σχετικά μακρού χρονικού διαστήματος (εβδομάδων ή μηνών), ενώ η έννοια του συναισθήματος σημαίνει εκπεφρασμένη - λεκτικά και εξωλεκτικά – συγκινησιακή κατάσταση του ατόμου κατά τη διάρκεια της ψυχιατρικής εξέτασής του» (Ουλής, 1996). Έτσι, κατά το DSM-III-R και DSM-IV οι Συναισθηματικές Διαταραχές αναφέρονται ως Διαταραχές της Διάθεσης (Μάνος, 1997).

Τα συναισθήματα τα θεωρούμε χρήσιμα και απαραίτητα, εφόσον βιώνονται με μέτρο. Όταν βιώνονται με υπερβολική ένταση ενδέχεται να είναι περιττά, επιζήμια ή και καταστροφικά (Barondes, 1997). Υπάρχει λοιπόν, ένα ζήτημα σχετικά με το όριο της έντασης των συναισθημάτων, που θα διαχωρίσει το «φυσιολογικό» από τη διαταραχή, τη «φυσιολογική» διάθεση από την «παθολογική». Εν ολίγοις, θα λέγαμε, ότι όσο εντονότερη και παρατεταμένη είναι π.χ. η καταθλιπτική διάθεση, όσο πιο πολλά και έντονα είναι τα συμπεριφορικά και φυσιολογικά συμπτώματα, τόσο περισσότερο μιλάμε για μια παθολογική κατάσταση (Μάνος, 1997).

Οι Διαταραχές της Διάθεσης κατά το DSM-IV, είναι οι εξής: οι Καταθλιπτικές Διαταραχές, οι Διπολικές Διαταραχές, η Διαταραχή της Διάθεσης Οφειλόμενη σε Γενική Ιατρική Κατάσταση, η Διαταραχή της Διάθεσης Προκαλούμενη από Ουσίες και η Διαταραχή της Διάθεσης Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς. Οι Καταθλιπτικές Διαταραχές διαιρούνται στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, τη Δυσθυμική Διαταραχή και την Καταθλιπτική Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς (Μάνος, 1997).

## **B. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ**

Ο Ιπποκράτης μίλησε για την μανία και την μελαγχολία. Με τον όρο μελαγχολία (μαύρη χολή) μάλλον εννοούσε τις χρόνιες ψυχικές διαταραχές γενικότερα και όχι αυτό που σήμερα ονομάζουμε κατάθλιψη (Χριστοδούλου, 1998). Ο Ιπποκράτης πίστευε ότι η μελαγχολία είχε ως αιτία την επίδραση της μαύρης

χολής στον εγκέφαλο (Χαρτοκόλλης, 1991). Ο Γερμανός ψυχίατρος Emil Kraepelin στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα διαχώρισε τη μανιοκαταθλιπτική ψύχωση από τη σχιζοφρένεια, που τότε ήταν γνωστή σαν πρώιμη άνοια (dementia praecox) (Χριστοδούλου, 1998).

Η κατάθλιψη είναι λοιπόν μια διαταραχή της διάθεσης με ιδιαίτερα έντονα κι επίπονα συμπτώματα. Μερικά από τα συμπτώματα και τα σημεία της κατάθλιψης είναι η καταθλιπτική διάθεση, η αδυναμία βιώματος χαράς-ευχαρίστησης (ανηδονία), το άγχος, η απώλεια του ενδιαφέροντος, η ανημπόρια, η έλλειψη ελπίδας, οι σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας (Μάνος, 1997). Η κατάθλιψη συνοδεύεται από διαταραχή του ύπνου, διαταραχή της όρεξης, κόπωση, εξάντληση, ελάττωση της σεξουαλικής διάθεσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση, ψυχοκινητική διέγερση και διάφορα σωματικά ενοχλήματα (π.χ. πονοκέφαλοι). Η κατάθλιψη, επίσης, χαρακτηρίζεται από σκέψεις ενοχής και αναξιότητας, χαμηλή αυτοεκτίμηση και δυσκολία στη συγκέντρωση. Βασικό χαρακτηριστικό της κατάθλιψης είναι το συναίσθημα της λύπης. Αλλά χαρακτηριστικά της επίσης, είναι όλα τα αρνητικά συναισθήματα που μπορεί να βιώσει κάποιος: τύψεις, άγχος, ενοχές, θυμός, μίσος, ανία, κούραση, απελπισία, θλίψη περισσότερο παρά λύπη, φόβος και συναισθήματα που δηλώνουν απαισιοδοξία και ψυχικό πόνο (Χαρτοκόλλης, 1991). Στην κατάθλιψη μπορεί να σημειώνονται ακόμα και ψυχωτικά συμπτώματα όπως ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες κ.α. (Μάνος, 1997). Μπορούμε να χαρακτηρίσουμε τα συναισθήματα του καταθλιπτικού ασθενούς ως συναισθήματα δυσφορίας που προκαλούνται ή και συνοδεύονται *«από έναν αριθμό αρνητικών συμπτωμάτων, που έχουν να κάνουν με τις πνευματικές ή σωματικές λειτουργίες και την ενεργητικότητα του ατόμου»* (Χαρτοκόλλης, 1991).

Αναλυτικότερα, ο καταθλιπτικός ασθενής νιώθει απελπισία, λύπη. Το ψυχικό άλγος που βιώνει, η θλίψη και η ανησυχία για την κατάσταση στην οποία θεωρεί πως έχει περιέλθει, αντικατοπτρίζονται στη γενική του συμπεριφορά, στις εκφράσεις του προσώπου, στα συχνά δάκρυα, στους αναστεναγμούς κτλ (Ουλής, 1996). Η καταθλιπτική διάθεση κυριαρχεί στη ζωή του και μπορεί να περιγράφεται ως *«δεν με νοιάζει πια»* (Μάνος, 1997). Το άτομο σταματάει να ενδιαφέρεται για



δραστηριότητες που στο παρελθόν του προκαλούσαν ευχαρίστηση. Τέτοιες δραστηριότητες όπως το φαγητό, το σεξ κ.α. έχουν απολέσει την ευχαρίστηση που συνήθως τις συνόδευε. Σημειώνεται και το συναίσθημα έλλειψης συναισθημάτων. Πρόκειται για υποκειμενική αδυναμία βίωσης θετικών αλλά και αρνητικών συναισθημάτων (Ουλής, 1996). Επίσης, το άγχος είναι συχνά παρόν στους καταθλιπτικούς ασθενείς. Μάλιστα η ευερεθιστότητα και οι προσβολές πανικού με τα συνοδά συμπτώματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ταχυκαρδία κτλ) κάνουν τη διάκριση της Αγχώδους Διαταραχής από την Διαταραχή της Διάθεσης δυσκολότερη (Μάνος, 1997). Στους καταθλιπτικούς ασθενείς παρατηρείται συναισθηματική δυσκαμψία – ακαμψία. Τα συναισθήματα του ασθενούς δεν μεταβάλλονται, παρά το ότι οι συνθήκες που τα προκάλεσαν δεν συνεχίζουν να υφίστανται (Ουλής, 1996). «Δεν πρόκειται για αντιδράσεις που έρχονται και φεύγουν με το ερέθισμα» (Χαρτοκόλλης, 1991).

Οι περισσότεροι καταθλιπτικοί έχουν κάποια διαταραχή στον ύπνο, συνήθως αϋπνία και μερικές φορές υπερυπνία. Συχνά παρουσιάζουν ανορεξία και λιγότερο αύξηση της όρεξης. Συχνά παρατηρείται αίσθημα κόπωσης. Επίσης, παρατηρείται μείωση της libido (Μάνος, 1997).

Η σκέψη, ο λόγος και η κίνηση του καταθλιπτικού ασθενή επιβραδύνονται. Η ψυχοκινητική επιβράδυνση συνίσταται σε «γενικευμένη ελάττωση της κινητικότητας του ατόμου, τόσο της αυθόρμητης (μυμική, χειρονομίες) όσο και της εμπρόθετης ή εθελούσιας» (Ουλής, 1996). Κατά τον Ουλή η ψυχοκινητική επιβράδυνση σημειώνεται με τη μονοτονία της φωνής, την μειωμένη ταχύτητα της ομιλίας, την απουσία εκφράσεων του προσώπου, τη βραδύτητα, το σύρσιμο των ποδιών κατά το περπάτημα κ.α. Ιδιαίτερα ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν εκνευρισμό, ένταση και διέγερση, αντί για επιβράδυνση. Παρατηρείται επίσης, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα και στις γυναίκες πολύ συχνά αμηνόρροια (Χαρτοκόλλης, 1991). Το άτομο νιώθει να μην έχει τη διάθεση για συνηθισμένες ασχολίες, όπως και την ικανότητα για εργασία, αθλητικές και κοινωνικές δραστηριότητες.

Η απελπισία και η ανημπόρια είναι χαρακτηριστικά στην κατάθλιψη. Το άτομο δεν νιώθει ικανό να καλύψει τις βασικές του υποχρεώσεις, ακόμα και την

προσωπική σωματική υγιεινή. Φέρει έντονα τα αισθήματα της αναξιότητας και της ανεπάρκειας και έχει αρνητική εκτίμηση της προσωπικής του αξίας. Η μεμψιμοιρία και το συναίσθημα ανεπάρκειας είναι παρόντα στις καταθλιπτικές διαταραχές. Το άτομο χάνει την εμπιστοσύνη του στον εαυτό του και αυτο-υποτιμά τις ικανότητες και δεξιότητές του (Ουλής, 1996). Η αυτοεκτίμηση είναι πολύ χαμηλή και έχει χαθεί η ικανότητα της αντικειμενικής αποτίμησης της απόδοσης κατά τις δραστηριότητες της καθημερινότητας, αλλά και αναδρομικά στο παρελθόν τα αισθήματα ενοχής και αναξιότητας είναι πολύ έντονα και το άτομο κατηγορεί τον εαυτό του σε υπερβολικό βαθμό. Θεωρεί ότι προέβη συνειδητά και εκ προθέσεως σε σκέψεις και σε πράξεις που είναι αντίθετες με τις ηθικές του αρχές ή τους ισχύοντες κανόνες (Ουλής, 1996).

Όλες αυτές οι διαδικασίες, που λαμβάνουν χώρα στη σκέψη του καταθλιπτικού ασθενή, τον κάνουν να μην είναι καλός παρατηρητής της περιβάλλουσας πραγματικότητας. Αυτό το αντιλαμβάνεται σαν «έκπτωση της μνήμης» ή δυσκολία συγκέντρωσης (Μάνος, 1997). *«Η συγκινησιακή κατάσταση του ατόμου έχει μεγάλη επίπτωση σε γνωστικές διαδικασίες όπως η μνήμη και η κρίση»* (Καφέτσιος & Βασιλάκου, 2011).

Πρόκειται δηλαδή, για μια σοβαρότατη νόσο, που χαρακτηρίζεται από διάφορα συμπεριφορικά, συναισθηματικά, σωματικά συμπτώματα. Διαταράσσει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος, της σκέψης και της αντίληψης. Η κατάθλιψη πολλές φορές συνοδεύει μια γενικότερη ιατρική κατάσταση (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, υποθυρεοειδισμός) (Μάνος, 1997).

Στην παιδική ηλικία η κατάθλιψη εκδηλώνεται με διαταραχές στην πρόσληψη τροφής, τον ύπνο ή υπερδραστηριότητα. Ακολουθώντας κάποια απώλεια πραγματική ή συμβολική, εκδηλώνεται και με ενοχή, δυσθυμία και μείωση της αυτοεκτίμησης (Παπαμανωλάκη, 1988). Κατά την ίδια συγγραφέα, τα συμπτώματα που παρατηρούνται διαφέρουν αρκετά από εκείνα της κατάθλιψης των ενηλίκων. Το καταθλιπτικό σύνδρομο το συναντάμε σε παιδιά που πάσχουν από χρόνιες σοβαρές παθήσεις όπως καρκίνο, νεφρωτικό σύνδρομο, σοβαρή αναπηρία κ.α. Στην εφηβεία η κατάθλιψη παρουσιάζεται σαν ένα σύνδρομο ξαφνικό, ενώ δεν έχει

κύριο χαρακτηριστικό την δυσφορική διάθεση, ούτε υπάρχει προηγούμενη παθολογία (πρωτογενής κατάθλιψη), σαν μια χρόνια μορφή δυσφορίας μετά από μια σοβαρή αναστάτωση στη ζωή του εφήβου, μια απώλεια ή μια τραυματική εμπειρία. Συνήθως συνδέεται με άλλες διαταραχές, όπως την ανορεξία και την κατάχρηση ουσιών κ.α. (δευτερογενής κατάθλιψη) (Παπαμανωλάκη, 1988). Στους καταθλιπτικούς έφηβους συχνά εμφανίζεται αρνητική-αντικοινωνική συμπεριφορά, τάσεις φυγής από το σπίτι, ανησυχία, εκνευρισμός, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, απομάκρυνση από κοινωνικές δραστηριότητες, απομόνωση και προβλήματα στο σχολείο (Μάνος, 1997).

Με λίγα λόγια η κατάθλιψη έχει έντονη και διαφορετική παρουσία στις διάφορες εκφάνσεις της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Εμπλέκεται στην ανάπτυξη φαινομενικά γενικότερων, αλλά και σχετικότερων δυσλειτουργιών και διαταραχών του ανθρώπινου ψυχοσωματικού οργανισμού.

## 1. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή έχει ως μέση ηλικία εμφάνισης το τέλος της 2ης δεκαετίας της ζωής (Kalat, 1995/1998). Είναι συχνότερη σε έφηβες και ενήλικες γυναίκες από ό,τι σε έφηβους και ενήλικους άνδρες (Μάνος, 1997). Μεγαλύτερο μέρος του γυναικείου παρά του αντρικού πληθυσμού στην Ελλάδα, 18-64 ετών, πάσχει περιστασιακά από έναν αριθμό καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Χριστοδούλου, 1998). Η μείζων κατάθλιψη επηρεάζει τουλάχιστον ένα άτομο στα είκοσι, δύο φορές περισσότερο τις γυναίκες απ' ό,τι τους άντρες (Barondes, 1993). Στην Ευρώπη η ετήσια επικράτηση της κατάθλιψης υπολογίζεται σε περίπου 5%, ενώ κατά της διάρκεια της ζωής στην Ιαπωνία υπολογίζεται στο 3%, στις Η.Π.Α. στο 16,9% και στις περισσότερες χώρες κυμαίνεται μεταξύ του 8% -12% (Esser et al., 2009). Περίπου το 17% του πληθυσμού θα αντιμετωπίσει κάποια στιγμή στη ζωή του τη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (Hashimoto, 2010). Όπως αναφέρει ο Kalat, κατά τους Kessler και συνεργάτες (1994), περίπου το 19% του συνολικού πληθυσμού των Η.Π.Α. υποφέρει σε κάποια περίοδο της ζωής του από σοβαρής μορφής κατάθλιψη (Kalat, 1995/1998). Σύμφωνα με την υπό δημοσίευση μελέτη της ερευνητικής ομάδας του καθηγητή Χανς-Ούλριχ Βίτκεν του Τεχνικού

Πανεπιστημίου της Δρέσδης, που διήρκησε τρία χρόνια εξετάζοντας στοιχεία από τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, την Ελβετία, την Ισλανδία και τη Νορβηγία, το 38,2% (165 εκατομμύρια) πάσχει από κάποια ψυχική διαταραχή σχεδόν κάθε χρόνο. «Τον υψηλότερο επιπολασμό εμφανίζουν οι αγχώδεις διαταραχές (14,0%), η αϋπνία (7,0%), η μείζονα κατάθλιψη (6,9%)» (www.in.gr, 2011).

Ανά πάσα στιγμή περί το 6% του ενήλικου πληθυσμού της γης πάσχει από μείζονα κατάθλιψη και σε όλη τη διάρκεια της ζωής του, ενώ το 30% του πληθυσμού μπορεί να βιώσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο κατάθλιψης (Kolb & Whishaw, 2009). Κατά τους Kolb & Whishaw, πολλοί άνθρωποι αναρρώνουν μέσα σε ένα χρόνο, όταν όμως δεν λάβει χώρα θεραπεία υπάρχει, εκτός των άλλων, υψηλή πιθανότητα αυτοκτονίας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η Κατάθλιψη είναι η πρώτη αιτία αναπηρίας (με τον ορισμό ετών με αναπηρία YLDs) και υπολογίζεται ότι το 2020 θα αποτελεί τη δεύτερη ασθένεια της κλίμακας DALY (το σύνολο των ετών δυνητικής ζωής που χάνονται λόγω πρόωρης θνησιμότητας και το σύνολο των παραγωγικών-δημιουργικών ετών που χάνονται εξαιτίας αναπηρίας) για όλες τις ηλικίες και τα δύο φύλλα (WHO). Περίπου ένας στους έντεκα ανθρώπους θα νοσήσει κάποια περίοδο της ζωής του από κατάθλιψη (Χριστοδούλου, 1998). Φαίνεται πως η κατάθλιψη επηρεάζει 121 εκατομμύρια ανθρώπων σε όλο τον κόσμο (WHO). Κατά τον WHO, η σπουδαιότητα και η κρισιμότητα της κατάθλιψης δε σχετίζεται μόνο με την όλο και εντονότερη παρουσία της στον πληθυσμό, αλλά και με τον ιδιαίτερο κίνδυνο αυτοκαταστροφής που προκύπτει από τη νόσο. Η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει στην αυτοκτονία και συνδέεται έτσι και με την απώλεια περίπου 850.000 ζώων ετησίως. Υπολογίζεται ότι σε παγκόσμιο επίπεδο έχουμε 10 με 20 εκατομμύρια απόπειρες αυτοκτονίας, ενώ στο 1 εκατομμύριο εκτιμώνται οι αυτοκτονίες (M. Kohli et al., 2010). Η αυτοκτονία σημειώνεται ως η δεύτερη αιτία θανάτου, μετά από τα ατυχήματα, για τις ηλικίες από 15 ως 24 ετών.

## 2. ΑΙΤΙΑ

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, που οφείλεται σε ενδογενείς και σε εξωγενείς παράγοντες.

Ψυχοκοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες έχουν μεγάλη ευθύνη για την ανάπτυξη της νόσου. Κατά την γνωσιακή-συμπεριφοριστική προσέγγιση, η στρεβλή αρνητική εικόνα του εαυτού σε συνδυασμό με την αρνητική θεώρηση του κόσμου και του μέλλοντος είναι το περιεχόμενο της σκέψης (Beck, 2004), που αποτελεί έναν από τους «δρόμους» για την κατάθλιψη. Η χαμηλή αυτοεκτίμηση, η έντονη αυτοκριτική, η ανασφάλεια, η διαταραγμένη σχέση μητέρας-παιδιού και πληθώρα ακόμα ψυχολογικών παραγόντων οδηγούν το άτομο σε μια ιδιαίτερη ευαισθησία ως προς την κατάθλιψη, που σε συνδυασμό, μετέπειτα, με επίπονα γεγονότα (π.χ. αποχωρισμός, απώλεια) κάνουν το άτομο να είναι ευάλωτο στη νόσο (Μάνος, 1997).

Φαίνεται ότι η Κατάθλιψη εμφανίζει αυξημένη παρουσία σε περιόδους κοινωνικών, πολιτικών και οικονομικών κρίσεων. Στοιχεία που προκύπτουν από έρευνες στην Ουγγαρία, δείχνουν αύξηση των αυτοκτονιών την περίοδο της οικονομικής κρίσης. Στην Ινδία παρατηρήθηκε μείωση του επιπέδου της ψυχικής υγείας του πληθυσμού. Αύξηση της κατάθλιψης σημειώθηκε επίσης στο Χόνγκ Κόνγκ, αλλά και στην Ουκρανία, όπου παρατηρήθηκε αύξηση των αυτοκτονιών εν μέσω οικονομικής κρίσης (Αναγνωστόπουλος, 2010). Κατά τον Αναγνωστόπουλο, η επιστημονική κοινότητα εν γένει συμφωνεί ότι η ανεργία είναι δυνατό να προκαλέσει διαταραχές όπως κατάθλιψη, άγχος, κατάχρηση ουσιών, αυτοκτονικό ιδεασμό, αυτοκτονία, αντικοινωνική συμπεριφορά (π.χ. επιθετικότητα, βία). Ποσοστό 25 με 50% των ανέργων παρουσιάζει ψυχοπαθολογικά συμπτώματα: καταθλίψεις, μελαγχολία, αυτομομφή, χαμηλή αυτοεκτίμηση, αγχώδεις διαταραχές, σωματοποίηση της οδύνης και του άγχους (Τσαλίκογλου, 2010). Ο Σ. Στυλιανίδης (2010) αναφέρει ότι «*οι επιπτώσεις της οικονομικής κρίσης αγγίζουν όλο το φάσμα των ψυχικών διαταραχών*». Κατά τη διάρκεια οικονομικών κρίσεων παρατηρείται συχνά η διακοπή της ψυχιατρικής θεραπείας και η αύξηση της κατανάλωσης αντικαταθλιπτικών. Σύμφωνα με τον ίδιο συγγραφέα, η αύξηση της κατάθλιψης έχει

άμεση σχέση με το φόβο απώλειας της εργασίας και την ανεργία. Ο αρχικός φόβος της απώλειας της εργασίας ή ο φόβος για την «αδυναμία» εύρεσης εργασίας, ακολουθείται συχνά από στρεβλά συμπεράσματα για τις δυνατότητες, τις ικανότητες και την κακή «διαχείριση» της ζωής από το άτομο. Οι ενοχές και οι σκέψεις αναξιότητας και απαισιοδοξίας σε περιόδους οικονομικών κρίσεων είναι σχετικά ευκολότερο να ευοδοθούν από τον άνθρωπο, ιδιαίτερα όταν βάλλεται από φραστικές επιθέσεις, από το κοινωνικό και οικογενειακό του περιβάλλον, για τις «λαθεμένες» επιλογές του και τις κατά κύριο λόγο «προσωπικές του ευθύνες» για την κατάσταση στην οποία αυτός έχει περιέλθει και πιθανό να έχει συμπαρασύρει ή να έχει επηρεάσει και άλλα μέλη της οικογένειάς του. Παρομοίως, τα καταθλιπτικά αυτά συναισθήματα πιθανό να εμπεδώνονται ευκολότερα και εντονότερα, όταν το άτομο κατακρίνεται για τις «σοβαρότατες ευθύνες» του από επίσημα πρόσωπα της κεντρικής πολιτικής και οικονομικής σκηνής. Κατά τον Γ. Κουλιεράκη (2010), οι Stuckler και συνεργάτες το 2009 παρατηρούν ότι 1% αύξηση της ανεργίας συνοδεύεται με αύξηση των αυτοκτονιών κατά 0,79%. Σύμφωνα με τον Διευθυντή της Ψυχιατρικής Κλινικής του Σισμανογλείου Νοσοκομείου, Κώστα Λώλη (2011), «έρευνα του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης μας λέει πως η αύξηση της ανεργίας κατά 4%, αυξάνει τις αυτοκτονίες κατά 6%», ενώ το 2010 η συχνότητα των αυτοκτονιών στην Ελλάδα ήταν 5,7/100.000, διπλάσια από το 2009.

Η κληρονομικότητα φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ιστορία της κατάθλιψης. Κατά την ολιγογονιδιακή θεωρία υπάρχει η πιθανότητα «μείζονος αυτόσωμου επικρατητικού γονιδίου με ατελή διεισδυτικότητα και εκφραστικότητα» (Χριστοδούλου, 1998). Σύμφωνα με την πολυγονιδιακή-πολυπαραγοντική θεωρία, γονίδια μαζί με περιβαλλοντικούς παράγοντες συνδράμουν για την παραγωγή ευαισθησίας για νόσηση (Χριστοδούλου, 1998). Η Myrna Weissman (2010), αναφέρει ότι «βλέπουμε την κατάθλιψη σε τρεις γενιές. Την βλέπαμε στους γονείς - ξεκινήσαμε από αυτούς - μετά ακολουθήσαμε τα παιδιά τους και τώρα την παρατηρούμε στα εγγόνια τους». Ο Winston Churchill έπασχε από μείζονα κατάθλιψη και φαίνεται ότι η νόσος συνοδεύει το γενεαλογικό του δέντρο πίσω στον 17<sup>ο</sup> αιώνα (Barondes, 1997). Οι συγγενείς πασχόντων από μείζονα κατάθλιψη

έχουν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες από τον υπόλοιπο πληθυσμό να αναπτύξουν μείζονα κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή (Barondes, 1997). Αν ο ένας δίδυμος έχει διαταραχή της διάθεσης, τότε ο άλλος, αν είναι μονοζυγωτικός, έχει τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να πάσχει και αυτός, απ' ό,τι αν είναι διζυγωτικός (Μάνος, 1997). Η στενή συγγένεια με πάσχοντα από κατάθλιψη αυξάνει τις πιθανότητες για την εμφάνιση της νόσου, αλλά καθιστά πιθανότερη και την χρήση εθιστικών ουσιών, καθώς και την εμφάνιση αγχωδών διαταραχών (Kalat, 1995/1998). Κατά τον Kalat διάφορα γονίδια, είναι πιθανό να σχετίζονται με την κατάθλιψη με διάφορους τρόπους και συγχρόνως να σχετίζονται και με άλλες ψυχικές διαταραχές. Όμως πολλά άτομα που έχουν αυτά τα γονίδια δεν εμφανίζουν τη νόσο και άτομα που εμφανίζουν τη νόσο δεν έχουν κάποια εμφανή γενετική προδιάθεση. Έτσι, η έρευνα για την ανακάλυψη των γονιδίων της κατάθλιψης καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη. Τελευταία ευρήματα από την έρευνα του Dr. Martin A. Kohli και συνεργατών (2011), από το Ινστιτούτο Ψυχιατρικής Max Planck στο Μόναχο, δείχνουν μια ιδιαίτερη σχέση του γονιδίου SLC6A15 με την κατάθλιψη. Το γονίδιο SLC6A15 κατά τον Dr. Kohli είναι πιθανό να αποτελεί τον παράγοντα κινδύνου ο οποίος σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες συμβάλλει στην ανάπτυξη της μείζονος κατάθλιψης

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 σε μελέτες σχετικά με τον ιό Βορνα, διαπιστώθηκε ότι, ενώ το 2% του πληθυσμού (σε τρεις ηπείρους) έφερε τον ιό, στους σοβαρά καταθλιπτικούς ασθενείς η παρουσία του ιού ανερχόταν στο 30% από αυτούς (Kalat, 1995/1998).

Από τις σύγχρονες φαρμακευτικές θεραπείες της κατάθλιψης προκύπτει η νευροχημική θεωρία της μονοαμινικής υπόθεσης. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση η κατάθλιψη οφείλεται σε μειωμένη νοραδρενεργική, ντοπαμινεργική ή σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση (Χατζάκης, 2008). Κατά τον Kalat (1995/1998) «η δυσλειτουργία των σεροτινεργικών και νοραδρενεργικών συνάψεων παίζει κάποιο ρόλο στην κατάθλιψη, αλλά δεν ξέρουμε αν αυτές οι δύο (πιθανώς και άλλες) συνάψεις δρουν μέσω κάποιου κοινού μηχανισμού». Η μονοαμινική υπόθεση δεν είναι αρκετή για να αιτιολογήσει τις καταθλιπτικές διαταραχές, καθώς δεν

διαπιστώνεται διαταραχή νευροδιαβίβασης σε όλους τους καταθλιπτικούς ασθενείς, ούτε «απαντούν οπωσδήποτε σε θεραπεία με αντικαταθλιπτικά» (Μάνος, 1997). Υπολογίζεται ότι περί το 20% των καταθλιπτικών ασθενών δεν απαντά στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά (Kolb & Whishaw, 2009). Δηλαδή, η αιτιολογία της κατάθλιψης μπορεί να είναι διαφορετική και να αφορά άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα ή και βλάβες σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως του εγκεφαλικού φλοιού.

Σύμφωνα με τον Μάνο (1997), τέσσερις είναι κυρίως οι περιοχές έρευνας των νευροβιολογικών μελετών των διαταραχών της διάθεσης: διαταραχές της νευροδιαβίβασης, διαταραχές της νευροφυσιολογικής λειτουργίας, διαταραχές της νευροενδοκρινικής λειτουργίας και η νευροαπεικόνιση της δομής και της λειτουργίας του εγκεφάλου.

Θα λέγαμε ότι η νόσος προκαλεί ή προάγει ορισμένες παρατεταμένες συμπεριφορές, αλλά και ότι μια σειρά παρατεταμένων συμπεριφορών μπορεί να προάγει ή και προκαλέσει τη νόσο. Η γενετική προδιάθεση, οι τραυματικές εμπειρίες στην παιδική ηλικία, το άγχος αλλά και η ερμηνεία των πραγμάτων από το άτομο, είναι ισότιμοι παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη της κατάθλιψης (Χατζάκης, 2008).

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Όποια κι αν είναι η σειρά των γεγονότων κάθε φορά, το σίγουρο είναι ότι πρόκειται για μια από τις σοβαρότερες νόσους, η οποία επιδέχεται πολλών μορφών θεραπείες. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας πιθανό να σχετίζεται με τα πρωτογενή και δευτερογενή αίτια της νόσου, από τον ενδογενή ή τον εξωγενή χαρακτήρα της. Οι κυριότερες θεραπείες για την κατάθλιψη είναι η φαρμακοθεραπεία (θα αναλυθεί εκτενέστερα στο κεφάλαιο της νευροφαρμακολογίας), η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, η ψυχοθεραπεία, η προσαρμογή-αλλαγή των προτύπων του ύπνου και κατά περιπτώσεις η φωτοθεραπεία.



### 3.1 ΗΛΕΚΤΡΟΣΠΑΣΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

*«Όταν ο κίνδυνος της αυτοκτονίας είναι άμεσος ή ύστερα από επανειλημμένες απόπειρες που χαρακτηρίζουν μια βαριά, παρατεταμένη κατάθλιψη, ενδείκνυται η χρήση της ηλεκτροσπασμοθεραπείας» (Χαρτοκόλλης, 1991).*

Στη δεκαετία του 1930, στα πλαίσια της αναζήτησης θεραπείας για την σχιζοφρένεια, ο Ιταλός γιατρός Ugo Cerletti προκαλούσε επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με τη χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος στην κεφαλή (Kalat, 1995/1998). Αργότερα ψυχίατροι εφάρμοσαν τη μέθοδο αυτή σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και είδαν σημαντικά αποτελέσματα σε αντίθεση με τους πάσχοντες από σχιζοφρένεια. Η υπερβολική και κακή της χρήση, ιδιαίτερα κατά τη δεκαετία του 1950, δυσφήμισε την ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Η ευρέως γνωστή μέθοδος του «ηλεκτροσόκ» παραπέμπει σε μια βίαιη εισαγωγή ρεύματος, σαν αυτή της ηλεκτροπληξίας, στον εγκέφαλο του ανθρώπου, του οποίου στη συνέχεια θα καταστραφούν τα εγκεφαλικά κύτταρα και μάλλον θα χαθεί παντελώς η μνήμη του και η λειτουργικότητά του. Κάπως έτσι συνήθως συμβαίνει στο σενάριο κάποιας μυθοπλασίας, που παρουσιάζει ένα εξουσιαστικό σύστημα ψυχικής υγείας (Μάνος, 1997). Παρότι η χρήση της ήταν ευρέως διαδεδομένη για τη θεραπεία της κατάθλιψης, δεν χρησιμοποιείται πλέον ως θεραπεία πρώτης επιλογής, κυρίως εξαιτίας της προκατάληψης και της αρνητικής κριτικής που έχει δεχτεί, κατά κύριο λόγο από μη ιατρικούς κύκλους (Χριστοδούλου, 1998).

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για την εφαρμογή της ηλεκτροσπασμοθεραπείας (electroconvulsive therapy, ECT), παρότι χρειάζεται προσοχή στην εφαρμογή της σε ασθενείς με *«πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε ορισμένες καρδιακές αρρυθμίες και σε ενδοκρανιακές βλάβες»*, καθότι είναι πιθανό να σημειωθεί *«παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού έργου και της ενδοκρανιακής πίεσης, καθώς και αυξημένη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών»* (Χριστοδούλου, 1998).

Στις μέρες μας, η εφαρμογή της ECT σε καταθλιπτικούς ασθενείς συνοδεύεται από χορήγηση μυοχαλαρωτικών ή αναισθητικών φαρμάκων για τη μείωση της

δυσφορίας και του πιθανού τραυματισμού, το χορηγούμενο ρεύμα είναι χαμηλότερης έντασης για τη μείωση των παρενεργειών και η συνήθης εφαρμογή της είναι μέρα παρά μέρα για περίπου δύο εβδομάδες (Kalat, 1995/1998). Η ECT διαρκεί για περίπου 8-10 συνεδρίες, τρεις-τέσσερις περίπου φορές εβδομαδιαίως, μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων (Μάνος, 1997).

Το 80% των σοβαρά καταθλιπτικών ασθενών ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ενώ μόνο το 64% στα τρικυκλικά και ακόμη μικρότερο ποσοστό ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στους αναστολείς της ΜΑΟ, καθιστώντας έτσι την ECT μια θεραπεία κατάλληλη για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακοθεραπεία, που έχουν έντονες τάσεις αυτοκτονίας, καθότι έχει αποτελέσματα σε μια εβδομάδα περίπου, ενώ τα αντικαταθλιπτικά έχουν αποτελέσματα σε δύο με τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της λήψης τους και τέλος η ηλεκτροσπασμοθεραπεία έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική σε καταθλιπτικούς ασθενείς με παραισθήσεις (Kalat, 1995/1998). Ασθενείς που βρίσκονται σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, που συνοδεύεται από έντονα φυτικά μελαγχολικά συμπτώματα, ανταποκρίνονται πολύ καλά στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία, με συχνότητα βελτίωσης 80-90% (Μάνος, 1997). Τα οφέλη της ECT δεν είναι μόνιμα και συχνά οι ασθενείς υποτροπιάζουν, ωστόσο επιπρόσθετες θεραπείες μπορούν να λειτουργήσουν αποτρεπτικά (Kalat, 1995/1998). Υπάρχουν, όμως, σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι η συνεχιζόμενη ηλεκτροσπασμοθεραπεία, σε συνδυασμό με μακροπρόθεσμη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, προλαμβάνει την υποτροπή σε χρόνιους καταθλιπτικούς ασθενείς που έχουν θετική ανταπόκριση στη σύντομη ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Gagne et al., 2000).

Η ανασκόπηση της θεραπείας 609 νοσηλευόμενων για κατάθλιψη από το 1959 έως το 1969 φέρνει στην επιφάνεια κάποιες ενδιαφέρουσες ενδείξεις σχετικά με τα συγκριτικά αποτελέσματα της ηλεκτροσπασμοθεραπείας και των αντικαταθλιπτικών. Στο τέλος της έβδομης εβδομάδας νοσηλείας, το 74% των ασθενών που θεραπεύονταν με ηλεκτροσπασμοθεραπεία πήραν εξιτήριο, ποσοστό σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα ασθενών στην οποία χορηγούνταν

αντικαταθλιπτικά, από την οποία εξιτήριο πήρε την 7<sup>η</sup> εβδομάδα το 54% των ασθενών (Avery & Winokur, 1977). Το ποσοστό επιτυχίας της ηλεκτροσπασμοθεραπείας αυξάνεται όταν αυτή εφαρμόζεται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, καθώς και στους καταθλιπτικούς ασθενείς με παραισθήσεις (Avery & Winokur, 1977). Μετά την ηλεκτροσπασμοθεραπεία, οι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία συντήρησης με αντικαταθλιπτικά (Μάνος, 1997).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ηλεκτροσπασμοθεραπείας σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία. Παρουσιάζεται μια άμεση συγχυτική κατάσταση, αναδρομική και προδρομική αμνησία, που συνήθως υποχωρεί εντός λίγων εβδομάδων (Χριστοδούλου, 1998). Με τη χρήση μονόπλευρου ηλεκτρικού ερεθισμού, στο δεξί ημισφαίριο, η οποία ελαχιστοποιεί τα προβλήματα μνήμης (Kalat, 1995/1998) και με την προστασία της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία καθίσταται μια ασφαλής θεραπευτική μέθοδος (Χριστοδούλου, 1998). Ο τοπικός διακοπτόμενος ηλεκτρικός ερεθισμός μπορεί να επάγει μίαν αντικαταθλιπτική επίδραση παρόμοια με αυτήν της ηλεκτροσπασμοθεραπείας, χωρίς τις γνωστικές βλάβες που προκαλούνται από την ECT (Gersner, 2010).

