

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

**Η ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ**  
**ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ**

**ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΨΑΡΟΣ-ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΑΜ: 2970**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΝΑΓΗΣ**

**ΡΕΘΥΜΝΟ 2016**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καταθλιπτική διαταραχή (μείζων καταθλιπτική διαταραχή ή κατάθλιψη) αποτελεί συνηθισμένη διαταραχή της ψυχολογίας του ατόμου και χαρακτηρίζεται από κλονισμό της καθημερινότητάς του, εξαιτίας έντονων συναισθημάτων θλίψης, μελαγχολίας και απελπισίας. Υπάρχουν διάφορες μορφές κατάθλιψης, με διαφορετικά συμπτώματα. Στο σύνολό τους, όμως, πλήττουν πρωτογενώς τους ανθρώπους κάτω των 40 ετών σε ποσοστό 7-18% στο γενικό πληθυσμό και σε ποσοστό 30-50% σε πληθυσμούς ιατρικού ενδιαφέροντος. Επιπροσθέτως, η κατάθλιψη εμφανίζει συννοσηρότητα με διάφορες άλλες ψυχικές ή/και παθολογικές διαταραχές, όπως η αγχώδης διαταραχή και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Το μεγάλο οικονομικό κόστος αλλά και το υψηλό κοινωνικό κόστος που επιφέρει στις επιμέρους οικονομίες ολοκληρώνει την εικόνα μιας νόσου η οποία αποτελεί, κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, την πιο επαχθή παγκοσμίως νόσο.

Η κατάθλιψη αποτελεί ψυχική και συναισθηματική διαταραχή με μεγάλο εύρος συναισθηματικών, συμπεριφορικών και γνωστικών συμπτωμάτων. Πέραν της ανάγνωσης αυτής, όμως, η διαταραχή εκφράζεται και σε νευροβιολογικό επίπεδο, μέσω των διαφορετικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται και των δυσλειτουργιών που εμφανίζονται σε μοριακό, κυτταρικό και χημικό επίπεδο. Αυτή η θεώρηση της νόσου επιτρέπει τη μελέτη της σε καινούρια επίπεδα με αποτέλεσμα την ανάδειξη νέων χαρακτηριστικών αυτής, όπως πιθανών γενετικών παραγόντων ευπάθειας στη νόσο, αποδίδοντας της χαρακτήρα κληρονομήσιμης διαταραχής. Έτσι, επιτρέπεται η μελέτη των φυσιολογικών μηχανισμών ανάπτυξής της, των τεχνικών διαχείρισής της και των διάφορων επιλογών για τη θεραπεία της διαταραχής, όπως η φαρμακευτική αντιμετώπιση, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός κ.α..

Παρά το γεγονός ότι μέχρι σήμερα έχουν συνδεθεί διάφοροι νευροδιαβιβαστές και διάφορες νευροορμόνες με την κατάθλιψη, καθώς και έχουν αναδυθεί στα πλαίσιά της αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συστήματος σεροτονίνης καθώς και του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Φλοιού των επινεφριδίων, υπάρχουν, ακόμα, αδιευκρίνιστα θέματα, τα οποία θα πρέπει να εξετασθούν, ώστε να αποκωδικοποιηθεί πλήρως η νευροβιολογική διάσταση της διαταραχής.

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γύρω από τη νευροβιολογική θεώρηση της κατάθλιψης. Στα κεφάλαια που θα ακολουθήσουν θα γίνει επακριβής ορισμός της διαταραχής και περιγραφή των συμπτωμάτων, της αιτιολογίας, της συννοσηρότητας, των οικονομικών και κοινωνικών διαστάσεών της. Θα παρουσιαστούν τα διάφορα ζωικά πρότυπα μελέτης της, οι έρευνες γύρω από τον πιθανό κληρονομικό της χαρακτήρα καθώς και διάφοροι νευροτροφικοί παράγοντες που συσχετίζονται με αυτή. Θα παρουσιαστεί, επίσης, η αλληλεπίδραση της διαταραχής με το στρες, τονίζοντας το ρόλο της στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και πιο συγκεκριμένα στεφανιαίας νόσου. Αφού γίνει ανασκόπηση στο νευρωνικό υπόστρωμα της διαταραχής, αλλά και στις χημικές διεργασίες που συσχετίζονται με την παρουσία της, θα συζητηθεί η θεραπεία της νόσου με φαρμακευτικές αγωγές αλλά και με χρήση άλλων μεθόδων, όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία και ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός. Τέλος, θα παρουσιαστούν οι κατευθύνσεις που ακολουθεί η έρευνα και τα αποτελέσματα που αναμένονται στο μέλλον.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	v
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	viii
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>1</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Σύντομη ιστορική Αναδρομή .....	1
1.2 Ορισμός Κατάθλιψης.....	4
1.3 Μορφές και Χαρακτηριστικά Κατάθλιψης .....	7
1.4 Αιτιολογικοί Παράγοντες Κατάθλιψης .....	9
1.5 Επιπολασμός και Συννοσηρότητα Κατάθλιψης .....	11
1.6 Πορεία της Νόσου .....	12
1.7 Διαφοροποίηση των Δύο Φύλων.....	13
1.8 Οικονομικές Διαστάσεις Κατάθλιψης.....	14
1.9 Κοινωνικές Διαστάσεις Κατάθλιψης.....	16
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....</b>	<b>18</b>
ΖΩΪΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	18
2.1 Ζωικά Μοντέλα .....	18
2.2 Μεθοδολογία και Δεοντολογικά Ζητήματα της Έρευνας .....	25
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>29</b>
ΦΥΣΙΟΛΟΓΑ ΤΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ.....	29
3.1 Νευρωνικά Κυκλώματα Ρύθμισης της Συναισθηματικής Συμπεριφοράς.....	29
3.2 Τα Νευρωνικά Κυκλώματα ρύθμισης του Φόβου.....	32
3.3 Νευρωνικά Κυκλώματα Ανταμοιβής .....	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....</b>	<b>39</b>

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ .....	39
4.1 Κληρονομικότητα.....	39
4.2 Γονίδια.....	39
4.2.1 Μελέτες Διδύμων .....	44
4.3 Μελλοντικές Κατευθύνσεις.....	45
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....</b>	<b>47</b>
ΝΕΥΡΟΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	47
5.1 Η Ανατομική Διάσταση της Κατάθλιψης.....	47
5.2 Ο Προμετωπιαίος Φλοιός .....	48
5.3 Η Αμυγδαλή .....	50
5.4 Ο Ιππόκαμπος .....	52
5.5 Πρόσθιος Φλοιός του Προσαγωγίου .....	54
5.6 Υποφλοιική Λευκή Ουσία.....	55
5.7 Ο Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων.....	55
5.8 Ομοιοστατική Προσαρμογή .....	56
5.9 Ανοσολογικές Αποκρίσεις.....	58
5.10 Κιρκαδικοί Ρυθμοί και Κατάθλιψη .....	60
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 .....</b>	<b>63</b>
ΝΕΥΡΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	63
6.1 Τα Νευροχημικά Συστήματα που Εμπλέκονται στην Κατάθλιψη.....	63
6.2 Τα Γλουταμινεργικά και GABAεργικά Συστήματα.....	63
6.3 Το Γλυκοκορτικοειδικό Σύστημα.....	66
6.4 Το Σεροτονινεργικό Σύστημα .....	67
6.5 Τα Κατεχολαμινεργικά Συστήματα.....	69
6.6 Το Χολινεργικό Σύστημα .....	70
6.7 Χολινεργική Υπόθεση και Κατάθλιψη.....	71
6.8 Η Θεωρία των Μονοαμινών για την Κατάθλιψη .....	72

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 .....</b>	<b>77</b>
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....</b>	<b>77</b>
7.1 Θεραπεία της Κατάθλιψης.....	77
7.2 Φαρμακοθεραπεία .....	77
7.3 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία .....	81
7.4 Εν τω Βάθει Εγκεφαλικός Ερεθισμός .....	84
7.5 Εναλλακτικές Μέθοδοι Αντικαταθλιπτικής Θεραπείας .....	85
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 .....</b>	<b>87</b>
<b>ΕΠΙΛΟΓΟΣ .....</b>	<b>87</b>
8.1 Συμπεράσματα.....	87
8.2 Μελλονικές Κατευθύνσεις .....	91
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>93</b>

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

		Σελ.
<b>Εικόνα 1.1</b>	Οι τέσσερις ιδιοσυγκρασίες κατά την θεωρία των τεσσάρων χυμών του σώματος του Ιπποκράτη. Από πάνω και αριστερά και δεξιόστροφα αναγνωρίζουμε τους εξής τύπους: φλεγματώδης, χολερικός, μελαγχολικός και αιματώδης	1
<b>Εικόνα 1.2</b>	Οι συνιστώσες του συνολικού κόστους της κατάθλιψης (Luppa M, 2007).	15
<b>Εικόνα 1.3</b>	Εργάσιμες μέρες ανά μήνα που χάνονται εξαιτίας της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (Simon, Chisholm, Treglia, & Bushnell, 2002)	16
<b>Εικόνα 3.1</b>	Το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου και η θέση του εντός αυτού.	30
<b>Εικόνα 3.2</b>	Χαρτογράφηση της αμυγδαλής, όπως αυτή επετεύχθη από την ομάδα των Amaral και συνεργατών (1992).	33





# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Σύντομη ιστορική Αναδρομή

Η κατάθλιψη αποτελεί νόσο, η οποία έχει αναγνωριστεί από τα πρώτα χρόνια ανάπτυξης της Ιατρικής. Καταγραφές διαταραχών που συνάδουν με τη σημερινή εικόνα της κατάθλιψης απαντώνται σε αιγυπτιακά και σουμερικά κείμενα, στην Παλαιά Διαθήκη, τα Ομηρικά έπη καθώς και το αρχαίο ελληνικό δραματολόγιο. Στα πλαίσια της συστηματοποίησης της Ιατρικής, η κατάθλιψη προσεγγίζεται αρχικά από τον Ιπποκράτη (460-377 π. Χ.) με τους όρους «μελαγχολία» και «μανία» (Ιπποκράτης, 2004). Πιο συγκεκριμένα, ο Ιπποκράτης βασιζόμενος στη θεωρία των τεσσάρων στοιχείων του Εμπεδοκλή, διατύπωσε τη θεωρία των τεσσάρων χυμών του σώματος ή θεωρία της χυμοπαθολογίας (Δαφέρμος, 2010). Σε αυτή, η φυσιολογία του οργανισμού βασίζεται στην ισορροπία ή μη των τεσσάρων χυμών του, δηλαδή του αίματος, της μαύρης και της κίτρινης χολής και του φλέγματος (Ιπποκράτης, 2004).



**Εικόνα 1.1** Οι τέσσερις ιδιοσυγκρασίες κατά την θεωρία των τεσσάρων χυμών του σώματος του Ιπποκράτη. Από πάνω και αριστερά και δεξιόστροφα αναγνωρίζουμε τους εξής τύπους: φλεγματώδης, χολερικός, μελαγχολικός και αιματώδης (Lavater, 1789-98).

Κατά τον Ιπποκράτη, ισορροπία μεταξύ των τεσσάρων χυμών συνεπάγεται την απουσία παθολογικών διαταραχών, κατάσταση γνωστή με τον όρο «ευκρασία». Όταν, όμως, αυτή η ισορροπία δεν επιτυγχάνεται, τότε αναδύονται διαταραχές και ασθένειες, μια εκ των οποίων είναι και η μελαγχολία, η οποία προκαλείται από την περίσσεια της μαύρης χολής, όπως ο ίδιος ο Ιπποκράτης καταθέτει στο έργο του *Αφορισμοί* (Ιπποκράτης, 2004). Κατά τη

θεωρία του, η μελαγχολία ήταν το αποτέλεσμα ενός συνεχούς μόχθου της ψυχής, στο πλαίσιο συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων. Με τη μελαγχολία ασχολήθηκε, επίσης, και ο Αριστοτέλης, ο οποίος της προσέδωσε έναν τελείως διαφορετικό χαρακτήρα, καθώς εκτιμούσε ότι μια συγκεκριμένη αύξηση της μαύρης χολής είναι απαραίτητη για τη γέννηση της μεγαλοφυΐας, αναγνωρίζοντας πως όλες οι διαπρεπείς προσωπικότητες της φιλοσοφίας, της ποίησης, της τέχνης και της πολιτικής είχαν μελαγχολικά επεισόδια. (Αριστοτέλης, 2016)

Αυτή η σύνδεση της μελαγχολίας με την υψηλή πνευματική δραστηριότητα απαντάται σε πολύ μεγάλο βαθμό κατά την Αναγέννηση, όπου η μελαγχολία εθεωρείτο ο δρόμος προς τη θεία έμπνευση. Την περιγραφή των συμπτωμάτων της ασθένειας επιχείρησε και ο Αρεταίος της Καππαδοκίας, ο οποίος περιέγραψε τους πάσχοντες από μελαγχολία ως άτομα «θαμπά και βλοσυρά, αποθαρρυσμένα ή αναίτια ναρκώδη, χωρίς εμφανή λόγο ύπαρξης» (Jacquart, 1996). Τη θεωρία του Ιπποκράτη ενστερνίστηκε και ο Γαληνός (Hergenhahn, 2008), ενώ η διαταραχή μελετήθηκε επίσης από τους Πέρσες και τους μουσουλμάνους επιστήμονες κατά την Ισλαμική Χρυσή Εποχή (Jacquart, 1996).

Η ταξινόμηση της διαταραχής, όπως τη διατύπωσε ο Ιπποκράτης, επιβίωσε μέχρι τις αρχές του 17<sup>ου</sup> αιώνα. Από εκεί και πέρα, η επιστημονική κοινότητα αρχίζει να ενεργοποιείται ερευνητικά γύρω από την κατάθλιψη, με τον Burton να εκδίδει το έργο του «Η Ανατομία της Μελαγχολίας», το 1621. Ο Burton ταλαιπωρούταν ο ίδιος από μελαγχολία και φρονούσε ότι η συγκεκριμένη ψυχική ιδιότητα αποτελεί εγγενές χαρακτηριστικό του συνόλου των ανθρώπων, από το οποίο εκπορεύονται όλες οι «ψυχικές αποκλίσεις» (Δαφέρμος, 2010). Επίσης, ο Bonet περιγράφει το 1686 τη νόσο «*Maniaco-Melancholius*», ενώ σε ύστερους χρόνους ο Falret περιγράφει, το 1854, τη νόσο «*folie circulaire*» (Jackson, 1983).

Κομβικής σημασίας υπήρξε και η εργασία του Kraepelin το 19<sup>ο</sup> αιώνα, η οποία συνέβαλε σημαντικά στην κατάταξη των καταθλιπτικών διαταραχών, ενώ η περιγραφή της νόσου, την οποία ονόμασε «μανιοκαταθλιπτική ψύχωση», οδήγησε στη μετέπειτα επιστημονική θεμελίωση της σχιζοφρένειας (Davison, 2006). Ο Kraepelin υπήρξε, κατά πάσα πιθανότητα, και ο πρώτος επιστήμονας που έκανε το άλμα από τον όρο *melancholia* (μελαγχολία) στον όρο *depression* (κατάθλιψη), ο οποίος έχει λατινική προέλευση και κατάγεται από το ρήμα «*deprimere*», που σημαίνει «θλίβω προς τα κάτω» (Davison, 2006).

Ο 20<sup>ος</sup> αιώνας επηρεάστηκε σημαντικά από την ταξινόμηση του Kraepelin, η οποία είχε ως κύριο άξονα την ύπαρξη υποβόσκουσας παθολογίας του εγκεφάλου και διαχώριζε τη

διαταραχή σε ενδογενή και εξωγενή (Davison, 2006). Ο Schneider το 1920 εισήγαγε νέο διαχωρισμό της νόσου σε ενδογενή και αντιδραστική, όπου η ενδογενής κατάθλιψη αναφέρεται σε συναισθηματική αντίδραση, ενώ η αντιδραστική εκδηλώνεται εξαιτίας ‘‘εξωτερικών’’ στρεσογόνων ερεθισμάτων (Schneider, 1920). Αυτός ο διαχωρισμός άρθηκε το 1926 από τον Maroother, ο οποίος δε μπορούσε να θεμελιώσει εμπειρικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους, καταλήγοντας στο ότι πρόκειται για την ίδια ακριβώς διαταραχή (Maroother, 1920).