Δεν ξέρουμε ακόμα με ποιον ακριβώς τρόπο η ηλεκτροσπασμοθεραπεία βοηθά στη θεραπεία της κατάθλιψης, ωστόσο είναι πιθανό οι επιληπτικοί σπασμοί που προκαλεί και επιδρούν ποικιλοτρόπως στον εγκέφαλο, να μειώνουν «τον αριθμό των υποδοχέων νορεπινεφρίνης στα μετασυναπτικά κύτταρα» (Kalat, 1995/1998). Κατά τους K. Ishihara και M. Sasa (1999), οι σεροτονινεργικοί υποδοχείς 5-HT<sub>1A</sub> στο μετασυναπτικό νευρώνα ευαισθητοποιούνται μετά από επαναλαμβανόμενες ECT, ωστόσο δεν επηρεάζονται οι αυτοϋποδοχείς του προσυναπτικού νευρώνα. Επίσης, παρατηρείται αύξηση της ευαισθησίας στη σεροτονίνη των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub> στον ιππόκαμπο, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως το γ-αμινοβουτυρικό οξύ. Κατά τους ίδιους συγγραφείς, η ευαισθητοποίηση των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων είναι πιθανό να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της ECT στη θεραπεία της κατάθλιψης,

καθώς έτσι προάγεται μια μείωση στους 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχείς, οι οποίοι είναι αυξημένοι στους καταθλιπτικούς ασθενείς.

### 3.2 ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κατά τον Αριστοτέλη, ό,τι είναι το φάρμακο για το σώμα, είναι ο λόγος για την ψυχή. Δεν είναι απαραίτητα αυτοδύναμη η ψυχοθεραπεία στη θεραπεία της κατάθλιψης, αλλά είναι απαραίτητη η συνοδεία της σε κάθε είδους θεραπείας της κατάθλιψης. Πολλές μορφές ψυχοθεραπείας είναι κατάλληλες και αποτελεσματικές στην θεραπεία της κατάθλιψης. Ενδεικτικά αναφέρουμε την ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία, την βραχεία δυναμική ψυχοθεραπεία, τη διαπροσωπική θεραπεία, την ομαδική ψυχοθεραπεία και τη γνωστική ψυχοθεραπεία (Μάνος, 1997). Στην παρούσα εργασία θα γίνει μια σύντομη αναφορά στη γνωσιακή-συμπεριφοριστική ψυχοθεραπεία.

### 3.3 ΓΝΩΣΤΙΚΗ (ΓΝΩΣΙΑΚΗ-ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΣΤΙΚΗ) ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κατά τον Επίκουρο, δεν είναι τα πράγματα που ταρασσουν τους ανθρώπους αλλά τα περί πραγμάτων δόγματα (Χριστοδούλου, 1998). Σύμφωνα με το Συμπεριφοριστικό Μοντέλο, τόσο η φυσιολογική, όσο και η παθολογική συμπεριφορά είναι αποτέλεσμα μάθησης. Μάθηση θεωρείται *«η σχετικά μόνιμη μεταβολή της συμπεριφοράς, που προέρχεται από τις επιδράσεις του περιβάλλοντος»* (Παπαδόπουλος & Ζάχος, 1985). Σύμφωνα με τους Κασσωτάκη & Φλουρή (2002), ο R. Garne γράφει πως *«μάθηση είναι η διαδικασία που υποβοηθεί τους οργανισμούς να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά τους, μέσα σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα και με μόνιμο τρόπο έτσι, ώστε η ίδια η τροποποίηση να μη χρειαστεί να συμβεί ξανά και ξανά σε κάθε ανάλογη περίπτωση»*. Κατά τον κλασικό συμπεριφορισμό, ως την 10ετία του 1950 δεν υπάρχει η έννοια της διαταραγμένης προσωπικότητας, αλλά εκείνη της δυσλειτουργικής συμπεριφοράς. Δυσλειτουργική συμπεριφορά προκύπτει για ένα άτομο όταν δεν έχει μάθει μια λειτουργική συμπεριφορά μέσα από τη σχέση ερέθισμα-αντίδραση (Ευθυμίου & Χαρίλα, 2006). Με τη χρήση διαφόρων τεχνικών, που βασίζονται στους νόμους της μάθησης, μπορούμε να διορθώσουμε στρεβλώσεις, να τροποποιήσουμε

συγκεκριμένες συμπεριφορές και να διδάξουμε νέες. Οι κυριότεροι τύποι μάθησης είναι: «η Αποτύπωση, η Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση, η Ενεργητική ή Συντελεστική Μάθηση, ο Εθισμός, η Μάθηση κατόπιν Παρατήρησης και η Μάθηση των Αντιληπτικο-Κινητικών Δεξιοτήτων» (Μανιού-Βακάλη, 1995).

Στην γνωστική ψυχολογία (γνωσιακή-συμπεριφοριστική), μάθηση είναι η μελέτη της αλλαγής των συμβολικών αναπαραστάσεων και διαδικασιών, όπως και ο τρόπος που επηρεάζουν αυτές οι αλλαγές τη συμπεριφορά (Βοσνιάδου, 1998). Οι στρατηγικές που χρησιμοποιεί το γνωστικό σύστημα για την επεξεργασία των πληροφοριών και οι αναπαραστάσεις πίσω από την γνωστική δραστηριότητα υφίστανται αλλαγές από τη διαδικασία της μάθησης (Καλατζή, 2002). Κατά τον Aaron Beck η βάση για την καταθλιπτική ή την αγχώδη/φοβική συμπεριφορά είναι τα αρνητικά παραμορφωμένα «γνωστικά (νοητικά) σχήματα» (Μάνος, 1997). Το άτομο υποτιμά τον εαυτό του βασιζόμενο σε μια μη λογική αλληλουχία σκέψεων και οδηγείται σε λανθασμένα συμπεράσματα και σε γνωστικές παραμορφώσεις. (Μάνος, 1997). Ένα εξωτερικό ερέθισμα δεν καθορίζει από μόνο του πώς θα αισθανθεί το άτομο που το αντιλαμβάνεται. Ο τρόπος με τον οποίο θα ερμηνευθεί και θα αποδοθεί ένα νόημα από το ίδιο το άτομο είναι ο παράγοντας που θα καθορίσει και τα συναισθήματα που θα προκληθούν απ' αυτό. (Beck, 1964). Από την παιδική τους ηλικία οι άνθρωποι διαμορφώνουν πεποιθήσεις για τον εαυτό τους και για τον κόσμο. Οι κεντρικές-πυρηνικές πεποιθήσεις είναι τόσο βαθιές, όπως οι “απόλυτες αλήθειες”, που συχνά δεν εκφράζονται απ' τους ανθρώπους. Μια πυρηνική πεποίθηση μπορεί να ενεργοποιείται μόνο σε περιόδους που το άτομο βρίσκεται σε μια καταθλιπτική κατάσταση. Όταν, λοιπόν, ενεργοποιείται μια πεποίθηση του είδους “είμαι ανεπαρκής”, τότε το άτομο «ερμηνεύει τις καταστάσεις διαμέσου του φακού αυτής της πεποίθησης, ακόμη και αν η ερμηνεία μπορεί, σε ορθολογική βάση, να είναι προφανώς αναληθής». (Beck, 2004). Η γνωστική ψυχοθεραπεία είναι αρκετά σύντομη, διαρκεί περίπου 20 συνεδρίες (Μάνος, 1997), είναι αποτελεσματική για τα 2/3 περίπου των καταθλιπτικών ασθενών και είναι πιθανό να προκαλέσει βελτίωση, η οποία θα διαρκέσει πολύ

περισσότερο απ' ό,τι αυτή που προκύπτει με τη φαρμακευτική αγωγή (Kalat, 1995/1998).

### 3.4 ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εφαρμογή της φωτοθεραπείας (Bright Light Therapy) στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης είναι άμεσα συνδεδεμένη με την Εποχιακή Διαταραχή της Διάθεσης, γνωστή ως S.A.D. (Seasonal Affective Disorder). Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 παρατηρήθηκε ότι η τεχνητή παράταση της διάρκειας της έκθεσης του ασθενούς στο φως έχει θεραπευτική δράση στην εποχιακή διαταραχή της διάθεσης (Rosenthal et al., 1984). Περίπου το 90% των ανθρώπων βιώνουν κάποιου είδους εποχιακή αλλαγή στη διάθεση. Κατά κύριο λόγο βιώνουν πιο εύθυμη διάθεση το καλοκαίρι απ' ό,τι το χειμώνα. Ένα μέρος αυτών βιώνει εντονότερες αλλαγές και ένα μικρότερο ποσοστό βιώνει κατάθλιψη και μανία. Η εποχιακή διαταραχή της διάθεσης μπορεί να υποχωρήσει, *«αν ο πάσχων εκτεθεί σε πολύ έντονο φως (για παράδειγμα, 2500 lux)»* (Kalat, 1995/1998). Σύμφωνα με τον Kalat η φωτοθεραπεία συνίσταται σε έκθεση σε τέτοιας έντασης τεχνητού φωτός για μια περίπου ώρα πριν την ανατολή ή μετά τη δύση του ηλίου, παρατείνοντας έτσι τεχνητά τη διάρκεια της ημέρας. Η φωτοθεραπεία είναι αποτελεσματική σαν συνοδευτική θεραπεία στη μείζονα κατάθλιψη και άλλες διαταραχές, παράλληλα με φαρμακευτική θεραπεία ή στέρηση ύπνου (Terman & Terman, 2005). Επίσης, σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας του Alexander Neumeister και των συνεργατών του (1996), φαίνεται ότι η φωτοθεραπεία δρα αποτρεπτικά στην επαναφορά των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά τη θεραπεία μερικής στέρησης ύπνου. Συνήθως τα καταθλιπτικά συμπτώματα επανέρχονται μια νύχτα μετά τον ύπνο ανάκτησης και η φωτοθεραπεία φαίνεται να σταθεροποιεί τα αρχικά αποτελέσματα της μερικής στέρησης ύπνου. Η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται πειραματικά για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer, των διαταραχών του ύπνου που σχετίζονται με τους κερκαδιανούς ρυθμούς, την διαταραχή ύπνου αεροπορικού τύπου (jet lag), τις διαταραχές πρόσληψης τροφής και άλλων συμπεριφορικών συνδρόμων (Golden et al., 2005). Πληθώρα ερευνών και ανασκοπήσεων που κρίνονται αναξιόπιστες λόγω των μη σύγχρονων μεθόδων και κριτηρίων, έκαναν για πολλά χρόνια τη

φωτοθεραπεία να παρουσιάζεται σαν μη αποτελεσματική. Η διεξοδικότερη, όμως, ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατά τους Golden και συνεργάτες, δείχνει ότι, αφού απομακρυνθεί ο 'θόρυβος' από τις αναξιόπιστες μελέτες, τα αποτελέσματα της φωτοθεραπείας είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει σε δοκιμές πολλών αντικαταθλιπτικών φαρμακοθεραπειών (Golden et al., 2005).

### 3.5 ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

Τα πρότυπα του ύπνου παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην καταθλιπτική διαταραχή και για αυτό έχουν μελετηθεί τρόποι θεραπείας της νόσου οι οποίοι σχετίζονται με τον ύπνο. Οι κυριότερες μέθοδοι που αναφέρονται είναι, η καθολική στέρηση ύπνου, η επιλεκτική στέρηση του REM ύπνου, η μερική στέρηση του πρώτου μισού του νυχτερινού ύπνου, η μερική στέρηση του δεύτερου μισού του νυχτερινού ύπνου και ο προπορευόμενος ύπνος (Phase Advance of the Sleep-Wake Cycle) (Gillin, 1983).

Η κλασικότερη των μεθόδων είναι η ολική στέρηση ύπνου (TSD), κατά την οποία ο ασθενής διατηρείται ξύπνιος καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας αλλά και της επόμενης ημέρας (40 ώρες) και έχει διαπιστωθεί ότι περίπου στο 60% των περιπτώσεων παρουσιάζεται βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων από την πρώτη ημέρα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονικότητας (Giedke & Schwarzler, 2002). Τα οφέλη από την TSD διαρκούν μόνο μερικές ημέρες (Kalat, 1995/1998) καθώς το 50-80% των ασθενών που ανταποκρίνονται θετικά στην TSD παρουσιάζουν επαναφορά των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (αν και όχι πλήρως) μετά τον ύπνο αναπλήρωσης (Giedke & Schwarzler, 2002). Ωστόσο, προφανώς είναι χρήσιμη θεραπεία σε περίπτωση έντονων τάσεων αυτοκτονίας, όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα άμεσης φαρμακευτικής παρέμβασης ή σε συνδυασμό με αυτή.

Με τη στέρηση του REM ύπνου, η οποία είναι δυσκολότερη στην εφαρμογή, καθώς χρειάζεται κάποιος να ξυπνάει τον ασθενή κάθε φορά που φαίνεται να εισέρχεται στον REM ύπνο, είναι δυνατό σταδιακά να παρουσιάζεται βελτίωση, η οποία μπορεί να διαρκέσει για μέρες ή ακόμα και μερικές εβδομάδες (Kalat, 1995/1998). Φαίνεται ότι η στέρηση REM ύπνου έχει μεγαλύτερη απαντητικότητα

στους ασθενείς που πάσχουν από ενδογενή κατάθλιψη, ενώ τα αποτελέσματα της σύγκρισής της με την ολική στέρηση ή την στέρηση του non-REM δεν είναι σαφή (Giedke & Schwarzler, 2002).

Στη στέρηση του πρώτου μισού του νυχτερινού ύπνου οι ασθενείς μένουν ξύπνιοι μέχρι περίπου τη 1:30 και στη συνέχεια κοιμούνται ως τις 7:00 (Giedke & Schwarzler, 2002). Κατά το πρώτο μισό του νυχτερινού ύπνου οι άνθρωποι έχουν μικρά διαστήματα REM ύπνου και αυτό σχετίζεται με τους κίρκαδιανούς ρυθμούς και τη θερμοκρασία του σώματος, ενώ οι καταθλιπτικοί ασθενείς, οι οποίοι συνήθως παρουσιάζουν διαταραχές του ύπνου, πράγμα που υποδηλώνει διαταραχή των βιολογικών ρυθμών, εισέρχονται στον REM ύπνο μέσα σε 45 λεπτά από την έναρξη του ύπνου στη συνηθισμένη ώρα (Kalat, 1995/1998). Η στέρηση του πρώτου μισού του νυχτερινού ύπνου παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα στην καταθλιπτική διαταραχή, παρόμοια με αυτά της στέρησης του δεύτερου μισού του νυχτερινού (Giedke & Schwarzler, 2002).

Στη στέρηση του δεύτερου μισού του νυχτερινού ύπνου οι ασθενείς κοιμούνται τη συνήθη ώρα, ξυπνάνε περίπου στις 01:30 και παραμένουν ξύπνιοι μέχρι το απόγευμα, συνολικά για περίπου 20 ώρες, έχοντας παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα με αυτά της καθολικής στέρησης ύπνου (Giedke & Schwarzler, 2002). Από τη συνολική εξέταση των μελετών της μερικής στέρησης ύπνου και της καθολικής στέρησης ύπνου, καθώς και από την κατά κόρον θεραπευτική χρήση της δεύτερης (TSD), φαίνεται πως η TSD είναι αποτελεσματικότερη, παρόλο που η μερική στέρηση είναι περισσότερο αποδεκτή από τους ασθενείς (Giedke & Schwarzler, 2002).

Η στέρηση ύπνου για μια ολόκληρη νύχτα στους υγιείς ανθρώπους προκαλεί υπνηλία, κακή διάθεση και δυσλειτουργίες σε γνωστικό και κινητικό επίπεδο (Giedke & Schwarzler, 2002). Επίσης κατά τους Giedke και Schwarzler, στους καταθλιπτικούς ασθενείς περιστασιακά παρατηρείται αύξηση της παρορμητικότητας, της κινητικότητας και στο 2-7% μια μικρού βαθμού επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.



Στη θεραπεία του προπορευόμενου ύπνου (Phase Advance of the Sleep-Wake Cycle), ο ασθενής κοιμάται νωρίτερα από το φυσιολογικό, περίπου στις 5 το απόγευμα και ξυπνάει στη μια τη νύχτα (Gillin, 1983). Με αυτόν τον τρόπο συγχρονίζεται ο κύκλος του ύπνου με αυτόν της θερμοκρασίας, ο οποίος στους καταθλιπτικούς ασθενείς βρίσκεται στις 6 το απόγευμα περίπου στο σημείο που βρίσκεται ο κύκλος της θερμοκρασίας των φυσιολογικών ατόμων, κατά τις 11 μ.μ. (Kalat, 1995/1998). Σύμφωνα με τους Wehr και συνεργάτες αυτή η μέθοδος ακολουθούμενη για εβδομάδες επιφέρει ανακούφιση από τα καταθλιπτικά συμπτώματα (Gillin, 1983). Σταδιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής πηγαίνει για ύπνο μισή ώρα αργότερα κάθε μέρα, έως ότου φτάσει να κοιμάται σε μια ικανοποιητική ώρα και η ανακούφιση από τα καταθλιπτικά συμπτώματα διαρκεί για μήνες (Kalat, 1995/1998).

## **Γ. ΝΕΥΡΟΧΗΜΕΙΑ**

Στον καταθλιπτικό εγκέφαλο παρατηρούνται νευροχημικές συμπεριφορές που διαφέρουν από τον μη καταθλιπτικό εγκέφαλο ή που παρατηρούνται κυρίως στον εγκέφαλο καταθλιπτικών ασθενών. Τέτοιες είναι, παραδείγματος χάριν, οι συγκεκριμένες δράσεις ορισμένων νευροδιαβιβαστών, πεπτιδίων, ορμονών και άλλων χημικών ουσιών.