Ωστόσο, την εργασία του με τη διαταραχή αυτή είχε ήδη ξεκινήσει ο μεγάλος ψυχίατρος και πατέρας της ψυχανάλυσης, ο Sigmund Freud. Ο Freud το 1917 διατύπωσε τη θεωρία ότι η κατάθλιψη αποτελεί την υποκειμενική αντίδραση σε μια αντικειμενική απώλεια (απώλεια συναισθηματικής σχέσης και συντρόφου, απώλεια προσώπου μέσω θανάτου κτλ.) (Freud, 1984). Στα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, η έννοια της κατάθλιψης επηρεάστηκε από τις υπαρξιακές και ανθρωπιστικές θεωρίες, μέσω των οποίων αποδόθηκαν στη διαταραχή διαφορετικές αιτίες γένεσης. *Την ίδια περίοδο έγινε και η πρώτη απόδοση της διαταραχής σε νευροβιολογικές αιτίες, όπως η χημική ανισορροπία νευροδιαβιβαστών στον ανθρώπινο εγκέφαλο.*

Η διαταραχή της κατάθλιψης έχει αναγνωριστεί σε πολλές και σπουδαίες προσωπικότητες του χώρου των επιστημών, των τεχνών και της πολιτικής. Ανάμεσα στις προσωπικότητες που βίωσαν τη διαταραχή ή επεισόδια αυτής συγκαταλέγονται οι κορυφαίοι πολιτικοί Abraham Lincoln και Winston Churchill, οι συγγραφείς Leo Tolstoy, Charles Baudelaire, Ernest Hemingway και Sylvia Plath. Στην περίπτωση, δε, της Virginia Wolfe και του Κώστα Καρυωτάκη, η καταθλιπτική διαταραχή κλιμακώθηκε σε τέτοιο βαθμό που οι συγγραφείς οδηγήθηκαν στον τερματισμό της ίδιας τους της ζωής. Επίσης, από καταθλιπτική διαταραχή έπασχαν οι κορυφαίοι μουσικοί Wolfgang Amadeus Mozart, Robert Schuman, ο Franz Schubert, ο Pyotr Ilyich Tchaikovsky και πολλοί άλλοι.

Πρώτη *συστηματοποιημένη* αναφορά της καταθλιπτικής διαταραχής γίνεται στο DSM-I του 1952, όπου της αποδίδεται ο όρος *καταθλιπτική αντίδραση (depressive reaction)* (American Psychiatric Association, 1952) και το 1968 στο DSM-II με την *καταθλιπτική νεύρωση (depressive neurosis)* (American Psychiatric Association, 1968). Το 1980, στο DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), χρησιμοποιείται ο όρος *μείζων καταθλιπτική διαταραχή (major depressive disorder)* ο οποίος διατηρείται μέχρι και σήμερα που βρίσκεται σε ισχύ το DSM-V (American Psychiatric Association, 2013).

## 1.2 Ορισμός Κατάθλιψης

Το DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition) εντάσσει την κατάθλιψη στην *ευρύτερη οικογένεια* των καταθλιπτικών διαταραχών, μαζί με παθήσεις όπως η δυσθυμία, η επιλόχειος κατάθλιψη, η επαγόμενη από ουσίες και φαρμακευτική αγωγή κατάθλιψη και άλλες (American Psychiatric Association, 2013). Πιο συγκεκριμένα η μείζων καταθλιπτική διαταραχή –εφεξής αναφερόμενη με τον όρο *κατάθλιψη*- θεωρείται ο κύριος εκπρόσωπος της συγκεκριμένης ομάδας διαταραχών.

Με τον όρο «κατάθλιψη», λοιπόν, γίνεται αναφορά στην ψυχική διαταραχή που έχει ως χαρακτηριστικά συμπτώματα τη βαθιά θλίψη, τη μελαγχολία και την απελπισία του ατόμου κι εκφράζεται με κακή διάθεση, χαμηλή αυτοεκτίμηση και απουσία ενδιαφέροντος κι ευχαρίστησης σε δραστηριότητες που υπό κανονικές συνθήκες είχαν την αντίθετη επίδραση στο άτομο. Η ύπαρξή της πραγματώνεται μέσω επεισοδίων *διάρκειας τουλάχιστον δύο εβδομάδων*, επεισόδια τα οποία έχουν επίδραση στις συναισθηματικές, γνωστικές και νευρωνικές λειτουργίες του ατόμου. Σημαντικός στον ορισμό της κλινικής διαταραχής είναι ο διαχωρισμός της από την κοινή θλίψη. Η θλίψη αποτελεί φυσιολογικό ανθρώπινο συναίσθημα, παρόν σε κάθε έκφανση της ανθρώπινης δραστηριότητας. Αντιθέτως, η κατάθλιψη αποτελεί ψυχική διαταραχή που γεννάται εξαιτίας διάφορων ψυχοτραυματικών εμπειριών, έχει μεγάλη ένταση και διάρκεια και η παρουσία της δημιουργεί έντονο ψυχικό άλγος στον ασθενή. Το άλγος αυτό, σε πιθανή οξεία κλιμάκωση της νόσου μπορεί να οδηγήσει το άτομο ακόμη και στην αυτοκτονία, ως μόνη ενέργεια αντιλαμβανόμενη σαν λύση απεγκλωβισμού από τον πόνο αυτό.

Το DSM-V παρέχει συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια για την κατάθλιψη, τα οποία είναι τα ακόλουθα:

1. Πέντε (ή περισσότερα) εκ των ακόλουθων συμπτωμάτων, παρόντα σε μια περίοδο 2 διαδοχικών εβδομάδων, που να διαταράσσουν τη φυσιολογική συμπεριφορά του ατόμου.
  - i. Καταθλιπτική διαταραχή στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα, είτε ως υποκειμενική παρατήρηση, είτε ως παρατήρηση του περιβάλλοντος του ατόμου.
  - ii. Αξιοσημείωτη απώλεια ενδιαφέροντος ή πλήρης αδιαφορία γύρω από δραστηριότητες, στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα.

- iii. Σημαντική μείωση βάρους χωρίς εφαρμογή κάποιας δίαιτας ή σημαντική αύξηση του βάρους, ή αυξομειώσεις στην όρεξη του ατόμου σχεδόν κάθε μέρα.
- iv. Αϋπνία ή υπνηλία σχεδόν κάθε μέρα.
- v. Ψυχοκινητική διέγερση ή καθυστέρηση σχεδόν κάθε μέρα.
- vi. Κόπωση ή απώλεια ενεργητικότητας σχεδόν κάθε μέρα.
- vii. Αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή αδικαιολόγητης ενοχής σχεδόν κάθε μέρα.
- viii. Ανικανότητα συγκέντρωσης και τέλεσης πνευματικών διεργασιών ή αναποφασιστικότητα, σχεδόν κάθε μέρα.
- ix. Διαλειπούσες σκέψεις θανάτου, διαλειπούσες αυτοκτονικές τάσεις χωρίς ύπαρξη συγκεκριμένου σχεδίου αυτοκτονίας.

**Σημείωση 1η:** Υποχρεωτικά ένα από τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι η (i) καταθλιπτική διάθεση ή (ii) απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης.

**Σημείωση 2η:** Δε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν συμπτώματα που έχουν αποδοθεί σε κάποια άλλη διαγνωσμένη πάθηση ή διαταραχή:

- 2. Τα συμπτώματα προκαλούν θλίψη κλινικής σημαντικότητας ή αδυναμία ανταπόκρισης σε κοινωνικό ή επαγγελματικό επίπεδο ή σε οποιονδήποτε άλλο σημαντικό τομέα της δραστηριότητας του ατόμου.
- 3. Τα συμπτώματα ή το επεισόδιο δεν αποδίδονται σε φυσιολογικές επιδράσεις ουσιών ή άλλων ιατρικών παθήσεων.

**Σημείωση 1η:** Τα κριτήρια 1-3 αντιπροσωπεύουν *μείζον* καταθλιπτικό επεισόδιο.

**Σημείωση 2η:** Οι αντιδράσεις σε σημαντικές απώλειες δύνανται να περιλαμβάνουν το συναίσθημα της έντονης θλίψης, συλλογισμό της απώλειας, αϋπνία, μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, όπως περιγράφονται στο Κριτήριο 1 και μπορεί να παρομοιάζεται με καταθλιπτικό επεισόδιο. Παρά το γεγονός ότι παρόμοια

συμπτώματα γίνονται αντιληπτά ως φυσιολογικά στα πλαίσια μιας απώλειας, θα πρέπει να γίνει προσεκτική μελέτη πιθανού σύννοδου καταθλιπτικού επεισοδίου. Αυτή η απόφαση λαμβάνεται μέσω κλινικών διαδικασιών βάσει του ιστορικού του ατόμου αλλά και των κοινωνικών συνηθειών, στα πλαίσια του θρήνου της απώλειας.

4. Η εμφάνιση του καταθλιπτικού επεισοδίου δε θα πρέπει να εξηγείται καλύτερα από τη σκοπιά της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, της σχιζοφρένειας, της σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής, της παραληρητικής διαταραχής ή οποιασδήποτε άλλης ψυχωσικής διαταραχής.
5. Δε θα πρέπει να έχει λάβει χώρα πρότερο μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο.

**Σημείωση:** Αυτή η εξαίρεση δεν εφαρμόζεται εάν όλα τα μανιακά ή υπομανιακά επεισόδια σχετίζονται με χρήση ουσιών ή είναι αποτέλεσμα κάποιας άλλης ιατρικής πάθησης.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι το διαγνωστικό κριτήριο το οποίο χρησιμοποιείται για την αναγνώριση της κατάθλιψης στον εκάστοτε ασθενή, εξαιρουμένης της απώλειας βάρους και των αυτοκτονικών τάσεων, θα πρέπει να είναι παρόν σε σχεδόν καθημερινή βάση. Επίσης, τα συμπτώματα θα πρέπει να εμφανίζονται για χρονική περίοδο μεγαλύτερη των δύο εβδομάδων κατά τη διάρκεια των οποίων το άτομο θα πρέπει να εμφανίζεται αδιάφορο να επιτελέσει τις καθημερινές του δραστηριότητες και με φανερά καταθλιπτική διάθεση. Στην περίπτωση των παιδιών και των εφήβων δε, η διάθεση μπορεί να χαρακτηριστεί *περισσότερο οζύθυμη παρά καταθλιπτική*. Το άτομο θα πρέπει, επίσης, να παρουσιάζει τουλάχιστον τέσσερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αλλαγές στην όρεξη και το βάρος, τον ύπνο και τις ψυχοκινητικές δραστηριότητες, μείωση της ενέργειάς του, αισθήματα ανικανότητας, αναξιότητας και ενοχής, δυσκολία στη συγκέντρωση, τη σκέψη ή τη λήψη αποφάσεων, σκέψεις γύρω από το θάνατο, αυτοκτονική τάση και σχέδια ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Τέλος, κρίνεται σημαντικό να αναφερθεί ότι η μείζων καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί μια μόνο από τις διαταραχές που συγκαταλέγονται στην ευρύτερη οικογένεια των καταθλιπτικών διαταραχών. Σε αυτή περιλαμβάνονται επίσης διαταραχές όπως η δυσθυμία, η επιλόχειος κατάθλιψη και άλλες. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στο *διαχωρισμό* της κατάθλιψης από την ευρύτερη οικογένεια των καταθλιπτικών διαταραχών.

### 1.3 Μορφές και Χαρακτηριστικά Κατάθλιψης

Όπως προαναφέρθηκε, η οικογένεια των καταθλιπτικών διαταραχών περιλαμβάνει αρκετές διαφορετικές μορφές κατάθλιψης με την κάθε μια να παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Εξ'αυτών, οι κυριότερες είναι (American Psychiatric Association, 2013):

- **Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή:** Η συγκεκριμένη μορφή κατάθλιψης είναι αυτή με την οποία θα ασχοληθεί η παρούσα εργασία και τα χαρακτηριστικά της αλλά και τα διαγνωστικά της κριτήρια παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες παραγράφους.
- **Διαταραχή Διασπαστικής Απορρύθμισης της Διάθεσης:** Η διαταραχή αυτή έχει ως κύριο χαρακτηριστικό τη χρόνια και επίμονη ευερεθιστότητα του ατόμου, η οποία εκφράζεται μέσω συχνών ξεσπασμάτων του ατόμου ανάμεσα στα οποία παρεμβάλλονται χρονικά διαστήματα όπου το άτομο παρουσιάζεται ευερέθιστο και με υψηλά επίπεδα θυμού. Τα ξεσπάσματα που λαμβάνουν χώρα είναι είτε λεκτικά είτε συμπεριφορικά και στα πλαίσια της διαταραχής αυτής κάνουν την εμφάνισή τους αρκετά συχνά, περί τις τρεις φορές την εβδομάδα τουλάχιστον για περίοδο μεγαλύτερη του ενός έτους. Η διαταραχή αυτή είναι πολύ συχνή στις παιδικές και εφηβικές ηλικίες και γι' αυτό θα πρέπει να διαγιγνώσκεται με προσοχή ώστε να μη συγχέεται με λοιπές παιδικές ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές και κυρίτερα με την παιδική Διπολική Διαταραχή (American Psychiatric Association, 2013).
- **Επίμονη Καταθλιπτική Διαταραχή (Δυσθυμία):** Στα πλαίσια της επίμονης καταθλιπτικής διαταραχής, το άτομο παρουσιάζεται με καταθλιπτική διάθεση το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας για τη μεγάλη πλειοψηφία των ημερών και περίοδο ίση ή μεγαλύτερη των δύο ετών. Το χρονικό διάστημα αυτό στην περίπτωση των παιδιών και των εφήβων γίνεται ίσο ή μεγαλύτερο του ενός έτους. Η δυσθυμία μπορεί να προκύψει ως μετάβαση από τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, με τα χαρακτηριστικά καταθλιπτικά επεισόδια αυτής να κάνουν την εμφάνισή τους και αφού το άτομο χαρακτηριστεί ως δυσθυμικό. Εν γένει, τα άτομα που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής για περιόδους μεγαλύτερες των δύο ετών θα πρέπει να λάβουν τη διάγνωση της Επίμονης Καταθλιπτικής Διαταραχής με συνοδό Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή.

Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας των συμπτωμάτων της νόσου, τα άτομα συνήθως τα οικειοποιούνται, ιδίως στην περίπτωση της έναρξης της νόσου σε μικρή



ηλικία, με αποτέλεσμα να μην τα αναγνωρίζουν τα ίδια και να μην αναζητούν ιατρική βοήθεια παρά μόνο αν παρακινηθούν από το περιβάλλον τους. Η δυσθυμία συνοδεύεται, επίσης, από πλήθος συμπτωμάτων που είναι χαρακτηριστικά στην οικογένεια των καταθλιπτικών διαταραχών όπως οι διαταραχές της όρεξης και οι έντονες διακυμάνσεις του σωματικού βάρους, η κόπωση και η απώλεια ενέργειας, η αδυναμία αυτοσυγκέντρωσης και λήψης αποφάσεων και άλλα (American Psychiatric Association, 2013).

- **Προεμμηνορρυσιακή Δυσφορική Διαταραχή:** Η διαταραχή αυτή εμφανίζεται - σαφώς- αποκλειστικά στο θήλυ φύλο και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση έντονων μεταβολών στη διάθεση, ευερεθιστότητα, δυσφορία και κλιμακωμένα επίπεδα άγχους τα οποία γίνονται επαναλαμβανόμενα εμφανή στην προεμμηνουσιακή φάση του κύκλου, με έντονη κλιμάκωση τις ημέρες γύρω από την έναρξη και τη λήξη των έμμημων κύκλων. Αυτά τα συμπτώματα δύνανται να συνοδεύονται από συμπεριφορικά και φυσιολογικά συμπτώματα και θα πρέπει να παρουσιάζονται με συχνότητα μεγαλύτερη του ήμισυ των έμμημων κύκλων εντός ενός έτους σε βαθμό τέτοιο ώστε να διαταράσσουν τις εργασιακές και κοινωνικές λειτουργίες του ατόμου.

Τυπικά, τα συμπτώματα κορυφώνονται γύρω από την έναρξη των έμμημων κύκλων ενώ πολύ συχνά συνεχίζουν να εξελίσσονται και τις πρώτες ημέρες αυτών. Ωστόσο, θεωρείται απαραίτητη η ύπαρξη χρονικής περιόδου κενής συμπτωμάτων κατά τη θυλακιάδη φάση του κύκλου. Τα συμπτώματα της Προεμμηνορρυσιακής Δυσφορικής Διαταραχής είναι συγκρίσιμης σοβαρότητας με αυτά της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής καθώς και άλλων ψυχοσυναισθηματικών και πνευματικών διαταραχών. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή κατά τη διαφορική διάγνωση αυτής (American Psychiatric Association, 2013).

- **Επαγόμενη από Χρήση Ουσιών/Φαρμάκων Καταθλιπτική Διαταραχή:** Η συγκεκριμένη διαταραχή ορίζεται ως η συνύπαρξη κάποιας μορφής καταθλιπτικής διαταραχής (πχ. Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή) με την από του στόματος, ενέσιμη ή εισπνεόμενη λήψη ουσίας όπου τα συμπτώματα της καταθλιπτικής διαταραχής ξεπερνούν το φυσιολογικά αναμενόμενο χρονικό διάστημα της φαρμακοδιέγερσης, της επίδρασης τοξινών και άλλων ουσιών. Η σχετική καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει να έχει αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από την έναρξη χρήσης της ουσίας, πληροφορία που προκύπτει από τη λήψη κλινικού ιστορικού, φυσικής

εξέτασης ή/και βιοχημικών εξετάσεων.