### **1. ΜΟΝΟΑΜΙΝΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ**

Η μονοαμινική υπόθεση, κλασική υπόθεση της μονοαμινεργικής ανεπάρκειας, σχετίζει την κατάθλιψη με την υπολειτουργία των νοραδρενεργικών και των σεροτονινεργικών συνάψεων (Χριστοδούλου, 1998). Κατά την μονοαμινική υπόθεση η κατάθλιψη οφείλεται σε μειωμένη νοραδρενεργική, ντοπαμινεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο σε εκτεταμένα ρυθμιστικά δίκτυα (Χατζάκης, 2008). Ο Joseph J. Schildkraut (1965), προτείνει ότι κάποιες καταθλιπτικές διαταραχές σχετίζονται με τη μείωση κατεχολαμινών και ιδιαίτερα της νορεπινεφρίνης.

Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες, που μεταβιβάζουν νευρικές διεγέρσεις, στον εγκέφαλο, από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο (Μάνος, 1997),

από τον προσυναπτικό στο μετασυναπτικό νευρώνα, μέσω της σύναψης. Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες μετατρέπουν το αρωματικό αμινοξύ L-τυροσίνη σε L-DOPA (L-διυδροξυφαινυλαλανίνη) και από την L-DOPA παράγουν ντοπαμίνη, την οποία μετατρέπουν σε νοραδρεναλίνη και την αποθηκεύουν στα συναπτικά κυστίδια, που συγκεντρώνονται στα τελικά κομβία των νοραδρενεργικών αξονικών απολήξεων (Χριστοδούλου, 1998). Αντιστοίχως, οι σεροτονινεργικοί νευρώνες προσλαμβάνουν το αρωματικό αμινοξύ τρυπτοφάνη, συνθέτουν 5-υδροξυτρυπτοφάνη και στη συνέχεια την 5-υδροξυτρυπταμίνη ή σεροτονίνη, που την αποθηκεύουν στα συναπτικά κυστίδια των σεροτονινεργικών απολήξεων (Χριστοδούλου, 1998).

Στον προσυναπτικό νευρώνα, όταν το δυναμικό ενεργείας φθάσει στην άκρη του νευράξονα και εκπολώσει τα τελικά κομβία, τότε ιόντα ασβεστίου διαχέονται από το εξωκυττάριο υγρό μέσα στα τελικά κομβία, κοντά στα κυστίδια που βρίσκεται αποθηκευμένος ο νευροδιαβιβαστής (Vander et al., 2001). Μέσω μιας σειράς αντιδράσεων, απελευθερώνεται το περιεχόμενο των κυστιδίων στη σύναψη, ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται στη συναπτική σχισμή και μέρος των μορίων του συνδέεται με μεμβρανικούς υποδοχείς του μετασυναπτικού κυττάρου (Vander et al., 2001). Η νευροδιαβίβαση προκαλεί μια σειρά βιοχημικών μεταβολών στο μετασυναπτικό νευρώνα και έτσι ολοκληρώνεται η μεταβίβαση της πληροφορίας από τον προσυναπτικό προς τον μετασυναπτικό νευρώνα (Χριστοδούλου, 1998).

Οι κατεχολαμίνες είναι βιογενείς αμίνες, *«νευροδιαβιβαστές που συντίθενται από αμινοξέα και περιέχουν μια αμινομάδα»* (Vander et al., 2001). Σύμφωνα με τον ίδιο συγγραφέα, η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη ονομάζονται κατεχολαμίνες, καθώς περιέχουν ένα δακτύλιο κατεχόλης και μια αμινομάδα. Η σεροτονίνη δεν είναι κατεχολαμίνη, είναι μια σημαντική βιογενής αμίνη, έχει διεγερτική επίδραση στον έλεγχο των μυών, οι οδοί της σχετίζονται με τη *«ρύθμιση πρόσληψης τροφής, της αναπαραγωγικής συμπεριφοράς και συναισθηματικών καταστάσεων όπως είναι η διάθεση και το άγχος»* (Vander et al., 2001).

Θεωρείται ότι τα αντικαταθλιπτικά οφείλουν την αποτελεσματικότητά τους στην ενίσχυση της νευροδιαβίβασης στις σεροτονινεργικές, νοραδρενεργικές,

ισταμινεργικές, στις χολινεργικές και ίσως στις ντοπαμινεργικές συνάψεις (Kolb, & Whishaw, 2009). Φάρμακα με επίδραση κυρίως στη σχετική με τις μονοαμίνες νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη νευροδιαβίβαση, μπορούν να επηρεάσουν τη διάθεση (Barondes, 1993).

Η ρεσερπίνη, που χορηγούνταν για την θεραπεία της υπέρτασης και είναι κενωτής των συναπτικών κυστιδίων της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, προκαλούσε μείζονα κατάθλιψη στο 15% των ασθενών (Barondes, 1993). Σύμφωνα με τον Barondes, οδηγούμαστε «στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση σχετίζεται με την καλή διάθεση» και αντιστρόφως η μειωμένη μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση σχετίζεται, σύμφωνα με την μονοαμινική υπόθεση, με τις καταθλιπτικές διαταραχές.

Οι φαρμακευτικές θεραπείες που ακολουθήθηκαν για την κατάθλιψη, οδήγησαν στην κατανόηση των αιτιών της, παραδόξως, και όχι το αντίστροφο. Έτσι, αρχικά παρατηρήθηκε πως τα αντικαταθλιπτικά προκαλούσαν αυξημένη δραστηριότητα στις κατεχολαμινεργικές συνάψεις του εγκεφάλου και συσχετίσθηκε η κατάθλιψη με την μειωμένη διέγερση των ντοπαμινεργικών και νοραδρενεργικών συνάψεων (Kalat, 1995/1998).

## 2. Γ-AMINOBOΟΥΤΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (GABA)

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) ανήκει στα αμινοξέα νευροδιαβιβαστές και είναι ένας από τους σημαντικότερους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) μαζί με τη γλυκίνη (Vander et al., 2001). Στοιχεία, που προκύπτουν από έρευνες σε ζώα και ανθρώπους, δείχνουν πως το σύστημα GABA σχετίζεται με το νευροβιολογικό υπόβαθρο της μείζονος κατάθλιψης (Sanacora et al., 2004). Πιθανότατα η μείζων καταθλιπτική διαταραχή να σχετίζεται με ελλείμματα στην GABA-εργική λειτουργία, καθώς έχει παρατηρηθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς μειωμένη παρουσία GABA στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Επίσης, η θεραπεία της κατάθλιψης με τη χρήση ηλεκτροσπασμοθεραπείας ή τη χορήγηση επιλεκτικών αναστολέων

επαναπρόσληψης σεροτονίνης, φαίνεται πως αυξάνει τις συγκεντρώσεις του GABA στον ινιακό φλοιό (Sanacora et al., 2004).

Το GABA εμπλέκεται στο κύκλωμα του φόβου, καθώς οι GABA-εργικοί νευρώνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόκτηση, την καταχώρηση και την εξάλειψη του φόβου (Mohler, 2011). Διάφοροι ρυθμιστές επηρεάζουν την μακροχρόνια ενδυνάμωση (LTP) του φόβου μέσω των GABAεργικών νευρώνων. Σε συνάψεις της πλάγιας αμυγδαλής-θαλάμου η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και μ-οπιοειδή μειώνουν την τροφοδότηση της αναστολής που ασκεί το GABA και έτσι ενισχύουν την LTP, ενώ άλλοι ρυθμιστές, όπως η 5HT και τα πεπτίδια γαστρίνης, ενισχύουν την ανασταλτική δράση του GABA και περιορίζουν την επαγωγή της LTP (Mohler, 2011). Οι νευρώνες της πλάγιας αμυγδαλής ενεργοποιούν τη φοβική αντίδραση προβάλλοντας στον βασικό-έξω πυρήνα της αμυγδαλής και στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, που κατά κύριο λόγο αποτελείται από νευρώνες GABA, η ενεργοποίηση του οποίου επάγει την αμυντική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένων της ακινησίας και της ενεργοποίησης αυτόνομων και νευροενδοκρινικών αντιδράσεων (Mohler, 2011).

Το GABA στον υπόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό φαίνεται πως δεν λειτουργεί ανασταλτικά, ως συνήθως, αλλά διευκολύνει τη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση μέσω ενός προσυναπτικού GABA<sub>A</sub> μηχανισμού (Petty et al., 1995). Καθώς αυτές οι δύο περιοχές του μεταϊχμιακού συστήματος συμβάλλουν στην μαθημένη αβοηθησία στα πρότυπα κατάθλιψης σε ζώα, το GABA παίζει ένα σημαντικό ρόλο σ' αυτή (Petty et al., 1995). Στα ζώα που δεν αναπτύσσουν συμπεριφορά αβοηθησίας έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα GABA<sub>B</sub> υποδοχέων και αυξημένα επίπεδα GABA<sub>A</sub> υποδοχέων στο μέσο και πλάγιο διάφραγμα (Cryan & Slattery, 2010). Είναι πιθανό, η αντικαταθλιπτική δραστηριότητα των αγωνιστών του GABA, να ρυθμίζεται από την νορεπινεφρίνη (Petty et al., 1995). Παρά τις ενδείξεις για την εμπλοκή του GABA στην κατάθλιψη και το πρόσφατο ενδιαφέρον για τους GABA<sub>B</sub> υποδοχείς, σχετικά με την αιτιολογία της νόσου, δεν έχουν γίνει κλινικές δοκιμές, ωστόσο έχει αναφερθεί ότι η progabide και η fengamine (ουσίες μιμητές της δράσης του GABA) έχουν θεραπευτικά

αποτελέσματα στην κατάθλιψη, παρόμοια με αυτά των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (Cryan & Slattery, 2010).

Τέλος, τη θεραπεία της κατάθλιψης ακολουθεί η ομαλοποίηση των επιπέδων και της λειτουργίας του GABA (Sanacora et al., 2004).

### 3. ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΟ BDNF

Το πολυπεπτίδιο BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση, τη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη των νευρώνων του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), κατά την ανάπτυξη και την ενήλικη ζωή (Hashimoto, 2010). Το BDNF συμμετέχει σε μηχανισμούς σχετιζόμενους με την πλαστικότητα, όπως είναι η μνήμη και η μάθηση (Lu et al., 2008). ProBDNF και BDNF ασκούν αντίθετη δράση μέσω των υποδοχέων p75 και TrkB αντίστοιχα, ενώ συμβάλλουν σημαντικά σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες (Hashimoto, 2010). Έχει βρεθεί ότι έγχυση BDNF στο μεσεγκέφαλο έχει αντικαταθλιπτικού τύπου αποτελέσματα σε μοντέλα κατάθλιψης σε ζώα, όπως είναι η μαθημένη αβοηθησία που ακολουθεί την έκθεση σε αδιαπέραστο σοκ (Hashimoto, 2010), καθώς και προκαλεί αναλγησία και αυξημένη δραστηριότητα στα μονοαμινεργικά συστήματα (Siuciak et al., 1997). Οι διαφοροποιήσεις στην μονοαμινεργική δραστηριότητα σχετίζονται, όπως έχει προαναφερθεί, με τα αίτια, αλλά και την θεραπεία της κατάθλιψης. Σε διάφορες μελέτες σε ζώα, αναφέρεται αύξηση των επιπέδων πρωτεΐνης BDNF στον εγκέφαλο μετά από χρόνια λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (Deltheil et al., 2008), ενώ η μειωμένη έκφραση του BDNF υπό την έκθεση σε στρες (Smith et al., 1995), υποδηλώνει τη σχέση του BDNF με τις σχετιζόμενες με το στρες διαταραχές της διάθεσης (Hashimoto, 2010). Κατά τον K. Hashimoto, στον υπόκαμπο ποντικών που υπόκεινται σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων mRNA του BDNF, ενώ ηλεκτροσπασμοθεραπεία για 8 ημέρες προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της BDNF πρωτεΐνης στο ραβδωτό σώμα, τον υπόκαμπο και τον ινιακό φλοιό ποντικών. Είναι πιθανό ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) (θεραπευτική μέθοδος για ψυχικές διαταραχές, όπως η μείζονα κατάθλιψη), η χορήγηση αντικαταθλιπτικών και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, να έχουν κοινό

μοριακό μηχανισμό δράσης, καθώς έχει αναφερθεί ότι ο rTMS, παρομοίως, αυξάνει τα επίπεδα mRNA του BDNF και της BDNF πρωτεΐνης στον υπόκαμπο, στον βρεγματικό και τον απιοειδή φλοιό. Αυτά τα στοιχεία, προερχόμενα από την εφαρμογή θεραπευτικών μεθόδων, αποδεικνύουν, ως ένα βαθμό, την εμπλοκή του BDNF στην κατάθλιψη (Hashimoto, 2010).

Παρατηρήσεις σε μεταθανάτιους εγκέφαλους δείχνουν αυξημένα επίπεδα BDNF σε ιστούς υποκάμπου, ατόμων που υπόκειντο σε αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία ως το χρόνο θανάτου τους, εν συγκρίσει με δείγματα μη υποκείμενα σε θεραπεία (Hashimoto, 2010). Πιθανή είναι και η σχέση του BDNF με την αυτοκτονικότητα. Σε δείγματα εγκεφάλων ανθρώπων που αυτοκτόνησαν, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα mRNA του BDNF και του υποδοχέα του TrkB ήταν σημαντικά μειωμένα στον προμετωπιαίο φλοιό και τον υπόκαμπο. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η οδός BDNF – TrkB παίζει κάποιο ρόλο στην αυτοκτονική συμπεριφορά που σχετίζεται με τις διαταραχές της διάθεσης (Hashimoto, 2010).

Καθώς το BDNF διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, είναι πιθανό τα επίπεδα BDNF στον εγκέφαλο να είναι αντίστοιχα με αυτά στο αίμα (Hashimoto, 2010). Υπάρχουν διάφορες ενδείξεις για παρομοίως μειωμένα επίπεδα BDNF στο αίμα σε υποκείμενα με κατάθλιψη, τα οποία υπόκεινται σε φαρμακοθεραπεία, καθώς και για την αρνητική συσχέτιση της σοβαρότητας της κατάθλιψης με τα επίπεδα BDNF στο αίμα (Karege et al., 2002). Κατά τον K. Hashimoto (2010), το BDNF, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και των διαταραχών της διάθεσης γενικότερα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός βιολογικός δείκτης για τις διαταραχές αυτές.

#### 4. Ο ΠΑΡΑΓΩΝ CREB ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΤΑΜΟΙΒΗΣ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ

Παρά την έλλειψη επιστημονικής ομοφωνίας, έχουμε αναφορές σχετικές με την επίδραση που πιθανόν έχουν οι αντικαταθλιπτικές θεραπείες στη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (VTA) και στις περιοχές στόχους, καθώς και για το ότι ο πειραματικός χειρισμός της

ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στην οδό VTA-NAc (έσω επικλινής πυρήνας) ρυθμίζει την καταθλιπτικού τύπου συμπεριφορά σε ζώα (Nestler & Carlezon, 2006). Κατά τους ίδιους συγγραφείς, συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (π.χ. bupropion, nomifensine), με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ανθρώπους, φέρονται να δρουν, εν μέρει, προάγοντας την ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Ωστόσο η μακροχρόνια χορήγηση φαρμάκων, που έχουν πιο έντονη θετική επίδραση στα συστήματα ντοπαμίνης, δε φαίνεται να προκαλεί αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα στους περισσότερους ανθρώπους.

Παράλληλα, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η δραστηριότητα του μεταγραφικού παράγοντα CREB (cAMP response element binding protein) στον έσω-επικλινή πυρήνα έχει βαθύτατη επίδραση στην απαντητικότητα των ζώων στα συγκινησιακά ερεθίσματα (Conti & Blendy, 2004). Η λειτουργία του CREB στον NAc ρυθμίζεται με γλουταμινεργικές και ντοπαμινεργικές εγχύσεις (Nestler & Carlezon, 2006). Επίσης, υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που καταδεικνύουν ότι παρατεταμένα αυξημένη δραστηριότητα του CREB στον έσω-επικλινή πυρήνα ζώων προκαλεί συμπεριφορές ανηδονίας. Η μετριασμένη δραστηριότητα του CREB στον NAc ποντικών μείωσε τις επιδράσεις ανταμοιβής της κοκαΐνης, της μορφίνης και της σακχαρόζης (Carlezon et al., 1998). Φαίνεται ότι η δραστηριότητα του CREB έχει σχέση με ένα γενικότερο 'μούδιασμα' των συγκινησιακών αντιδράσεων, καθώς αυξημένη λειτουργία του στον έσω-επικλινή πυρήνα ζώων συνοδεύεται από μειωμένες αντιδράσεις υποκειμένων ενός μεγάλου εύρους απεχθών συνθηκών (Barrot et al., 2002). Είναι πιθανό να πρόκειται για ένα ρυθμιστικό παράγοντα κλειδί των συναισθηματικών αντιδράσεων στον εγκέφαλο, καθώς και της αντιδραστικότητας των συστημάτων ανταμοιβής (Carlezon et al., 2005).

Φαίνεται, όσον αφορά τον έσω-επικλινή πυρήνα, ότι τα επίπεδα της λειτουργίας του CREB και ιδιαίτερα οι μεγάλες αυξομειώσεις της λειτουργίας του, μπορεί να είναι καθοριστικές στη συμπτωματολογία διαφόρων τύπων της κατάθλιψης (Carlezon et al., 2005). Σε πλήρη αντίθεση βρίσκεται η λειτουργία του CREB στον ιπλόκαμπο, όπου δρα σαν ένας σημαντικός μεσολαβητής αντικαταθλιπτικών αντιδράσεων (Nestler & Carlezon, 2006). Μάλιστα, κατά τους

ίδιους συγγραφείς, έχει φανεί ότι σε πολλές αντικαταθλιπτικές θεραπείες παρατηρείται αύξηση των επιπέδων δραστηριότητας του CREB στον ιππόκαμπο.