Επιπροσθέτως, η διάγνωση υποβοηθάται από την ύπαρξη ανεξάρτητης καταθλιπτικής διαταραχής. Αυτή, για να θεωρηθεί ανεξάρτητη, θα πρέπει να έχει εμφανιστεί μέσω συμπτωμάτων πριν από τη λήψη της υπό συζήτηση ουσίας, να συνεχίζει να είναι σε ισχύ μετά την απόσυρση της ουσίας από τον οργανισμό ή άλλη σχετική ένδειξη. Η συγκεκριμένη μορφή καταθλιπτικής διαταραχής δε θα πρέπει να διαγιγνώσκεται όταν τα συμπτώματα είναι παρόντα αποκλειστικά κατά τη φάση του παραληρήματος του ατόμου ενώ για τη διάγνωσή της είναι απαραίτητη η κλιμάκωση των συμπτωμάτων σε βαθμό τέτοιο ώστε να διαταράσσεται η κανονική κοινωνική και εργασιακή καθημερινότητα του ατόμου.

Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία διάφορων παθήσεων (πχ. στεροειδή, αντιβιοτικά και άλλα) δύνανται να επάγουν καταθλιπτικές διαταραχές της διάθεσης του ατόμου. Έτσι, η διάγνωση επαγόμενης από Χρήση Ουσιών/Φαρμάκων Καταθλιπτική Διαταραχή απαιτεί καλή κλινική εξέταση και ιατρική κρίση (American Psychiatric Association, 2013).

- **Επαγόμενη από Άλλη Πάθηση Καταθλιπτική Διαταραχή:** Αυτής της μορφής η καταθλιπτική διαταραχή χαρακτηρίζεται από μια περίοδο επίμονης καταθλιπτικής διάθεσης και φανερά ελαττωμένου ενδιαφέροντος και ευχαρίστησης σε όλες -ή σχεδόν όλες- τις δραστηριότητες που υπό κανονικές συνθήκες το άτομο εκτελούσε, περίοδος η οποία συσχετίζεται με τις φυσιολογικές επιπτώσεις έτερης πάθησης. Για να γίνει δυνατή η συσχέτιση της καταθλιπτικής αυτής διαταραχής με τη νόσο, θα πρέπει αρχικά να έχει διαγνωστεί η νόσος αυτή και στη συνέχεια να γίνει αιτιολογική σύνδεση της καταθλιπτικής διαταραχής με αυτή. Βέβαια, η διαδικασία αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερη προσοχή (American Psychiatric Association, 2013).

## 1.4 Αιτιολογικοί Παράγοντες Κατάθλιψης

Οι καταθλιπτικές διαταραχές δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί ως προς τους αιτιολογικούς τους παράγοντες και τους παράγοντες ευπάθειας. Σε γενικές γραμμές επικρατεί η θεωρία ότι η κατάθλιψη μπορεί να προκληθεί από διάφορους στρεσογόνους παράγοντες σε

συνδυασμό με υποκείμενη ευπάθεια στη διαταραχή εξαιτίας βιολογικών, γενετικών ή φυσιολογικών παραγόντων. Ανάλογα με τον τύπο της καταθλιπτικής διαταραχής συναντώνται και διαφορετικοί αιτιολογικοί παράγοντες. Έτσι, στις ψυχωσικές και μελαγχολικές μορφές της συσχετίζονται πολύ έντονα οι φυσιολογικοί και βιολογικοί παράγοντες ενώ στις μη-μελαγχολικές υπάρχει μεγάλη επίδραση της προσωπικότητας του ατόμου και της ύπαρξης στρεσογόνων καταστάσεων. Ακολούθως θα παρουσιαστούν συνοπτικά οι διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες (American Psychiatric Association, 2016; National Center for Biotechnology Information, 2016):

- **Οικογενειακό Ιστορικό/Γενετικοί Παράγοντες:** Η ύπαρξη ατόμου στην οικογένεια το οποίο έχει βιώσει ή βιώνει καταθλιπτική διαταραχή αυξάνει τον κίνδυνο αντίστοιχης νόσου σε κάθε άλλο άμεσο συγγενή του. Χαρακτηριστικό είναι ότι αν ένας ομοζυγωτικός δίδυμος παρουσιάσει καταθλιπτικό επεισόδιο, κατά 70% θα συμβεί το ίδιο και στον άλλο δίδυμο. Επίσης, η ύπαρξη ατόμων εθισμένων στο αλκοόλ εντός της οικογενειακής στέγης δρα με τον ίδιο τρόπο.
- **Βιοχημικοί Παράγοντες:** Η ανισορροπία συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών θεωρείται ότι αποτελεί το σημείο εκκίνησης των καταθλιπτικών διαταραχών αφού καθιστά τα συγκεκριμένα άτομα πιο ευπαθή σε αυτές.
- **Φύλο:** Όπως προαναφέρθηκε, οι γυναίκες είναι δύο φορές πιο πιθανόν να εμφανίσουν κατάθλιψη απ 'ότι οι άνδρες. Ωστόσο, αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες επικοινωνούν πιο εύκολα τα προβλήματά τους και αναζητούν βοήθεια πιο συχνά απ 'ότι οι άνδρες. Πιο επικίνδυνες περιόδους είναι η εγκυμοσύνη και η λοχεία καθώς και η περίοδος προ και αμέσως μετά της έμμηνου ρύσης.
- **Διαταραχές του Ύπνου:** Οι χρόνιες διαταραχές ύπνου συνυπάρχουν πολύ συχνά με την ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής. Ωστόσο, δεν έχει διαλευκανθεί ακόμα αν η έλλειψη ύπνου είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της διαταραχής.
- **Οικογενειακή Κατάσταση:** Τα άτομα τα οποία έχουν διαζευχθεί ή βρίσκονται σε διάσταση από το/τη σύζυγό τους έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής, συγκριτικά με όσους είναι παντρεμένοι ή ελεύθεροι. Επίσης, αυτοί που ζουν μόνοι τους είναι πιο επίφοβοι για ανάπτυξη κατάθλιψης από όσους συγκατοικούν με άλλα άτομα.

- **Κατανάλωση Αλκοόλ/Χρήση Ουσιών:** Υπάρχει μεγάλη συχνότητα παρατήρησης της συνύπαρξης της καταθλιπτικής διαταραχής με την εξάρτηση από το αλκοόλ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος αλληλεπιδρά με τις αντικαταθλιπτικές φαρμακευτικές αγωγές, μειώνοντας ουσιαστικά την αποδοτικότητα της θεραπείας. Επίσης, οι εξαρτησιογόνες ουσίες έχουν την ίδια αιτιολογική δράση.
- **Άγχος:** οποιοδήποτε γεγονός δύναται να κλιμακώσει την αγχώδη διαταραχή του εκάστοτε ατόμου συνδέεται με αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής. Το χρόνιο στρες αποτελεί διαταραχή, που συνοδεύει με πολύ μεγάλη συχνότητα την κατάθλιψη.
- **Τραυματική Εμπειρία Κατά την Παιδική Ηλικία:** Η ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής συσχετίζεται έντονα με τραυματικά γεγονότα στη ζωή του ατόμου κατά την παιδική ηλικία, όπως ο θάνατος γονέα, η παραμέληση από τους γονείς, η σεξουαλική ή σωματική κακοποίηση, το διαζύγιο των γονέων και άλλα.
- **Επαγγελματική Κατάσταση:** Ανεργία ίση ή μεγαλύτερη των έξι μηνών στο διάστημα των τελευταίων 5 ετών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής 3 φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.
- **Ηλικία:** Η ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής είναι πιο πιθανή μεταξύ του 20<sup>ου</sup> και 40<sup>ου</sup> έτους ηλικίας του ατόμου με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης να εμφανίζεται γύρω από το 25<sup>ο</sup> έτος του, αριθμός ο οποίος παρουσιάζει τάση ελάττωσης τα τελευταία χρόνια.

## 1.5 Επιπολασμός και Συννοσηρότητα Κατάθλιψης

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization), βάσει του δείκτη βαρύτητας της συνολικής επιβάρυνσης στην προσωπική, επαγγελματική και κοινωνική ζωή του ατόμου, οι πέντε από τις δέκα πιο επιβαρυντικές νόσοι στην ανθρωπότητα είναι ψυχικές. Ανάμεσα σε αυτές βρίσκεται και η κατάθλιψη, η οποία μάλιστα κατέχει την τέταρτη θέση παγκοσμίως στην κλίμακα που κατασκευάστηκε με παράμετρο την πιθανότητα απώλειας ζωής, αναπηρίας και κοινωνικής δυσλειτουργίας. Μάλιστα, μέχρι το 2020 αναμένεται πως η κατάθλιψη θα έχει καταλάβει την πρώτη θέση της συγκεκριμένης κλίμακας στο Δυτικό Κόσμο.