## 5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Σε ασθενείς με ψυχικές νόσους, κυρίως στους καταθλιπτικούς, παρουσιάζονται σημαντικές αλλαγές στον άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Θυρεοειδούς (Kirkegaard & Faber, 1998). Ορμονικές αλλαγές επηρεάζουν τη συμπεριφορά μας, καθώς και αλλαγές στη συμπεριφορά προκαλούν ορμονικές αλλαγές. Οι δράσεις των ορμονών στη συμπεριφορά αλληλεπικαλύπτονται με αυτές των νευροδιαβιβαστών (Kalat, 1995/1998). Μεταξύ άλλων ουσιών, η νορεπινεφρίνη συγκαταλέγεται και στους νευροδιαβιβαστές αλλά και στις ορμόνες. Δυσλειτουργίες στην περιοχή του υποθαλάμου σχετίζονται με τις δυσλειτουργίες στα συστήματα των νευροδιαβιβαστών που παρατηρούνται στην κατάθλιψη. Άλλωστε η λειτουργία του υποθαλάμου σε μεγάλο βαθμό ρυθμίζεται από κατεχολαμίνες (Μάνος, 1997).

Μία από τις ορμόνες που προσφάτως σχετίσθηκαν με την κατάθλιψη είναι η MCH (melanin-concentrating hormone) (Nestler & Carlezon, 2006). Συγκεκριμένα, σχετίζεται με το σύστημα ανταμοιβής στον υποθάλαμο και τον έσω-επικλινή πυρήνα. Παρατηρείται ότι η συστηματική χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα MCH<sub>1</sub> στον έσω-επικλινή πυρήνα έχει επίδραση αντικαταθλιπτικού τύπου. Κατά τους Nestler & Carlezon (2006), τα παραπάνω και επιπλέον ευρήματα στοιχειοθετούν μια ισχυρή υπόθεση για την ύπαρξη ενός μηχανισμού σχετιζόμενου με τους ανταγωνιστές MCH στον έσω-επικλινή πυρήνα, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν μηχανισμός δράσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της κατάθλιψης παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στην παραγωγή της ορμόνης θυροξίνη (T<sub>4</sub>) (Kirkegaard & Faber, 1998). Μια πιθανή εξήγηση είναι η σύνδεση της μείζονος κατάθλιψης με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής. Πολλές φορές οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν απότομη απώλεια βάρους και μειωμένη όρεξη για φαγητό. Συνεπώς, είναι λογικό να υπάρχουν αλλαγές στον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-



θυρεοειδούς. Επίσης, παρατηρούνται αυξημένα τα επίπεδα της αναστροφής τριιωδοθυρονίνης (rT<sub>3</sub>) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στον ενδογενή τύπο κατάθλιψης (Linnoila et al., 1983).

Σύμφωνα με μια ενδιαφέρουσα υπόθεση, η εκλυτική ορμόνη TRH της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) αναστέλλεται από την σεροτονίνη. Έτσι, τα μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης στον καταθλιπτικό ασθενή θα αυξάνουν τα επίπεδα της TRH και ακολούθως της TSH. Τα αυξημένα επίπεδα TSH θα οδηγήσουν στην αύξηση της παραγωγής T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> από τον θυρεοειδή αδένα (Kirkegaard & Faber, 1998). Με αυτόν τον τρόπο καταλαβαίνουμε ότι οι διαφοροποιήσεις στην παραγωγή της θυροξίνης επηρεάζουν τη σοβαρότητα της κατάθλιψης.

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων τράβηξε το ενδιαφέρον ερευνητών, καθώς διαπιστώθηκε ότι καταθλιπτικοί ασθενείς αδυνατούν να «καταστείλουν την παραγωγή κορτιζόλης από τον επινεφριδιακό φλοιό, όταν τους χορηγηθεί δοσολογία δεξαμεθαζόνης αρκετή για να καταστείλει την παραγωγή κορτιζόλης σε φυσιολογικά άτομα» (Μάνος, 1997). Σύμφωνα με τον Μάνο η υπερκορτιζολαιμία παρατηρείται σε καταθλιπτικούς ασθενείς, αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από ψυχογενή ανορεξία, σε ασθενείς με άνοια και σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση ουσιών.

## 6. ΕΠΙΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Κατά καιρούς έχουν εκφραστεί επιφυλάξεις και έντονη κριτική στη θεωρία της διατάραξης της χημικής ισορροπίας στον εγκέφαλο σαν κύρια αιτία στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και των άλλων ψυχικών διαταραχών. Η όλο και πιο εξειδικευμένη κατηγοριοποίηση των ψυχικών διαταραχών και η διατύπωση των διαγνωστικών κριτηρίων από τα διαγνωστικά έντυπα (π.χ. DSM) σε συνδυασμό με τις πρακτικές της φαρμακευτικής βιομηχανίας στο χώρο της ψυχικής υγείας, αλλά και της υγείας γενικότερα, γεννούν αμφιβολίες και δυσπιστία σε πολλούς επιστήμονες και μελετητές για την εγκυρότητα των πρακτικών που ακολουθούνται. Γνωρίζουμε πολλά για τη λειτουργία του εγκεφάλου, αλλά η έρευνα για τις λειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι διαρκής και τα πεδία που χρίζουν

περαιτέρω διερεύνησης πολλά. Κατά τον James W. Kalat (1995/1998) *«πρέπει να αναμένουμε νέες έρευνες που θα διαλευκάνουν με ποιον τρόπο τα φάρμακα δρουν και ποιες είναι οι βαθύτερες αιτίες της κατάθλιψης»*.

Περί τα 2/3 των καταθλιπτικών ασθενών που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά φάρμακα παρουσιάζουν βελτίωση, ποσοστό σημαντικό, όμως δεν ανακουφίζονται όλοι πλήρως από τα συμπτώματα (Kalat, 1995/1998). Οι ψυχικές διαταραχές διαγιγνώσκονται βάσει συμπεριφορικών και φυσιολογικών κατά κύριο λόγο κριτηρίων και υποθέτοντας τη διατάραξη μιας χημικής ισορροπίας σαν πρωτογενή ή δευτερογενή αιτία καταλήγουμε σε μια φαρμακευτική αγωγή. Εκ του αποτελέσματος η αγωγή κρίνεται αποτελεσματική σε κάποιο βαθμό ή όχι, πάντα κατά περίπτωση, αφού γνωρίζουμε ότι η απαντητικότητα των ασθενών στις διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες ποικίλλει. Μελετώντας τα στοιχεία που παρουσιάζονται σε αυτή την εργασία για τη νευροχημεία της κατάθλιψης, σε συνάρτηση με τον σκεπτικισμό που προκύπτει από τους παραπάνω συλλογισμούς, θα συνοψίζαμε στη φράση των Jaelline Jaff και Jeanne Segal, όπως παρατίθεται στη Wikipedia (2011): *«Οι εμπειρίες της ζωής επηρεάζουν τη χημεία του εγκεφάλου τόσο, όσο και η χημεία του εγκεφάλου επηρεάζει τη ζωή. Η υπόθεση της χημικής ανισορροπίας δεν είναι λανθασμένη. Απλά δεν είναι εξ ολοκλήρου σωστή»*.

#### **Δ. ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ**

Ένα από τα ζητήματα, που αφορούν τη φυσιολογία και την παθογένεση των συμπτωμάτων και γενικότερα την καταθλιπτική διαταραχή, είναι ο εντοπισμός των εγκεφαλικών περιοχών, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη, στην εξέλιξη και τη θεραπεία της νόσου. Για παράδειγμα, παρατηρώντας το ρυθμό μεταβολισμού της γλυκόζης, που είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, διαπιστώνουμε ότι συχνά οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν μειωμένη δραστηριότητα στο αριστερό ημισφαίριο και συγκεκριμένα στον αριστερό μετωπιαίο φλοιό και πολλές φορές άνθρωποι με βλάβη στο αριστερό ημισφαίριο εμφανίζουν κατάθλιψη σοβαρής μορφής, ενώ είναι λιγότεροι οι καταθλιπτικοί

ασθενείς με βλάβη στο δεξιό ημισφαίριο (Kalat, 1995/1998). Καίριες περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται με την καταθλιπτική διαταραχή, όπως ο εγκεφαλικός φλοιός, δομές του μεταιχμιακού συστήματος και του κροταφικού λοβού, όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή.

## 1. ΠΡΟΜΕΤΩΠΙΑΙΟΣ ΦΛΟΙΟΣ

Στην έρευνα της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής έχει παρατηρηθεί ότι η γνωστική συμπεριφοριστική και η διαπροσωπική ψυχοθεραπεία σχετίζονται με αλλαγές σε κυκλώματα του φλοιού και υποφλοιικών περιοχών (Roffman et al., 2005). Γενικότερα, η προμετωπιαία χώρα σχετίζεται με την ανάπτυξη της προσωπικότητας του ανθρώπου, *«λόγω των προσαγωγών συνδέσεων από πολλές φλοιικές και υποφλοιικές πηγές, η χώρα αυτή παίζει σημαντικό ρόλο ως ρυθμιστικό κέντρο του βάθους των ψυχικών συναισθημάτων»* (Snell, 1995). Σύμφωνα με τον Snell, στον προμετωπιαίο φλοιό λαμβάνουν χώρα λειτουργίες που σχετίζονται με τις προσωπικές αντιδράσεις, τις προθέσεις, την κοινωνική συμπεριφορά και την κριτική ικανότητα.

Σύμφωνα με συγκλίνοντα ευρήματα που προκύπτουν από λειτουργικές απεικονιστικές μεθόδους, δύο σημαντικές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται πως σχετίζονται με την καταθλιπτική διαταραχή. Πρόκειται για τον μεσοκοιλιακό (vmPFC) και τον πλαγιοραχιαίο (dlPFC) προμετωπιαίο φλοιό (Koenings & Grafman, 2009). Τα κύτταρα στόχοι των προβολών του μεσοκοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού περιλαμβάνουν υποθάλαμο και PAG (περιωγραγωγό φαιά ουσία), περιοχές που σχετίζονται με τη ρύθμιση συναισθημάτων, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα που σχετίζεται με την ανταμοιβή και τα κίνητρα (Koenings & Grafman, 2009), ενώ παράλληλα υπάρχουν αμοιβαίες πυκνές συνδέσεις με την αμυγδαλή, η οποία εμπλέκεται στην ανίχνευση απειλής και τα συναισθήματα φόβου (Ongur & Price, 2000). Αντιθέτως, ο ραχιαίος-έξω προμετωπιαίος φλοιός δέχεται πληροφορίες από συγκεκριμένες περιοχές τους σωματισθητικού φλοιού, έχει πυκνές διασυνδέσεις με περιοχές του προκινητικού φλοιού και του έξω βρεγματικού λοβού (Barbas, 2000). Συνοψίζοντας, ο ραχιαίος-έξω προμετωπιαίος

φλοιός (dlPFC) έχει πρωτίστως σχετισθεί με γνωστικές και εκτελεστικές λειτουργίες, ενώ ο κοιλιακός-έσω προμετωπιαίος φλοιός (vmPFC) εμπλέκεται σε συγκινησιακές και συναισθηματικές λειτουργίες (Koenings & Grafman, 2009).

Εξετάζοντας τη σχέση των εν λόγω περιοχών με την κατάθλιψη, παρατηρούμε ότι ευρήματα λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων σχετίζουν τη διαταραχή με μη φυσιολογική υψηλής έντασης δραστηριότητα στον vmPFC (Drevets et al, 1992) και με μη φυσιολογική χαμηλής έντασης δραστηριότητα στον dlPFC (Biver et al, 1994). Αντιθέτως, αυξημένη δραστηριότητα στον dlPFC και μειωμένη δραστηριότητα στον vmPFC παρατηρήθηκε κατά την ανάρρωση από κατάθλιψη κατόπιν φαρμακευτικής θεραπείας ή ψυχοθεραπείας. Επιπλέον λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες σε καταθλιπτικούς ασθενείς, οι οποίοι στα πλαίσια της Γνωστικής Ψυχοθεραπείας επανεκτιμούν παλαιότερες δυσάρεστες εμπειρίες δίνοντας λιγότερο δυσάρεστες ερμηνείες, διαπιστώνουν αύξηση της δραστηριότητας στον dlPFC (Roffman et al., 2002). Πιο πρόσφατες λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες οι οποίες συγκρίνουν την ενεργοποίηση περιοχών του εγκεφάλου καταθλιπτικών και μη υποκειμένων, κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων δραστηριοτήτων, που αφορούν τη μνήμη εργασίας και γνωστικές λειτουργίες, υποδεικνύουν αυξημένη δραστηριότητα στον dlPFC των καταθλιπτικών ασθενών (Koenings & Grafman, 2009), κάτι που φαίνεται να βρίσκεται σε ασυμφωνία με τα προαναφερθέντα στοιχεία από παλαιότερες έρευνες.

Επιπροσθέτως, μελέτες εστιακής, οργανικής βλάβης σε ασθενείς, σχετικά με την εμπλοκή του προμετωπιαίου φλοιού στην κατάθλιψη, έχουν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Μια πρόσφατη τέτοια μελέτη διερεύνησε τη σχέση του κοιλιακού-έσω και του ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου φλοιού σε άντρες ασθενείς, βετεράνους του πολέμου του Βιετνάμ, με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και σε ασθενείς των δυο φύλων στο Πανεπιστήμιο της Αϊόβα, που είχαν υποστεί εγκεφαλικά επεισόδια, ανευρύσματα ή εκτομές σε νευρολογικές εγχειρίσεις (Koenings et al., 2008). Τα αποτελέσματα ήταν αναμενόμενα, σύμφωνα δηλαδή με την υπόθεση της μελέτης, καθώς οι ασθενείς και των δύο κατηγοριών με βλάβη στο μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κατάθλιψης,

ενώ οι ασθενείς με βλάβη στον ραχιαίο-έξω προμετωπιαίο φλοιό είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης, σε σχέση με όσους ασθενείς δεν είχαν υποστεί βλάβη στις συγκεκριμένες περιοχές. Ανάμεσα στους ασθενείς του Πανεπιστημίου της Αϊόβα εντοπίστηκε μια περίπτωση ενδιαφέρουσας ανακούφισης από καταθλιπτικά συμπτώματα, μετά από διμερή βλάβη στο vmPFC, που προκλήθηκε από τον πυροβολισμό στην απόπειρα αυτοκτονίας που διέπραξε ο ασθενής, εν μέσω της θεραπείας του για την κατάθλιψη (Koenings et al., 2009). Αυτή η περίπτωση ομοιάζει με παλαιότερη επίσης καταθλιπτικού ασθενούς, που κατά την απόπειρα αυτοκτονίας του επέφερε σοβαρό τραυματισμό του vmPFC, μη επηρεάζοντας τον dlPFC, με όμοια αποτελέσματα στην πορεία της κατάθλιψής του (Ellenbogen, 2005).

Τέλος, τα αποτελέσματα μελετών εγκεφαλικού ερεθισμού, όπως διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (TMS) και βαθύτερου εγκεφαλικού ηλεκτρικού ερεθισμού (DBS), συγκλίνουν με τα παραπάνω. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός του αριστερού ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου λοβού φαίνεται ότι μειώνει τα συμπτώματα στη δυσθυμική διαταραχή (χρόνια κατάθλιψη) (Loo & Mitchell, 2005).

Παρότι τα παραπάνω ευρήματα δεν παρουσιάζουν πλήρη συμφωνία σχετικά με το ποια περιοχή σημειώνει την εντονότερη ή όχι εγκεφαλική δραστηριότητα στις διάφορες εκφάνσεις της καταθλιπτικής διαταραχής, όλες οι μελέτες εντοπίζουν τις οποιεσδήποτε λειτουργικές αλλαγές κυρίως στην ραχιαία-έξω και την κοιλιακή-έσω περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού.

## 2. ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ

Αρκετές μελέτες, βασιζόμενες σε διαρθρωτικές και λειτουργικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους (fMRI, MRI, PET), αναφέρουν μειωμένης έντασης δραστηριότητα στον ιππόκαμπο καταθλιπτικών ασθενών, καθώς και απώλεια σεροτονινεργικών υποδοχέων (5-HT<sub>2A</sub>) στον ιππόκαμπο πασχόντων από τη νόσο (Sheline et al., 2002). Σε έρευνα με απεικονιστικές μεθόδους στον εγκέφαλο 31 (οι 10 σε ύφεση συμπτωμάτων) καταθλιπτικών ασθενών που δεν υπόκειντο σε

θεραπεία, παρατηρήθηκε μικρότερου όγκου ιππόκαμπος στους ασθενείς που είχαν έξαρση των συμπτωμάτων, σε σχέση με αυτούς στους οποίους η νόσος βρισκόταν σε ύφεση (Caetano et al., 2004).

Ο ιππόκαμπος, που σχετίζεται με τη μάθηση και τη ρητή μνήμη, φαίνεται ότι κατέχει θέση κλειδί στη σχέση του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-φλοιού των επινεφριδίων (HPA) με την καταθλιπτική διαταραχή και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών, αφού είναι περιοχή ανατροφοδότησης αυτών (Sheline et al., 2002). Ο άξονας HPA αντιδρά στο στρες με προσαρμοστική αύξηση των γλυκοκορτικοειδών και σύμφωνα με την νευροενδοκρινική υπόθεση της κατάθλιψης, η παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης είναι βλαβερή για τον ιππόκαμπο, εμποδίζοντας την συνεχιζόμενη νευρογέννησή του (Hoschl & Hajek, 2001). Οι αρνητικές (τοξικές) αυτές συνέπειες στον ιππόκαμπο εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή CA3 και αφορούν μείωση των δενδριτικών διακλαδώσεων, απώλεια δενδριτικών ακάνθων και δυσλειτουργία στην νευρογέννηση (Heim et al., 2004). Σε ανθρώπους και ζώα που βιώνουν παρατεταμένο στρες παρατηρούνται συμπεριφορικά συμπτώματα όμοια με αυτά της κατάθλιψης (Abramson et al., 1978). Σημαντική μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ιπποκάμπου έχει παρατηρηθεί σε ζώα που υφίστανται παρατεταμένο στρες (Southwick et al., 2005). Επίσης, διευκολύνοντας τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση στον ραχιαίο ιππόκαμπο προλαμβάνεται ή αναστέλλεται η ανάπτυξη της μαθημένης αβοηθησίας (learned helplessness). Βλαβερές επιπτώσεις υφίσταται και ο προμετωπιαίος φλοιός. Καθώς ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός λειτουργούν ανασταλτικά για τον άξονα Υπόφυσης-Υποθαλάμου-φλοιού των επινεφριδίων, μπορεί σταδιακά να χαθεί ο ανασταλτικός έλεγχος του άξονα (Nestler et al., 2002).

Φαίνεται πως η διάρκεια και η ένταση της κατάθλιψης έχει αρνητική συσχέτιση με τον όγκο του ιπποκάμπου, καθώς μελέτες με νεώτερους και λιγότερο σοβαρά πάσχοντες δεν παρατηρούν μειωμένου όγκου ιππόκαμπο, σε αντίθεση με μελέτες τα υποκείμενα των οποίων ήταν γηραιότεροι ασθενείς με κατάθλιψη μεγαλύτερης διάρκειας (Caetano et al., 2004). Ωστόσο, στοιχεία από μελέτες σε μεταθανάτιους εγκεφάλους δείχνουν ότι ο όγκος του ιπποκάμπου μειώνεται

σημαντικά σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ασχέτως ηλικίας του ασθενούς και της χρονιότητας της νόσου (Stockmeier et al., 2004).

Τέλος, σε μεταθανάτιους εγκεφάλους ασθενών που ακολουθούσαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική θεραπεία ως το θάνατο, όπως έχει προαναφερθεί στο κεφάλαιο της νευροχημείας, έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα του πολυπεπτιδίου BDNF σε ιστούς του ιπποκάμπου (Hashimoto, 2010), στοιχείο που συνεισφέρει στην επιβεβαίωση της συσχέτισης της συγκεκριμένης εγκεφαλικής δομής με την κατάθλιψη.

### 3. ΑΜΥΓΔΑΛΗ

Η αμυγδαλή σχετίζεται με τη συγκινησιακή ρύθμιση. Διατηρεί ένα σημαίνοντα ρόλο στην ερμηνεία των συγκινησιακών ερεθισμάτων (Mervaala et al., 2000). Έχει προσφάτως παρατηρηθεί αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα στην αμυγδαλή υγιών υποκειμένων, ως αντίδραση σε φοβικά ερεθίσματα (Hariri et al., 2002). Η αμυγδαλή έχει εκτεταμένες διασυνδέσεις με τον προμετωπιαίο φλοιό και έχει παρατηρηθεί αυξημένη δραστηριότητα στην αριστερή αμυγδαλή καταθλιπτικών ασθενών (Drevets et al., 1992). Στην αμυγδαλή των καταθλιπτικών ασθενών παρατηρείται ασυμμετρία όγκου, με την αριστερή να είναι μεγαλύτερη της δεξιάς (Mervaala et al., 2000).

Από μελέτες σε εγκεφάλους ζώων γνωρίζουμε ότι η αμυγδαλή αποτελείται από διακριτούς υποπυρήνες. Ο πλευρικός (έξω) και ο βασικός-έξω πυρήνας της λαμβάνουν επεξεργασμένες αισθητηριακές πληροφορίες και έχουν προβολές στον κεντρικό πυρήνα, ο οποίος προβάλλει σε περιοχές στόχους του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους, που άμεσα ρυθμίζουν την αυτόνομη και σωματική απαντητικότητα (Whalen et al., 2002). Σύμφωνα με τον P. Whalen, προβολές των πυρήνων αυτών εκτείνονται και σε χολινεργικούς, ντοπαμινεργικούς, σεροτονινεργικούς και νοραδρενεργικούς νευρώνες, που μπορούν να ενισχύσουν την απαντητικότητα του φλοιού και έχουν εκτενή επίδραση στην διαβίβαση στο θάλαμο. Έτσι, η αμυγδαλή, λόγω των διασυνδέσεών της και της εισροής και εκροής πληροφοριών, βρίσκεται σε ιδανική θέση για την παρακολούθηση των

περιβαλλοντικών και των επακόλουθων συμπεριφορικών τροποποιήσεων (Whalen et al., 2002). Οι γλουταμινεργικές προβολές του μέσου PFC συνάπτονται με GABA-εργικούς νευρώνες κι έτσι δρουν ανασταλτικά στη μαθημένη πρόκληση αποστροφής για την οποία ευθύνεται η αμυγδαλή (Davidson, 2002). Ευρήματα από μελέτες σε εγκεφάλους ανθρώπων φαίνεται να συμφωνούν. Ο ερεθισμός της αμυγδαλής ανθρώπων σε εγρήγορση (που πάσχουν από επιληψία ή έχουν κάποια βλάβη στην αμυγδαλή) προκαλεί ανάκληση συναισθημάτων παρελθόντων εμπειριών, που έχουν αποτιμηθεί ως αρνητικά και τα υποκείμενα συχνά δηλώνουν ότι τα ανακληθέντα στη μνήμη τους γεγονότα τους προκαλούν φόβο (Whalen et al., 2002). Η δραστηριότητα της αμυγδαλής φαίνεται ότι ρυθμίζεται από τον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς βλάβη στον PFC παρατείνει την πρόκληση αποστροφής από την αμυγδαλή (Davidson, 2002).

Σε επίπεδο συμπεριφοράς, άτομα με αμφίπλευρη βλάβη στην αμυγδαλή φαίνεται ότι παρουσιάζουν δυσκολία στην επεξεργασία φοβικών εκφράσεων προσώπου (Adolphs et al., 1995), καθώς και ερμηνεύουν τις απειλητικότερες εκφράσεις ως αξιόπιστες και προσιτές (Adolphs et al., 1998). Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι σε συνθήκες σαν αυτές κατά τα πειράματα της εξαρτημένης μάθησης του Ρανιον, αποτυπώνουν μεγαλύτερη δραστηριοποίηση της αμυγδαλής σε προηγουμένως ουδέτερα ερεθίσματα, όταν αυτά παρουσιάζονται στο υποκείμενο συνοδεία, παραδείγματος χάριν, ενός δυνατού θορύβου (LaBar et al., 1998). Πάντως, η συναισθηματική κατάσταση του υποκειμένου από μόνη της δεν είναι επαρκής για την περαιτέρω αύξηση της δραστηριότητας στην αμυγδαλή. Μελέτες οι οποίες εξετάζουν τη δραστηριότητα της αμυγδαλής στην παρουσίαση εξωτερικών ερεθισμάτων (π.χ. εκφράσεις προσώπων), σε συνδυασμό με τον έλεγχο της κατάστασης της διάθεσης του υποκειμένου, φανερώνουν ότι, παρόλο που η απαντητικότητα της αμυγδαλής σε τέτοια ερεθίσματα συσχετίζεται με την αναφερόμενη κατάσταση της διάθεσης του υποκειμένου, αυτό δεν σημαίνει ότι η δραστηριότητα της είναι το νευρωνικό υπόστρωμα για την βίωση τέτοιων υποκειμενικών συναισθημάτων (Whalen et al., 2002).



#### 4. ΚΡΟΤΑΦΙΚΟΣ ΛΟΒΟΣ

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση που φαίνεται να υπάρχει μεταξύ της επιληψίας και της κατάθλιψης. Κατά τον Lewis (1936), ο Ιπποκράτης είχε παρατηρήσει ότι οι μελαγχολικοί συχνά γίνονται επιληπτικοί και οι επιληπτικοί μελαγχολικοί. Κατά τον Ιπποκράτη, αυτό καθορίζεται από την κατεύθυνση της πάθησης. Αν βαρύνει το σώμα, τότε μιλάμε για επιληψία, αν βαρύνει το πνεύμα, τότε μιλάμε για μελαγχολία (Lewis, 1936).

Διάφορες έρευνες παρουσιάζουν ευρήματα που δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ προϋπάρχουσας κατάθλιψης και επιληψίας (Salgado et al., 2010). Μια έρευνα των Hesdorffer και συνεργατών (2000), αναφέρει ότι ασθενείς με επιληψία έχουν 3,7 περισσότερες πιθανότητες να έχουν ιστορικό κατάθλιψης προϋπάρχον της επιληψίας, από ό,τι η ομάδα ελέγχου. Παρόλο που είναι λογικό οι διαταραχές της διάθεσης να είναι φυσικό επακόλουθο των επιληπτικών κρίσεων, δηλαδή να παρουσιάζονται σαν επίπτωση των κρίσεων, σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία σημαντικός αριθμός ατόμων με μεταγενέστερη έναρξη επιληψίας έπασχαν από κατάθλιψη πριν από την πρώτη τους επιληπτική κρίση (Salgado et al., 2010). Κατά τους ίδιους συγγραφείς η υψηλή συννοσηρότητα της κατάθλιψης και της επιληψίας υποδεικνύει την ύπαρξη ενός κοινού μηχανισμού στον οποίο εμπλέκονται κοινές νευροανατομικές δομές του εγκεφάλου.

Υπολογίζεται ότι η συννοσηρότητα της επιληψίας με την κατάθλιψη αφορά το 30% των ασθενών με επιληψία (Hermann et al., 2000). Η επιληψία ίσως να σχετίζεται ειδικότερα με την δυσθυμική διαταραχή, δηλαδή με πιο ήπια αλλά μακροχρόνια καταθλιπτικά συμπτώματα (Salgado et al., 2010). Κατά τους ίδιους συγγραφείς, η σχέση κατάθλιψης (δυσθυμίας) και επιληψίας φαίνεται ότι εξειδικεύεται σε μια σχέση κατάθλιψης και επιληψίας μέσου κροταφικού λοβού (MTLE). Μεταξύ των περιοχών που εμπλέκονται στην κατάθλιψη, αλλά και στην MTLE είναι η αμυγδαλή, ο υπόκαμπος, τα βασικά γάγγλια, ο θάλαμος και οι συνδετικοί οδοί αυτών (Salgado et al., 2010).

Σε μια διαχρονική μελέτη ασθενών με επιληψία, από τους οποίους άλλοι υποβλήθηκαν σε λοβοεκτομή, άλλοι όχι, που πραγματοποιήθηκε από τους Altshuler, Rausch, Delrahim, Kay και Grandal (1999), βρέθηκε ότι από τους 49 ασθενείς που υπέστησαν λοβοεκτομή το 45% είχε ιστορικό χρόνιας κατάθλιψης, ενώ από τους μη εγχειρισμένους το 15% έπασχε από κατάθλιψη. Από τους ασθενείς που υπέστησαν λοβοεκτομή το 77% είχε ιστορικό προϋπάρχουσας κατάθλιψης. Ασθενείς με MTLE είχαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά προϋπάρχουσας χρόνιας κατάθλιψης. Η έρευνα αφορά 62 ασθενείς με δυσεπίλυτη επιληψία, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 10,9 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση ή την λοβοεκτομή. Χρόνια ιστορικά μείζονος κατάθλιψης ήταν ιδιαίτερα συχνά κυρίως σε άντρες. Η λοβοεκτομή είχε συχνά ως αποτέλεσμα (σχεδόν στους μισούς ασθενείς με MTLE) την απάλειψη των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ επανέναρξη της καταθλιπτικής διαταραχής παρατηρήθηκε στο 10% αυτών (Altshuler et al., 1999).

Επιπροσθέτως, οι επιληπτικοί ασθενείς, ιδιαίτερα αυτοί με επιληψία κροταφικού λοβού (Temporal Lobe Epilepsy), έχουν υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονιών και αυτοκτονικού ιδεασμού σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Richrdson, 2006). Το μεταχιμακό σύστημα εμπλέκεται στη ρύθμιση των συναισθημάτων. Στην πρωταρχική, σε σχέση με την επιληψία, κατάθλιψη παρατηρείται υποαιμάτωση ή υπομεταβολισμός του πρόσθιου κροταφικού λοβού, του κατώτερου πρόσθιου λοβού και του πρόσθιου προσαγωγίου (Altshuler et al., 1999). Παρομοίως, κατά τους Bromfield και συνεργάτες, παρατηρείται σημαντικός υπομεταβολισμός στον κατώτερο πρόσθιο λοβό στους ασθενείς με επιληψία αριστερού κροταφικού λοβού (LTE) με κατάθλιψη, σε σχέση με ασθενείς LTE χωρίς κατάθλιψη (Altshuler et al., 1999). Πάντα σύμφωνα με τους Altshuler και συνεργάτες, μελετώντας μια ομάδα ασθενών με επιληψία και κατάθλιψη, οι Victoroff και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι ο μετρίου βαθμού υπομεταβολισμός στον αριστερό κροταφικό λοβό και ο υψηλού βαθμού συνολικός υπομεταβολισμός στους ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού (TLE), σχετίζονται σημαντικά με τη μείζονα κατάθλιψη (Altshuler et al., 1999). Φυσικά υπάρχουν σοβαρές ψυχολογικές συνέπειες στους ασθενείς με χρόνιες νευρολογικές διαταραχές, όπως η επιληψία,

ωστόσο υπάρχουν πλέον σημαντικά στοιχεία που συνδέουν την κατάθλιψη με την επιληψία, παρόλο που το θέμα χρίζει εκτενέστερης μελέτης (Richardson et al., 2007).

## 5. ΘΑΛΑΜΟΣ

Στο Θάλαμο, ο οποίος έχει εκτεταμένες συνδέσεις με το μετωπιαίο λοβό και τον υποθάλαμο, συγκλίνουν σχεδόν όλες οι αισθητικές πληροφορίες (Snell, 1995). Για τον ραχιαίο-έσω πυρήνα του θαλάμου υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι *«βρίσκεται στην οδό που εξυπηρετεί τις υποκειμενικές συναισθηματικές καταστάσεις και την προσωπικότητα του ατόμου»* (Snell, 1995).

Ο θάλαμος είναι μια κρίσιμη δομή στα ανατομικά εγκεφαλικά συστήματα, που εν δυνάμει εμπλέκονται στις διαταραχές της διάθεσης, καθώς όλο και περισσότερα στοιχεία προτείνουν ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Mu et al., 2007). Η στερεοταξική τομή στο θάλαμο ασθενών με ασυνήθιστες κινήσεις, ακολουθείται συχνά από ένα αναστρέψιμο καταθλιπτικό σύνδρομο (Angelini et al., 1982). Δεν έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες στο μέγεθος του θαλάμου σε MRI σε μονοπολικούς ή διπολικούς ασθενείς, ωστόσο έχει παρατηρηθεί μειωμένη αιμάτωση του θαλάμου στο δεξιό ημισφαίριο μετά από διαδικασίες επαγωγής της διάθεσης, ενώ διάφορες μελέτες υποδεικνύουν υπερδραστηριότητα περιοχών των πυρήνων της μέσης γραμμής του θαλάμου κατά τη διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων, η οποία μειώνεται όταν η νόσος βρίσκεται υπό έλεγχο με φαρμακευτική θεραπεία, γεγονός που σημαίνει ότι η υπερδραστηριότητα των περιοχών της μέσης γραμμής του θαλάμου σχετίζεται με την κατάθλιψη (Mu et al., 2007).

Νευροαπεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή σε ύφεση φανερώνουν αυξημένο μεταβολισμό σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές μεταξύ των οποίων και οι πυρήνες της μέσης γραμμής του θαλάμου (Greicius et al., 2007). Φαίνεται ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς υπάρχει υψηλή λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του πρόσθιου φλοιού, της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου και του θαλάμου. Από τους Zhu και συνεργάτες (2011), έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της ενεργοποίησης των νευρωνικών προβολών που

συνδέουν τους παρακοιλιακούς πυρήνες του θαλάμου και την κεντρική αμυγδαλή σε ζώα σε πειραματικές συνθήκες FST (Forced Swimming Test). Η ενεργοποίηση του παρακοιλιακού θαλάμου, σύμφωνα με τους ίδιους, είναι πιθανό να εμπλέκεται με την καταθλιπτική συμπεριφορά μέσω της μεταφοράς πληροφοριών στην κεντρική αμυγδαλή.

## **E. ΝΕΥΡΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

Οι κυριότερες φαρμακευτικές θεραπείες για την καταθλιπτική διαταραχή αφορούν τα τρικυκλικά (TCAs), τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) και τα δεύτερης γενιάς ή άτυπα αντικαταθλιπτικά (Kalat, 1995/1998). Όλες αυτές οι κατηγορίες φαρμάκων επικεντρώνουν τη δράση τους στους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται με την καταθλιπτική διαταραχή, τις κατεχολαμίνες και τη σεροτονίνη.

Ωστόσο, η μονοαμινική υπόθεση της καταθλιπτικής διαταραχής δεν εξηγεί επαρκώς την αντικαταθλιπτική δράση των αντικαταθλιπτικών ουσιών. *«Πολλοί μελαγχολικοί ασθενείς φαίνεται ότι έχουν αυξημένη ανακύκλωση της νοραδρεναλίνης»* (Araña & Hyman, 1994). Ο διαφορετικός ισχύος αποκλεισμός επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή νοραδρεναλίνης, που προκαλούν τα κυκλικά αντικαταθλιπτικά, δεν σχετίζεται με τις διαφορές που προκύπτουν στην κλινική αποτελεσματικότητά τους (Mycek et al., 1997/1998). Ουσίες που προκαλούν την απελευθέρωση σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης στις συνάψεις είναι σπανίως αποτελεσματικές στη μείζονα κατάθλιψη και η αναστολή επαναπρόσληψης κατεχολαμινών και σεροτονίνης, που προκύπτει από τα τρικυκλικά και τους SSRIs καθώς και η αναστολή της MAO, που προκαλείται από τα MAOIs, παρατηρούνται μέσα σε λίγες ώρες από την χορήγηση των φαρμάκων, ενώ τα αντικαταθλιπτικά τους αποτελέσματα δεν λαμβάνουν χώρα νωρίτερα από δυο με τέσσερις εβδομάδες μετά τη χορήγηση (Araña & Hyman, 1994). Επιπροσθέτως, στην περίπτωση των τρικυκλικών παραδείγματος χάριν, η διέγερση των αυτοϋποδοχέων, μετά τη συσσώρευση του νευροδιαβιβαστή στο συναπτικό χάσμα, μειώνει περαιτέρω την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή και *«η παρατεταμένη*

*διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων βαθμιαία μειώνει την ευαισθησία τους» (Kalat, 1995/1998).*

Καταλήγοντας ο Kalat (1995/1998) αναφέρει, ότι δεν είναι σαφές αν το συνδυαστικό αποτέλεσμα των διαδικασιών αυτών αυξάνει ή μειώνει την διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων. Μάλλον ο μηχανισμός της κατάθλιψης είναι πολυπλοκότερος από την παρουσία μειωμένης ποσότητας συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών και είναι σκόπιμο να διασαφηνιστεί ερευνητικά ο ακριβής τρόπος δράσης των αντικαταθλιπτικών και τα βαθύτερα αίτια της καταθλιπτικής διαταραχής.