Στον ευρωπαϊκό χώρο, σχεδόν ένα άτομο στα 15 εμφανίζει συμπτώματα Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής κάθε χρόνο. Αν ληφθούν υπόψιν και οι υπόλοιπες μορφές κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής, ο αριθμός αυτός φτάνει τους 4 στους 15 Ευρωπαίους (World Health Organization). Ο ετήσιος επιπολασμός της κατάθλιψης είναι περί το 6% στην Ευρώπη και 7% στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ενώ στη χώρα μας υπολογίζεται ότι 550 χιλιάδες άτομα πάσχουν από αυτή την ψυχική διαταραχή. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης συνδέεται με την ηλικιακή κατηγορία του πληθυσμού, όντας υψηλότερος στα άτομα από 18 έως 29 ετών και χαμηλότερος στους άνω των 60 ετών.

Εκτός του σημαντικού επιπολασμού, η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται και από μεγάλη συννοσηρότητα. Έτσι, ταυτόχρονα με τις καταθλιπτικές διαταραχές εμφανίζονται πολύ συχνά διαταραχές που συσχετίζονται με χρήση ουσιών, αγχώδεις διαταραχές και διαταραχές πανικού, βουλιμικά σύνδρομα, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και η μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας

## 1.6 Πορεία της Νόσου

Η καταθλιπτική διαταραχή μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης τα 25 έτη (Boland & Keller, 2009). Στην περίπτωση της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, η νόσος παρουσιάζει *μεγάλο εύρος διακυμάνσεων* αναφορικά με την πορεία και την εξέλιξή της, με ένα μέρος του πάσχοντα πληθυσμού σπάνια να βιώνει ύφεση των συμπτωμάτων, δηλαδή μια περίοδο τουλάχιστον δύο μηνών, όπου το άτομο παρουσιάζεται ασυμπτωματικό, και ένα άλλο τμήμα του να βιώνει για πολλά χρόνια ελάχιστα ή και καθόλου συμπτώματα της, ανάμεσα σε διακριτά καταθλιπτικά επεισόδια.

Ο χρόνιος χαρακτήρας της κατάθλιψης αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ετέρων υποκείμενων διαταραχών προσωπικότητας, άγχους και χρήσης ουσιών, ενώ, ταυτόχρονα, μειώνει την πιθανότητα η θεραπεία να οδηγήσει σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων (Boland & Keller, 2009). Η ανάρρωση, στο 40% των πασχόντων, ξεκινά μέσα σε τρεις μήνες από την εκδήλωση της ασθένειας και για το 80% αυτών μέσα στον πρώτο χρόνο. Η χρονική πρόβλεψη για ανάρρωση εξαρτάται σημαντικά από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της εκδήλωσης της νόσου και της εκκίνησης της θεραπευτικής διαδικασίας, όπου όσο πιο μικρό αυτό το χρονικό διάστημα τόσο πιο πιθανή η ανάρρωση σε βραχύ χρονικό διάστημα. Επίσης, η πιθανότητα υποτροπής μειώνεται για κάθε αύξηση του

χρονικού διαστήματος όπου τα συμπτώματα της διαταραχής βρίσκονται σε ύφεση, ενώ αυξάνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα των προηγούμενων καταθλιπτικών επεισοδίων του ατόμου.

Τα καταθλιπτικά επεισόδια δύνανται να εκκινήσουν τους μηχανισμούς ανάπτυξης διπολικών διαταραχών (Boland & Keller, 2009). Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός, ότι μια πολύ μεγάλη ομάδα ατόμων που έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη, με το χρόνο διαφαίνεται ότι, τελικά, πάσχουν από διπολική διαταραχή. Το φαινόμενο αυτό είναι πιο συχνό στα άτομα που ξεκίνησαν να βιώνουν καταθλιπτικά επεισόδια στην εφηβεία, στα άτομα που η καταθλιπτική διαταραχή εκφράζεται με συμπτώματα έντονα ψυχωτικού χαρακτήρα και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής.

## 1.7 Διαφοροποίηση των Δύο Φύλων

Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν με συνέπεια ότι ο επιπολασμός της καταθλιπτικής διαταραχής είναι *υψηλότερος στις γυναίκες* (Piccinelli & Wilkinson, 2000). Ωστόσο, αυτή η επιδημιολογική διαφοροποίηση ως προς το φύλο δεν αντανάκλαται έντονα σε διαφοροποίηση στα συμπτώματα, την πορεία της νόσου και τις επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του ατόμου.

Οι γυναίκες, λοιπόν, παρουσιάζονται να νοσούν από κατάθλιψη με διπλάσια συχνότητα, συγκριτικά με τους άντρες. Αυτός ο διπλασιασμός της συχνότητας στις ενήλικες γυναίκες ισχύει και στις έφηβες. Αντίθετα, στην προεφηβική ηλικία καθώς και κατά την παιδική ηλικία, τα δύο φύλα παρουσιάζουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης καταθλιπτικών διαταραχών (Piccinelli & Wilkinson, 2000).

Όπως προαναφέρθηκε, παρά τη διαφοροποίηση στις συχνότητες εμφάνισης, τα δύο φύλα δεν παρουσιάζουν μεγάλης σημαντικότητας διαφορές στην παρουσιαζόμενη συμπτωματολογία, την πορεία της διαταραχής και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Διαφοροποίηση, ωστόσο εμφανίζεται γύρω από τις αυτοκτονικές τάσεις και την αυτοκτονία ως καταληκτικό σημείο αυτών (Piccinelli & Wilkinson, 2000). *Έτσι, οι γυναίκες τείνουν να προβαίνουν σε απόπειρες αυτοκτονίας πιο συχνά αλλά με χαμηλότερα ποσοστά ολοκλήρωσης της πράξης καθαυτής από τους άνδρες.* Ωστόσο, αυτό το φαινόμενο πιθανότατα δεν αντανάκλα διαφοροποίηση στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής αλλά -μάλλον- στα πλαίσια του γενικού πληθυσμού στο σύνολό του.

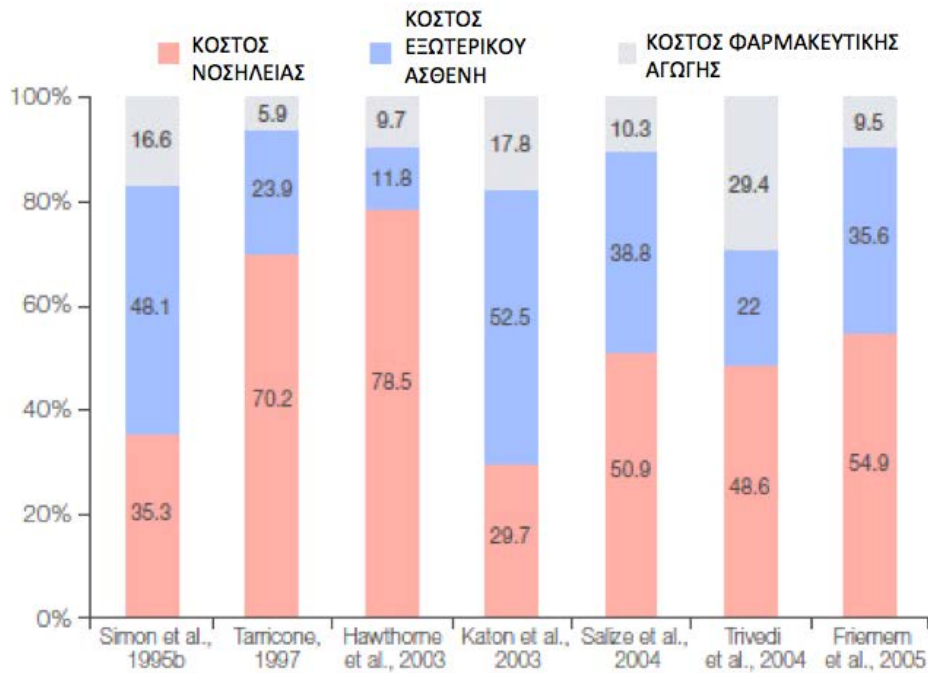
## 1.8 Οικονομικές Διαστάσεις Κατάθλιψης

Η καταθλιπτική διαταραχή, όπως ήδη παρουσιάστηκε, αποτελεί μια πολυδιάστατη ψυχοσυναισθηματική πάθηση, η οποία πλήττει ένα πολύ μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού. Τα συμπτώματά της ποικίλλουν και εξαρτώνται από την εκάστοτε μορφή της, ωστόσο οι δυσλειτουργίες που επιφέρει στην κοινωνική, επαγγελματική και προσωπική ζωή του πάσχοντα είναι ιδιαίτερα σοβαρές και επιβλαβείς. Εκτός, όμως, από τις επιπτώσεις που έχει στο άτομο, η κατάθλιψη έχει και πολύ σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις.