## 1. ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμιπραμίνη) δρουν *«εμποδίζοντας τον προσυναπτικό νευρώνα να επαναπροσλάβει τις κατεχολαμίνες ή τη σεροτονίνη μετά από την απελευθέρωσή τους»* (Kalat, 1995/1998). Τα τρικυκλικά, επίσης, αποκλείουν σεροτονινεργικούς, α-αδρενεργικούς, ισταμινικούς και μουσκαρινικούς υποδοχείς, χωρίς να είναι γνωστό αν ο αποκλεισμός αυτών ή κάποιων εξ αυτών των υποδοχέων συμβάλλει στα θεραπευτικά αποτελέσματά τους (Mycek et al., 1997/1998). Ως αποτέλεσμα της δράσης ενός φαρμάκου σε διαφορετικούς τύπους υποδοχέων, μεταβάλλεται η κυτταρική λειτουργία και προκαλούνται παρατηρήσιμες επιδράσεις στην φυσιολογική και ψυχολογική λειτουργικότητα (Παναγής, 2002). Οι νευροδιαβιβαστές παραμένουν περισσότερο στη σύναψη και παρατείνεται η διέγερση που προκαλούν στο μετασυναπτικό κύτταρο (Kalat, 1995/1998).

Οι θεραπευτικές επιδράσεις των τρικυκλικών παρουσιάζονται μετά από μια λανθάνουσα περίοδο που διαρκεί από δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Σημαντικός αριθμός ασθενών δεν ανταποκρίνεται στα τρικυκλικά, καθώς το ποσοστό δραστηκότητάς τους στην κατάθλιψη είναι 70-80% (Arana & Hyman, 1994).

Τα τρικυκλικά αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, ανακουφίζουν από την κατάθλιψη, αλλά επιφέρουν καταστολή, λόγω του αποκλεισμού των υποδοχέων της ισταμίνης (Παναγής, 2002). Στις

ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται αύξηση του σωματικού βάρους, αντιχολινεργικές παρενέργειες, καρδιοτοξικότητα και υποτασική δράση (Arana & Hyman, 1994). Πολλές φορές οι ανεπιθύμητες ενέργειες των τρικυκλικών είναι τόσο έντονες (ζαλάδα, υπνηλία, θαμπή όραση, ξηροστομία, υπερβολική εφίδρωση), που οι ασθενείς σταματούν την πρόσληψη του φαρμάκου ή μειώνουν τη δόση σε βαθμό που το φάρμακο καθίσταται μη δραστικό (Kalat, 1995/1998).

## 2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΟΝΟΑΜΙΝΟΞΕΙΔΑΣΗΣ

Μια κατηγορία ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι αυτά που επιδρούν στα ένζυμα που ρυθμίζουν τη διαθεσιμότητα συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών στη σύναψη (Παναγής, 2002). Τη δεκαετία του 1950 δημιουργήθηκε ένα φάρμακο για τη φυματίωση, η ιπρονιαζίδα, που αρχικά χρησιμοποιούνταν ως υλικό για φωτοβολίδες (Kalat, 1995/1998). Σύντομα διαπιστώθηκε ως αντικαταθλιπτικό και αναγνωρίστηκε ως αναστολέας του ενζύμου μονοαμινοξειδάση (MAO) (Arana & Hyman, 1994). Η MAO *«είναι ένα μιτοχονδριακό ένζυμο που βρίσκεται στο νευρικό και σε άλλους ιστούς, όπως στο έντερο και στο ήπαρ»* (Mycek et al., 1997/1998). *«Αυτά τα ένζυμα λειτουργούν διασπώντας νευροδιαβιβαστές και η αναστολή τους από φάρμακα αυξάνει τη συναπτική διαθεσιμότητα του νευροδιαβιβαστή»* (Παναγής, 2002). Η MAO στο νευρώνα δρα σαν «βαλβίδα ασφαλείας» απαμινώνοντας οξειδωτικά και αδρανοποιώντας τα επιπλέον μόρια νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης) που διαφεύγουν από τα συναπτικά κυστίδια κατά την κατάσταση ηρεμίας του νευρώνα (Mycek et al., 1997/1998).

*«Η MAO βρίσκεται κυρίως στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και αποτελεί το πρωταρχικά υπεύθυνο ένζυμο για τον ενδοκυττάριο καταβολισμό των βιογενών αμινών. Στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις η MAO μεταβολίζει τις κατεχολαμίνες που βρίσκονται έξω από τα κυστίδια στα οποία αποθηκεύονται»* (Arana & Hyman, 1994). Το ένζυμο μονοαμινοξειδάση μεταβολίζει τις κατεχολαμίνες και τη σεροτονίνη σε αδρανείς μορφές κι έτσι σταματά η επίδρασή τους, δηλαδή η διέγερση που προκαλούν στο μετασυναπτικό κύτταρο (Kalat, 1995/1998). Κατά τον

ίδιο συγγραφέα, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης αναστέλλουν τη δράση αυτή κι έτσι «τα μόρια του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνονται παραμένουν περισσότερο από το σύνθητες στη σύναψη, χωρίς να έχουν αδρανοποιηθεί, επομένως διεγείρουν το μετασυναπτικό κύτταρο περισσότερο από ό,τι συνήθως».

Από τις κύριες ουσίες αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης είναι η φαινελζίνη, η τρανυλκυπρομίνη και η ισοκαρβοξαζίδη (Araña & Hyman, 1994). Τα φάρμακα που έχουν μη αναστρέψιμη ανασταλτική δράση στην μονοαμινοξειδάση, όπως η φαινελζίνη και η ισοκαρβοξαζίδη, χρησιμοποιούνται κυρίως ως αντικαταθλιπτικά (Παναγής, 2002). Η φαινελζίνη, η ισοκαρβοξαζίδη και η τρανυλκυπρομίνη επηρεάζουν και τους δύο υπότυπους της MAO, τη MAO τύπου A, που μεταβολίζει τη νοραδρεναλίνη και τη σεροτονίνη και τη MAO τύπου B, η οποία δρα στη φαινυλαιθυλαμίνη και στη βενζυλαμίνη (Araña & Hyman, 1994). Τα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα των αναστολέων της MAO παρατηρούνται μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες, όπως συμβαίνει και με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων μονοαμινοξειδάσης, η χρήση της φαινελζίνης έχει συχνά περισσότερες παρενέργειες σε σχέση με την τρανυλοκυπρομίνη και ειδικότερα συνοδεύεται από αύξηση του σωματικού βάρους, υπνηλία, αντιχολινεργικά συμπτώματα, όπως ξηροστομία και σεξουαλικές δυσλειτουργίες, κυρίως ανικανότητα ή ανοργασμικότητα (Araña & Hyman, 1994). Σύμφωνα πάντα με τους Araña & Hyman, η ισοκαρβοξαζίδη αλλά και η φαινελζίνη συνοδεύονται από υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης σοβαρής τοξικής ηπατικής βλάβης σε σχέση με την τρανυλκυπρομίνη, ενώ η τελευταία έχει λιγότερες πιθανότητες να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει έντονη αϋπνία.

### 3. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ

Τα αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς ή άτυπα αντικαταθλιπτικά ασκούν ειδικότερες δράσεις σε ένα μόνο νευροδιαβιβαστή. Οι SSRIs παραδείγματος χάριν (selective serotonin reuptake inhibitors, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης

σεροτονίνης), όπως είναι η φλουοξετίνη, εμποδίζουν την επαναπρόληψη σεροτονίνης από την προσυναπτική απόληξη (Kalat, 1995/1998). Τα άτυπα αντικαταθλιπτικά έχουν την ίδια περίπου ταχύτητα έναρξης των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (τέσσερις εβδομάδες) με τα τρικυκλικά και τους αναστολείς MAO (Arana & Hyman, 1994).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών δεύτερης γενιάς είναι ηπιότερες και πιο προβλέψιμες σε σχέση με τα τρικυκλικά και τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, εξαιτίας της επιλεκτικής τους δράσης (Kalat, 1995/1998). Η **φλουοξετίνη** έχει μικρή επίδραση στην επαναπρόληψη νοραδρεναλίνης, παρουσιάζει σχετικά μικρό κίνδυνο αντιχολινεργικών παρενεργειών και καρδιοτοξικότητας (Mycek et al., 1997/1998). Η φλουοξετίνη συνήθως προκαλεί ναυτία και κεφαλαλγία, οι οποίες σπανίως είναι σοβαρής έντασης, καθιστώντας έτσι δυνατή τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων και την επίτευξη μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας (Kalat, 1995/1998). Αποτέλεσμα της επαγόμενης αναστολής της προσυναπτικής επαναπρόληψης σεροτονίνης *«που προκαλεί αύξηση στη διαθεσιμότητα σεροτονίνης σε όλους τους μετασυναπτικούς υποδοχείς της»*, είναι η ύφεση της κατάθλιψης αλλά και ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αϋπνία, άγχος και σεξουαλική δυσλειτουργία (Παναγής, 2002), διέγερση, νευρομυϊκή ανησυχία και διάρροια (Arana & Hyman, 1994).

Σπανίως η φλουοξετίνη προκαλεί σκέψεις αυτοκτονίας και έχει εγερθεί ένα ηθικό ζήτημα σε σχέση με τη απότομη επίδρασή της στην προσωπικότητα του ατόμου, καθώς έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις ότι αυξάνει την αυτοεκτίμηση του ατόμου, μειώνει τις αναστολές και τροποποιεί το σχετίζεσθαι με τους ανθρώπους (Kalat, 1995/1998).

Άλλες ουσίες που χρησιμοποιούνται ως άτυπα αντικαταθλιπτικά είναι η **βουπροπιόνη**, η **αλπραζολάμη** και η **τραζοδόνη**.

Σύμφωνα με τους Arana & Hyman (1994), η χορήγηση **βουπροπιόνης** συνοδεύεται από τέσσερις φορές υψηλότερη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με τα άλλα αντικαταθλιπτικά και καθώς πρόκειται για μια συγγενή χημική ένωση της αμφεταμίνης, αναφέρονται διεγερτικές ιδιότητες μετά τη χορήγησή της



σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Παρουσιάζει λίγες από τις αντιχολινεργικές ιδιότητες των τρικυκλικών, δεν προκαλεί ορθοστατική υπόταση, δεν αλλοιώνει κατά σημαντικό τρόπο την καρδιακή αγωγιμότητα και αναφέρονται κατά τη χρήση της αταξία, μυόκλονος, δυστονία και μικρής συχνότητας ψυχωσικά συμπτώματα (Araña & Hyman, 1994).

Η βουπροπιόνη δεν θεωρείται αντικαταθλιπτικό πρώτης επιλογής, αλλά μπορεί να φανεί χρήσιμο για ασθενείς που δεν απαντούν σε άλλα αντικαταθλιπτικά και σε καταθλιπτικούς ασθενείς που παρουσιάζουν υπερβολική λήψη τροφής, καθώς έχει «*διεγερτικού τύπου ανορεκτικές ιδιότητες*» (Araña & Hyman, 1994).

Η **αλπραζολάμη**, μια τριαζολοβενζοδιαζεπίνη, ενδείκνυται κυρίως για το άγχος και το άγχος της καταθλιπτικής διαταραχής και δεν φαίνεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα στη μείζονα κατάθλιψη (Araña & Hyman, 1994). Σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς, έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί καταστάσεις διέγερσης σε ασθενείς που δεν έχουν τέτοια στοιχεία στο ιστορικό τους και σε ορισμένες περιπτώσεις εξάρτηση, καθώς στη διακοπή της θεραπείας με αλπραζολάμη αναφέρονται συμπτώματα στέρησης, όπως ανησυχία, νευρομυϊκή δυσφορία, άγχος, αϋπνία και η σχετικά απότομη διακοπή της είναι πιθανό να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις.

Η **τραζοδόνη** είναι αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και «*μπορεί να δράσει ως σεροτονινομιμητική ουσία, ενδεχομένως δια μέσου του κυριότερου μεταβολίτη της, της μ-χλωροφαινυλοπιπεραζίνης (m-CPP) που αποτελεί ισχυρό μετασυναπτικό αγωνιστή της σεροτονίνης*» (Araña & Hyman, 1994). Παρατηρείται σχετική απουσία τοξικών επιδράσεων με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων κι είναι ίσως ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις ασθενών με «*ιστορικό παρορμητικών αποπειρών αυτοκτονίας*» (Araña, 1994). Στις παρενέργειές της συγκαταλέγονται η καταστολή, η ορθοστατική υπόταση, η ναυτία, ο εμετός και ο πριαπισμός (παρατεταμένη στύση).

Τέλος, μια σχετικά νέα φαρμακευτική ουσία φαίνεται να υπόσχεται μια εναλλακτική λύση στην θεραπεία της κατάθλιψης. Πρόκειται για την αγκομελατίνη

(agomelatine), ένα συνθετικό μελατονινεργικό αγωνιστή MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> υποδοχέων, η οποία σε αντίθεση με την μελατονίνη έχει και ανταγωνιστικές ιδιότητες για τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5-HT<sub>2c</sub>) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Esser et al., 2009). Σύμφωνα με την Esser και συνεργάτες, σε πολλές προκλινικές και κλινικές μελέτες υποδεικνύεται ότι η αγκομελατίνη έχει ενεργοποιητικές και αντικαταθλιπτικές επιδράσεις συγκρίσιμες με αυτές των καθιερωμένων αντικαταθλιπτικών και βρίσκεται υπό την εξέταση των ευρωπαϊκών αρχών.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όσο προχωράει η μελέτη και η έρευνα γύρω από τις καταθλιπτικές διαταραχές, αποκαλύπτεται όλο και περισσότερο η πολυπλοκότητα του νευροφυσιολογικού μηχανισμού που τις «υποστηρίζει» ή και τις προκαλεί, αλλά και η σχέση τους με τους γενικότερους περιβαλλοντικούς (κοινωνικο-οικονομικούς, πολιτισμικούς) παράγοντες.

Παρατηρήσαμε τη δράση νευροδιαβιβαστών, ορμονών και άλλων παραγόντων στις εγκεφαλικές δομές (προμετωπιαίος φλοιός, ιππόκαμπος, αμυγδαλή κ.α.), η οποία διαφέρει πολλές φορές από περιοχή σε περιοχή. Διαπιστώσαμε ότι οι διάφορες θεραπείες της κατάθλιψης έχουν επιδράσεις σ' αυτές τις ουσίες, αλλά και στις δομές όπου αυτές δρουν. Ότι οι νευροχημικές δραστηριότητες προκαλούν διαφοροποιήσεις στη λειτουργία των περιοχών αυτών, ότι τα διαφορετικά επίπεδα λειτουργικότητας των εγκεφαλικών δομών τροποποιούν τις νευροχημικές δραστηριότητες ή τις επιδράσεις αυτών.

Ο τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρά ο εγκέφαλος με το περιβάλλον αλλά και η ερμηνεία που δίνει το άτομο σε αυτό, καθιστά σαφή τον σημαντικότερο ρόλο του περιβαλλοντικού παράγοντα στην ανάπτυξη και την πορεία της νόσου.

Στα ευρήματα μιας πολύ πρόσφατης έρευνας του Ερευνητικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας (ΕΠΙΨΥ) που πραγματοποιήθηκε από τον Φεβρουάριο μέχρι τον Απρίλιο του 2011 σε δείγμα 2256 ατόμων ηλικίας 18 ετών και άνω πανελλαδικά, που δημοσιεύτηκε στην Αθηναϊκή εφημερίδα Ελευθεροτυπία στις 5.10.2011 (Δέδε, 2011), παρατηρούμε ότι το 20,9% των ατόμων με υψηλή οικονομική δυσχέρεια εμφανίζει μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, ποσοστό τριπλάσιο από αυτό των ατόμων που αντιμετωπίζουν λιγότερα οικονομικά προβλήματα (6,2%). Παρομοίως, σύμφωνα με την ίδια έρευνα, τα άτομα της πρώτης κατηγορίας έχουν σκέψεις αυτοκτονίας σε ποσοστό 21,2%, ποσοστό επίσης τριπλάσιο συγκριτικά με όσους έχουν ηπιότερες οικονομικές δυσκολίες (7,4%).

Είναι, λοιπόν, επιτακτική η ανάγκη συνέχισης της έρευνας σχετικά με τα αίτια, τους μηχανισμούς και τις θεραπείες της κατάθλιψης. Είναι, επίσης, άμεσα αναγκαίο, οι γνώσεις που έχουμε κατακτήσει για τη νόσο και οι τρόποι που έχουμε αναπτύξει για τη θεραπεία, αλλά και την πρόληψή της, να προσφερθούν στην κοινωνία, η οποία φαίνεται να πάσχει σε μεγάλο βαθμό, ώστε να τροποποιηθεί το γενικότερο κοινωνικό περιβάλλον στο οποίο είναι παρατεταμένα εκτεθειμένοι σήμερα οι άνθρωποι.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Α. Ξένη βιβλιογραφία

- Abramson, L., Seligman, M., & Teasdale, J. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 49-74.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1995). Fear and the human amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 15(9), 5879-5891.
- Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, AR. (1998). The human amygdala in social judgement. *Nature*, 393, 470-474.
- Altshuler, L., Rausch, R., Delrahim, S., Kay, J., & Crandall, P. (1999). Temporal Lobe Epilepsy, Temporal Lobectomy, and Major Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 436-443.
- Angelini, L., Nardocci, N., Bono, R., & Broggi, G. (1982). Depression after stereotactic thalamotomy in patients with abnormal movements. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 3(4), 301-310.
- Arana, G., & Hyman, S. (1994). Ψυχοφαρμακολογία. (Ι. Νέστορος, Επιμ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Avery, D., & Winokur, G. (1977). The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. *Biological Psychiatry*, 12(4), 507-23.
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, 53(5), 319-330.
- Barondes, S. (1997). Στοιχεία Μοριακής Νευροβιολογίας & Βιολογικό Υπόστρωμα Ψυχικών Διαταραχών (Α. Καστελλάκης & Γ. Παναγής, επιμ.). Αθήνα: "ΕΛΛΗΝ".
- Barrot, M., Olivier, J., Perrotti, L., DiLeone, R., Berton, O., Eisch, A., Imprey, S., Storm, D., Neve, R., Yin, J., Zachariou, V., & Nestler, E. (2002). CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioral responses to emotional stimuli. *PNAS*, 99(17), 11435-11440.
- Beck, A. (1964). Thinking and depression: II. Theory and therapy. *Archives of General Psychiatry*, 10(6), 561-571.
- Beck, J. (2004). Εισαγωγή στη Γνωστική Θεραπεία (Γ. Σίμος, επίμ.). Αθήνα: Πατάκη
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., Maertlaer, V., Hubain, P., Mendlewicz, J., & Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 36(6), 381-388.
- Caetano, S., Hatch, J., Brambilla, P., Sassi, R., Nicoletti, M., Mallinger, A., Frank, E., Kupfer, D., Keshavan, M., Soares, J. (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in

patients with current and remitted major depression. Psychiatry Research: Neuroimaging, 132, 141-147.

- Carlezon, W., Thome, J., Olson, V., Lane-Ladd, S., Brodtkin, E., Hiroi, N., Duman, R., Neve, R., & Nestler, E. (1998). Regulation of Cocaine Reward by CREB. Science, 282(5397), 2272-2275.
- Carlezon, W., Duman, R., & Nestler, E. (2005). The many faces of CREB. Trends in Neurosciences, 28(8), 436-445.
- Conti, A., & Blendy, J. (2004). Regulation of antidepressant activity by cAMP response element binding proteins. Molecular Neurobiology, 30(2), 143-155.
- Cryan, J., & Slattery, D. GABA<sub>B</sub> Receptors and Depression: Current Status. Advances in Pharmacology, 58, 1054-3589.
- Davidson, R. (2002). Anxiety and Affective Style: Role of Prefrontal Cortex and Amygdala. Biological Psychiatry, 51, 68-80.
- Deltheil, T., Guiard, B., Cerdan, J., David, D., Tanaka, K., Reperant, C., Guilloux, J., Coudore, F., Hen, R., & Gardier, A. (2008). Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. Neuropharmacology, 55(6), 1006-1014.
- Drevets, W., Videen, T., Price, J., Preskorn, S., Carmichael, T., & Raichle, M. (1992). A Functional Anatomical Study of Unipolar Depression. The Journal of Neuroscience, 12(9), 3628-3641.
- Ellenbogen, J., Hurford, M., Liebeskind, D., Neimark, G., & Weiss, D. (2005). Ventromedial frontal lobe trauma. Neurology, 64, 4757.
- Esser, D., Baghai, T., & Moller, H. (2009). Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. Core Evidence, 3, 171-179.
- Gagne, G., Ferman, M., Carpenter, L., & Price, L. (2000). Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. American Journal of Psychiatry, 157(12), 1960-1965.
- Gersner, R., Toth, E., Isserles, M., & Zangen, A. (2010). Site-specific antidepressant effects of repeated subconvulsive electrical stimulation: Potential role of brain-derived neurotrophic factor. Biological Psychiatry, 67, 125-132.
- Giedke, H., & Schwarzler, F. (2002). Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Medicine Reviews, 6(5), 361-377.
- Gillin, J. (1983). THE SLEEP THERAPIES OF DEPRESSION. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 7, 351-364.
- Golden, R., Gaynes, B., Ekstrom, D., Hamer, R., Jacobsen, F., Suppes, T., Wisner, K., & Nemeroff, C. (2005). The efficacy of Light Therapy of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence. The American Journal of Psychiatry, 162, 656-662.

- Greicius, M., Flores, B., Menon, V., Glover, G., Solvason, H., Kenna, H., Reiss, A., & Schatzberg, A. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, 62, 429-437.
- Hashimoto, K. (2010). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: A historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64, 341-357.
- Hariri, A., Mattay, V., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M., & Weinberger, D. (2002). Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science*, 297(5580), 400-403.
- Heim, C., Plotsky, P., & Nemeroff, C. (2004). Importance of Studying the Contributions of Early Adverse Experience to Neurobiological Findings in Depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 641-648.
- Hermann, B., Seidenberg, M., & Bell, B. (2000). Psychiatric Comorbidity in Chronic Epilepsy: Identification, Consequences, and Treatment of Major Depression. *Epilepsia*, 41(2), S31-S41.
- Hesdorffer, D., Hauser, W., Annegers, J., & Cascino, G. (2000). Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology*, 47, 246-249.
- Hoschl, C., & Hajek, T. (2001). Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(2), 81-88.
- Ishihara, M., & Sasa, M. (1999). Mechanism Underlying the Therapeutic Effects of Electroconvulsive Therapy (ECT) on Depression. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 80, 185-189.
- Kalat, J. (1998). Βιολογική Ψυχολογία. (Α. Καστελλάκης & Δ. Χριστίδης, Επιμ.) (5<sup>η</sup> έκδ., Τομ Β) Αθήνα: “ΕΛΛΗΝ”. (Το πρωτότυπο έργο δημοσιεύτηκε το 1995).
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J-M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109(2), 143-148.
- Kirkegaard, C., & Faber, J. (1998). The role of thyroid hormones in depression. *European Journal of Endocrinology*, 138, 1-9.
- Koenigs, M., Huey, E., Calamia, M., Raymond, V., Tranel, D., & Grafman, J. (2008). Distinct Regions of Prefrontal Cortex Mediate Resistance and Vulnerability to Depression. *The Journal of Neuroscience*, 28(47), 12341-12348.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201, 239-243.

- Kohli, M., Salyakina, D., Pfennig, A., Lucae, S., Horstman, S., Menke, A., Kloiber, S., Hennings, J., Brandly, B., Ressler, K., Uhr, M., Muller, B., Holsboer, F., & Binder, E. (2010). Association of Genetic Variants in the Neurotrophic Receptor-Encoding Gene NTRK2 and a Lifetime History of Suicide Attempts in Depressed Patients. Archives of General Psychiatry, 67(4), 348-359.
- Kohli, M., Lucae, S., Saeman, P., Schmidt, M., Demrkan, A., Hek, K., Czamara, D., Alexander, M., Salyakina, D., Ripke, S., Hoehn, D., Specht, M., Menke, A., Hennings, J., Heck, A., Wolf, C., Ising, M., Schreiber, S., Czisch, M., Muller, M., Uhr, M., Bettecken, T., Becker, A., Schramm, J., Rierschel, M., Maier, W., Bradley, B., Ressler, K., Nothen, M., Cichon, S., Craig, I., Breen, G., Lewis, C., Hofman, A., Tiemeier, H., vanDuijn, C., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B., & Binder, E. (2011). The Neuronal Transporter Gene SLC6A15 Confers Risk to Major Depression. Neuron, 70(2), 252-265.
- Kolb, B., & Whishaw, I. (2009). Εγκέφαλος και Συμπεριφορά. (Α. Καστελλάκης & Γ. Παναγής, επιμ.) (Τομ. Α) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ (Το πρωτότυπο έργο δημοσιεύτηκε το 2006).
- Labar, K., Gatenby, C., Gore, J., LeDoux, J., & Phelps, E. (1998). Human Amygdala Activation during Conditioned Fear Acquisition and Extinction: a Mixed-Trial fMRI Study. Neuron, 20(5), 937-945.
- Lewis, A. (1934). Melancholia: a Historical Review. The British Journal of Psychiatry, 80, 1-42.
- Linnoila, M., Cowdry, R., Lamberg, B-A., Makenen, T., & Rubinow, D. (1983). CSF triiodothyronine (rT3) levels in patients with affective disorders. Biological Psychiatry, 18, 1489-1492.
- Loo, C., & Mitchell, P. (2005). A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. Journal of Affective Disorders, 88(3), 255-267.
- Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTO and long-term memory? Neurobiology of Learning and Memory, 89(3), 312-323.
- Mervaala, E., Kononen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vaino, P., Partanen, K., Partanen, J., Tiihonen, J., Viinamaki, H., Karjalainen, A.-K., & Lehtonen, J. (2000). Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychological Medicine, 30, 117-125.
- Mohler, H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. Neuropharmacology, 1-12.
- Mu, J., Xie, P., Yang, Z., Yang, D., Lv, F., Luo, T., & Li, Y. (2007). H magnetic resonance spectroscopy study of thalamus in treatment resistant depressive patients. Neuroscience Letters, 425, 49-52.
- Mycek, M., Harvey, R., Champe, P. (1998). Φαρμακολογία. (Ι. Παπαδόπουλος & Γ. Παπαδόπουλος, επιμ.) (2<sup>η</sup> εκδ.) Αθήνα: "ΓΡ. ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ" (Το πρωτότυπο έργο δημοσιεύτηκε το 1997).

- Nestler, E., Barrot, M., DiLeone, R., Eisch, A., Gold, S., & Monteggia, L. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1), 13-25.
- Nestler, E., & Carlezon, W. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, 59, 1151-1159.
- Neusmeister, A., Goessler, R., Lucht, M., Kapitany, T., Bamas, C., & Kasper, S. (1996). Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 39(1), 16-21.
- Ongur, D., & Price, J. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral CORTEX*, 10(3), 206-219.
- Petty, F., Trivedi, M., Fulton, M., & Rush, J. (1995). Benzodiazepins as Antidepressants: Does GABA Play a Role in Depression? *Biological Psychiatry*, 28, 578-591.
- Richardson, E., Griffith, H., Martin, R., Paige, A., Stewart, C., Jones, J., Hermann, B., & Seidenberg, M. (2007). Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 10, 242-249.
- Roffman, J., Marci, C., Glick, D., Dougherty, D., & Rauch, S. (2005). Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychological Medicine*, 35, 1385-1398.
- Rosenthal, N., Sack, D., Gillin, C., Lewy, A., Goodwin, F., Davenport, Y., Mueller, P., Newsome, D., & Wehr, T. (1984). Seasonal Affective Disorder. A Description of the Syndrome and Preliminary Findings With Light Therapy. *Archives of General Psychiatry*, 41(1), 72-80.
- Salgado, P., Yasuda, C., & Cendes, F. (2010). Neuroimaging changes in mesial lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy & Behavior*, 19, 422-427
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, N., Wu, Y., Appel, M., Rothman, D., Krystal, J., & Mason, G. (2004). Subtype-Specific Alterations of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid and Glutamate in Patients With Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 705-713.
- Schildkraut, J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of support evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 122, 509-522.
- Sheline, Y., Mittler, B., & Mintum, M. (2002). The hippocampus and depression. *European Psychiatry*, 17(3), 300-305.
- Siuciak, J., Lewis, D., Wiegand, S., & Lindsay, R. (1997). Antidepressant-Like Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 56(1), 131-137.
- Smith, M., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. (1995). Stress and Glucocorticoids Affect the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 mRNAs in the Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 15(3), 1768-1777.
- Snell, R. (1995). Κλινική Νευροανατομική. (N. Παπαδόπουλος, επιμ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.



- Southwick, S., Vythilingam, M., & Charney, D. (2005). The Psychobiology of Depression and Resilience to Stress: Implications for Prevention and Treatment. Annual Reviews in Clinical Psychology, 1, 255-291.
- Stockmeir, C., Mahajan, G., Konick, L., Overholser, J., Jurjus, G., Meltzer, H., Uylings, H., Friedman, L., & Rajkowska, G. (2004). Cellular Changes in the Postmortem Hippocampus in Major Depression. Biological Psychiatry, 56, 640-650.
- Terman, M., & Terman, J. (2005). Light Therapy for Seasonal and Nonseasonal Depression: Efficacy, Protocol, Safety, and Side Effects. CNS Spectrums, 10(8), 647-663.
- Vander, A., Sherman, J., Luciano, D., & Τσακόπουλος, Μ. (2001). Φυσιολογία του Ανθρώπου. (Ν. Γελαδάς & Μ. Τσακόπουλος, επιμ.) (8<sup>η</sup> έκδ., Τομ. Α) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
- Whalen, P., Shin, L., Somerville, L., McLean, A., & Kim, H. Structural Neuroimaging Studies of the Amygdala in Depression. Seminars in Clinical Neuropsychiatry, 7(4), 234-242.
- World Health Organization (2011).  
[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)
- Weissman, M. (2010). Family history of depression important?.  
<http://abcnews.go.com/Health/DepressionRiskFactors/story?id=4355016>
- Wikipedia. (2011).  
[http://psychology.wikia.com/wiki/Chemical\\_imbalance\\_%28mental\\_health%29](http://psychology.wikia.com/wiki/Chemical_imbalance_%28mental_health%29)
- Zhu, L., Wu, L., Yu, B., & Liu, X. (2011). The participation of a neurocircuit from the paraventricular thalamus to amygdala in the depressive like behavior. Neuroscience Letters, 488, 81-86.

## **B. Ελληνική βιβλιογραφία**

- Αναγνωστόπουλος, Φ. (2010). Οι Επιπτώσεις της Οικονομικής Κρίσης στην Ψυχική και Σωματική Υγεία. ΝΕΑ ΥΓΕΙΑ, 70, 4.
- Βοσνιάδου, Σ. (1998). Γνωστική Ψυχολογία: Ψυχολογικές μελέτες και δοκίμια. Αθήνα: Gutenberg.
- Δέδε, Μ. (2011). Σκέφτονται να πληρώσουν την κρίση ακόμα και με τη ζωή τους. Ελευθεροτυπία, <http://www.enet.gr/?i=news.el.ellada&id=315386>
- Ευθυμίου, Κ., & Χαρίλα, Ντ. (Επιμ.). (2006). Ψυχοθεραπευτική πράξη: μελέτη περιστατικών. Ινστιτούτο έρευνας και θεραπείας της συμπεριφοράς Αθήνα: Ελληνικά γράμματα.
- Καλατζή, Α. (2002). Αυτογνωσία και αυτοδιαχείριση: γνωσιακή-συμπεριφοριστική προσέγγιση. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.
- Κασσωτάκης, Μ., & Φλουρής, Γ. (2002). Μάθηση και διδασκαλία. (Τομ. Α). Αθήνα: Κασσωτάκης & Φλουρής.

- Καφετσιος, Κ., & Βασιλάκου, Δ. (2011). Ο Συναισθηματικά Νοήμων Ηγέτης: Ποια η σχέση μεταξύ οργανωτικών ρόλων και ατομικών δεξιοτήτων;. [Πανεπιστημιακές Σημειώσεις]. Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Τμήμα Ψυχολογίας.: “Κοινωνική Ψυχολογία ΙΙΙ”, Εαρινό Εξάμηνο 2010-2011. Ρέθυμνο
- Κουλιεράκης, Γ. (2010). Οικονομική Κρίση και Δημόσια Υγεία: Απειλή για την Κοινωνική Συνοχή. ΝΕΑ ΥΓΕΙΑ, 70, 8.
- Λώλης, Κ. (2011). Οικονομική κρίση και αυτοκτονίες στην Ελλάδα. Ιατροnet, [http://www.iatronet.gr/article.asp?art\\_id=14050](http://www.iatronet.gr/article.asp?art_id=14050)
- Μανιού-Βακάλη, Μ. (1995). Μάθηση Μνήμη Λήθη. Θεσσαλονίκη: Γραφικές Τέχνες Α.Ε.
- Μάνος, Ν. (1997). Βασικά στοιχεία κλινικής ψυχιατρικής. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Ουλής, Π. (1996). Στοιχεία Ψυχιατρικής Σημειολογίας. Αθήνα: Χάρη Ζεβελεκάκη.
- Ουλής, Κ. (2010). Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχοπαθολογίας. (2<sup>η</sup> Έκδ.) Αθήνα: ΒΗΤΑ.
- Παναγής, Γ. (2002). Νευροψυχοφαρμακολογία. [Πανεπιστημιακές Σημειώσεις]. Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Τμήμα Ψυχολογίας, Εργαστήριο Νευροεπιστημών & Συμπεριφοράς.: “Νευροψυχοφαρμακολογία”, Εαρινό Εξάμηνο 2002-2003. Ρέθυμνο
- Παπαδάτου, Δ., & Αναγνωστόπουλος, Φ. (2009). Η Ψυχολογία στο χώρο της Υγείας. (15<sup>η</sup> έκδ.). Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.
- Παπαδόπουλος, Ν., & Ζάχος, Δ. (1985). Ψυχολογία. Αθήνα: Κέντρο Ψυχολογικών Μελετών.
- Παπαμανωλάκη, Ε. (1988). Η κατάθλιψη των παιδιών και εφήβων. Αυτοκτονία. Στο Γ. Τσιάντης & Σ. Μανωλόπουλος (Επιμ.), Σύγχρονα θέματα παιδοψυχιατρικής. (Τομ. Β, Μέρος δεύτερο, σελ. 235-249). Αθήνα: Καστανιώτης.
- Στεργιόπουλος, Κ. (1980). Η Ελληνική ποίηση. Αθήνα: ΣΟΚΟΛΗ
- Στυλιανίδης, Σ. (2010). Η Οικονομική Κρίση και οι Επιπτώσεις στην Ψυχική Υγεία: Μια Νέα Ευκαιρία Ψυχιατρικοποίησης των Κοινωνικών Προβλημάτων ή Μια Νέα Κλινική Θεραπευτική Πραγματικότητα;. ΝΕΑ ΥΓΕΙΑ, 70, 7.
- Τσαλίκου, Φ. (2010). Η Απειλή της Ψυχικής Υγείας Σήμερα. Μερικές Σκέψεις. ΝΕΑ ΥΓΕΙΑ, 70, 5.
- Χαρτοκόλλης, Π. (1991). Εισαγωγή στην Ψυχιατρική. (2<sup>η</sup> έκδ.) Αθήνα: ΘΕΜΕΛΙΟ.
- Χατζάκης, Α. (2008). Σύγχρονη βιολογική θεώρηση της κατάθλιψης. Νευροπεπτίδια και νέες θεραπευτικές προοπτικές. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 25(4), 456-462.
- Χριστοδούλου, Γ. (επιμ.). (1998). Κατάθλιψη. (2<sup>η</sup> έκδ.). Αθήνα: ΒΗΤΑ.
- In.gr. (2011) Τέσσερις στους δέκα Ευρωπαίους «πάσχουν από ψυχικές διαταραχές». <http://news.in.gr/science-technology/article/?aid=1231126814>