Αρχικά, η κατάθλιψη συνοδεύεται από ένα αρκετά υψηλό κόστος κατά κεφαλήν θεραπείας. Η θεραπεία αυτή γίνεται κλασικά, και στις περισσότερες των περιπτώσεων, μέσω χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Η μελέτη των Lurra και συνεργατών (Lurra et al., 2007) έδειξε ότι το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής ευθύνεται για το 6% έως 29% της συνολικής οικονομικής επιβάρυνσης της διαταραχής. Στη μελέτη των Sobocki και συνεργατών (Sobocki et al., 2006), το εξαμηνιαίο κατά κεφαλήν κόστος της φαρμακευτικής αγωγής της κατάθλιψης, το 2005, ανήλθε στα 228 ευρώ, ποσό το οποίο αντιστοιχεί στο 6% του συνολικού κόστους πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης.

Στην περίπτωση επιλογής της ηλεκτροσπασμοθεραπείας ως θεραπευτικής αγωγής, το κόστος αυξάνεται αισθητά. Έτσι, έρευνα που τελέστηκε στη Μεγάλη Βρετανία (McLoughlin et al., 2007) έδειξε ότι η εξαμηνιαία θεραπεία ηλεκτροσπασμοθεραπείας κόστιζε το 2007, κατά μέσο όρο, 1.314 βρετανικές Λίρες. *Το θεραπευτικό κόστος της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής είναι υψηλότερο από αυτό της Αγχώδους Διαταραχής, αλλά χαμηλότερο από αυτό των ψυχωσικών και διπολικών διαταραχών.*

Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής της διαταραχής ονομάζεται «άμεσο κόστος» και, δυστυχώς, δεν αποτελεί τη μόνη συνιστώσα της οικονομικής διάστασης της κατάθλιψης. Σε αυτή υπεισέρχεται και το λεγόμενο «έμμεσο κόστος», το οποίο περιλαμβάνει την απώλεια της εργασιακής ισχύος, που οφείλεται στην αδυναμία του ατόμου να επιτελέσει τις υποχρεώσεις του, εξαιτίας, φυσικά, της διαταραχής της λειτουργικότητάς του. Η μελέτη των Lurra και συνεργατών (Lurra et al., 2007) ανέδειξε τη διαφοροποίηση των διάφορων συνιστωσών που συμβάλλουν στο συνολικό κόστος της κατάθλιψης, όπως αυτές παρουσιάζονται στη διεθνή βιβλιογραφία (Εικόνα 1.2).

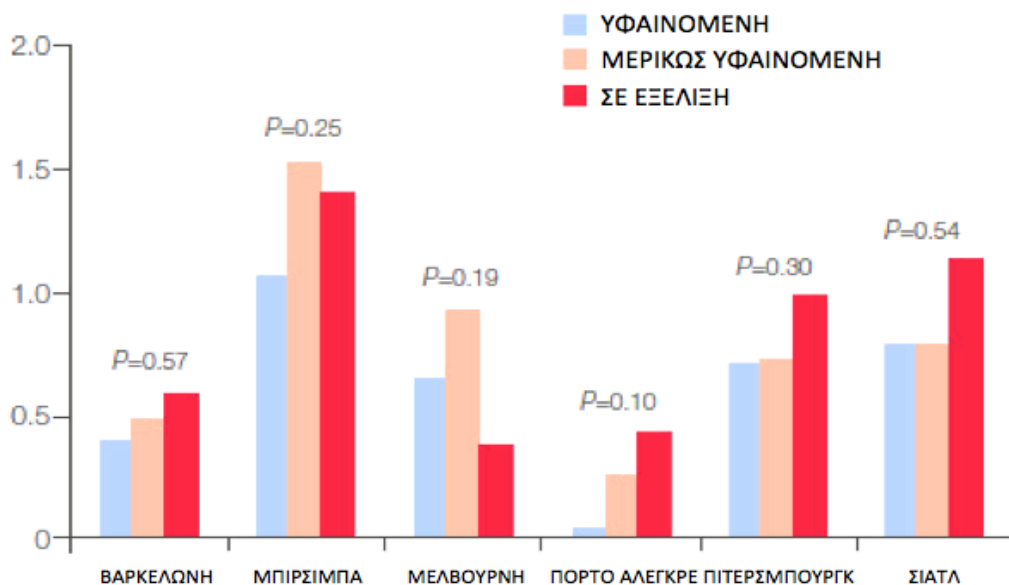


**Εικόνα 1.2** Οι συνιστώσες του συνολικού κόστους της κατάθλιψης (Luppa M, 2007).

Τα κόστη παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις λόγω των γεωγραφικών και χρονικών διαφοροποιήσεων των μελετών, αλλά και των διαφορετικών μεθοδολογιών που ακολουθήθηκαν, καθώς και των πληθυσμών που μελετήθηκαν.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Simon και συνεργατών (Simon et al., 2002) αναφορικά με τις εργάσιμες μέρες που χάνονται κάθε μήνα εξαιτίας της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.3, οι ασθενείς μπορούν να διαστρωματωθούν, με κριτήριο την ένταση της καταθλιπτικής διαταραχής, σε καταθλιπτικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση, ασθενείς με κατάθλιψη που βρίσκονται σε μερική ύφεση και ασθενείς που αυτή τη στιγμή βιώνουν την εξέλιξη καταθλιπτικού επεισοδίου.





**Εικόνα 1.3** Εργάσιμες μέρες ανά μήνα που χάνονται εξαιτίας της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (Simon, Chisholm, Treglia, & Bushnell, 2002)

Όπως φαίνεται, υπάρχει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των μετρήσιμων εργάσιμων μερών, που χάνονται ανάμεσα στις διάφορες πόλεις και χώρες, με περιπτώσεις όπου η εξελισσόμενη καταθλιπτική διαταραχή επιφέρει μεγαλύτερο κόστος σε εργατικό δυναμικό από την κατάθλιψη σε ύφεση και μερική ύφεση (πχ. Σιάτλ, ΗΠΑ) και περιπτώσεις όπου αυτό το κόστος το επιφέρει η καταθλιπτική διαταραχή σε μερική ύφεση (πχ. Μελβούρνη, Αυστραλία).

## 1.9 Κοινωνικές Διαστάσεις Κατάθλιψης

Κλείνοντας αυτή την εισαγωγή στην καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει να γίνει αναφορά στις κοινωνικές επιπτώσεις που αυτή έχει. Είναι σαφές πως ο ψυχοσυναισθηματικός αλλά και ο λειτουργικός κλονισμός του ατόμου επάγει σε αυτό πολύ σοβαρά συμπτώματα τα οποία δεν δυσκολεύουν μόνο τη δική του καθημερινότητα αλλά και αυτή της οικογένειάς του, του ευρύτερου περιβάλλοντός του και -εν τέλει- του κοινωνικού συνόλου (Steger & Kashdan, 2009).

Αρχικά, το άτομο δυσλειτουργεί αδυνατώντας να επιτελέσει τις καθημερινές του δραστηριότητες (Steger & Kashdan, 2009). Αυτή η κατάσταση, κλιμακούμενη, μπορεί να το

οδηγήσει στην απώλεια της εργασίας του και την απώλεια του εισοδήματός του, την κοινωνική απομόνωση, την κατάχρηση ουσιών και άλλες επιβλαβείς για τον οργανισμό και την ψυχολογία του καταστάσεις. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι η κατάθλιψη συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και με πολλές άλλες συννοσηρότητες. Επίσης, το άτομο δύναται να εκφράσει αυτοκτονικές τάσεις και να οδηγηθεί στην αυτοχειρία.

Η δυσλειτουργία του ατόμου δεν είναι επιβλαβής μόνο για αυτό αλλά και για την οικογένειά του (Steger & Kashdan, 2009). Η απώλεια του εισοδήματος εξαιτίας είτε ελλιπούς παρουσίας στο χώρο εργασίας είτε πλήρους απώλειας της θέσης εργασίας, η συναισθηματική και συμπεριφορική δυσλειτουργία καθώς και η καταθλιπτική διάθεση αλλά και οι πιθανές αυτοκτονικές τάσεις ή/και προσπάθειες επιβαρύνουν εκτός από το άτομο καθαυτό και την οικογένειά του και το στενό φιλικό του περιβάλλον. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα μελέτης σύμφωνα με τα οποία τα νέα καταθλιπτικά επεισόδια συσχετίζονται έντονα με το διαζύγιο ή τη διάλυση σχέσης όπου οι δύο σύντροφοι ζούσαν κάτω από την ίδια στέγη (Rotermann, 2007). Τέλος, η συνάθροιση της μετατροπής του ατόμου σε έναν δυσλειτουργικό πολίτη, της κατάρρευσης θεσμών όπως η οικογένεια, της αύξησης κρουσμάτων αυτοχειρίας, της απώλειας παραγωγικής δύναμης και εργατωρών και ενός πλήθους ακόμα εκφάνσεων της καταθλιπτικής διαταραχής, οικοδομούν την κοινωνική διάσταση της, η οποία με την αύξηση του επιπολασμού της νόσου αναμένεται να γίνεται ολοένα και σοβαρότερη.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

### 2.1 Ζωικά Μοντέλα

Στο προηγούμενο κεφάλαιο έγινε η απαραίτητη εισαγωγή στην καταθλιπτική διαταραχή με τρόπο τέτοιο, ώστε να γίνουν αντιληπτά τα χαρακτηριστικά, οι επιπτώσεις και η επικινδυνότητά της. Έτσι, έγινε αντιληπτό ότι η υπό συζήτηση διαταραχή αποτελεί μια χρόνια, υποτροπιάζουσα και επικίνδυνη για τη ζωή του ατόμου πάθηση η οποία πλήττει ένα μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Όπως, επίσης, παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι αιτιολογικοί παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι εξαιτίας της μη αποσαφηνισμένης νευροβιολογίας της διαταραχής αυτής, οι υπάρχουσες θεραπείες δεν είναι πάντα αποτελεσματικές και δεν υποβοηθούν πλήρως την αποδρομή της νόσου και των συμπτωμάτων της στο σύνολό τους. Αυτό συμβαίνει σε πολύ μεγάλο βαθμό λόγω της έλλειψης έγκυρων ζωικών μοντέλων που θα βοηθήσουν στη σχετική μελέτη, εξαιτίας της έλλειψης ομοφωνίας εκ μέρους της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με την παθογένεση της κατάθλιψης.

Πριν γίνει παρουσίαση των υπάρχοντων ζωικών μοντέλων, θα πρέπει να αναδειχθεί η σημαντικότητα της ύπαρξης σχετικών δομών. Αρχικά, θα πρέπει να γίνει ομόφωνα αποδεκτό ότι η έρευνα γύρω από την παθογένεση της κατάθλιψης δεν έχει ωριμάσει σε τέτοιο βαθμό, αντίστοιχα με άλλες παθήσεις, όπως ο καρκίνος και τα καρδιομεταβολικά νοσήματα. Αυτό που διαφοροποιεί τις παθήσεις αυτές με την κατάθλιψη είναι ότι στην πρώτη περίπτωση υπάρχουν έγκυρα και αξιόπιστα ζωικά μοντέλα, τα οποία χρησιμοποιούνται στις διάφορες ερευνητικές διαδικασίες. Αντίθετα, στην κατάθλιψη υπάρχει έλλειψη τέτοιων μοντέλων, έλλειψη που δεν προάγει τη σχετική έρευνα. *Δεν πρέπει να προκαλεί εντύπωση, λοιπόν, ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καθολική αποδοχή μεταξύ των επιστημόνων, σχετικά με τις προϋποθέσεις και τα κριτήρια που διακρίνουν ένα έγκυρο πειραματικό πρότυπο κατάθλιψης (Dedic et al., 2011).*

Η ύπαρξη τέτοιων μοντέλων είναι καίριας σημασίας για τη μελέτη των διάφορων μοριακών, γενετικών και επιγενετικών παραγόντων που οδηγούν στην κατάθλιψη (Chen, et al., 2010). Με τα μοντέλα αυτά, οι ερευνητές μπορούν να παρατηρήσουν τις διάφορες

αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων και την παθολογία της κατάθλιψης όπως αυτή εκφράζεται μέσω μοριακών διαφοροποιήσεων. Κυριότερος περιβαλλοντικός παράγοντας υπό μελέτη είναι το στρες, το οποίο θεωρείται σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας της κατάθλιψης (O'leary και Cryan, 2013). Επιπροσθέτως, με μελέτη ζωικών μοντέλων θα καταστεί δυνατός ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη διαχείριση και θεραπεία της πάθησης, αφού όσα διαθέτουμε μέχρι σήμερα δε συνεπάγονται την πλήρη ίαση της διαταραχής.

Ωστόσο, αυτό που απομένει να διαλευκανθεί είναι το προφίλ του ιδανικού ζωικού μοντέλου για χρήση στην έρευνα γύρω από την κατάθλιψη. Ο χαρακτήρας του ιδανικού ζωικού μοντέλου δομείται μέσω συγκεκριμένων γνωρισμάτων, μεταξύ των οποίων είναι (Willner & Mitchell, 2002):

- Ισχυρές φαινομενολογικές ομοιότητες και παρόμοια παθοφυσιολογία (φαινομενική εγκυρότητα - face validity)
- Όμοια αιτιολογία (κατασκευαστική εγκυρότητα - construct validity)
- Όμοια φαρμακολογική προσέγγιση (εγκυρότητα πρόβλεψης - predictive validity)

Όπως γίνεται σταδιακά προφανές, τα γνωρίσματα αυτά είναι παράγοντας που καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την κατασκευή ενός ζωικού μοντέλου για τη μελέτη της κατάθλιψης. Έτσι, ενώ τα ζωικά μοντέλα είναι απαραίτητα για την κατανόηση της κατάθλιψης αλλά και των ψυχιατρικών διαταραχών στο σύνολό τους, η κατασκευή και η λειτουργία τους έχει πολύ σημαντικούς περιορισμούς. Για παράδειγμα, είναι αδύνατο να κατασκευαστεί ένα εργαστηριακό ζωικό μοντέλο το οποίο να πληρεί το φαινομενολογικό κριτήριο του αισθήματος της αναξιότητας και της ανικανότητας, της καταθλιπτικής διάθεσης και των επαναλαμβανόμενων αυτοκτονικών τάσεων αφού τέτοια συμπτώματα είναι με τη μέχρι σήμερα υπάρχουσα τεχνολογία αδύνατο να αναγνωριστούν στα ζώα (Nestler & Hyman, 2010).

Βέβαια, δεν είναι απαραίτητο για ένα ζωικό μοντέλο να πληροί όλα τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής. Έτσι, έγινε προσπάθεια ανάδειξης του κεντρικού συμπτώματος της κατάθλιψης που είναι η ανηδονία (Krishnan & Nestler, 2008) και το θετικό για την κατασκευή σχετικών ζωικών μοντέλων είναι πως σχεδόν όλα τα υπάρχοντα μπορούν να αναπαράγουν την κατάσταση ανηδονίας.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα πειραματικά μοντέλα και τις συμπεριφορικές δοκιμασίες μελέτης της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, ως “μοντέλο” ορίζεται η πειραματική διαδικασία που εφαρμόζεται για την αναπαραγωγή μίας κατάστασης, η προετοιμασία, δηλαδή μίας συνθήκης, με σκοπό τη μελέτη της (Pollak et al., 2010). Ένα ζωικό μοντέλο αποτελείται από μία ανεξάρτητη μεταβλητή, η οποία συνιστά τον πειραματικό χειρισμό, και από μία εξαρτημένη μεταβλητή, η οποία αντικατοπτρίζει το αποτέλεσμα του πειραματικού χειρισμού (O’leary και Cryan, 2013). Το τεστ-δοκιμασία, από την άλλη πλευρά, αποτελεί ουσιαστικά το τελικό στάδιο του μοντέλου, την εξέταση, δηλαδή, του πειραματικού χειρισμού (Yan et al., 2010). Έτσι, τα συμπεριφορικά τεστ χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση φαινοτυπικών αλλαγών, που προκλήθηκαν από τον πειραματικό χειρισμό και, συνεπώς, αποτελούν ένα χρήσιμο τεχνικό εργαλείο (Dedic et al., 2011). Δυστυχώς, η διάκριση αυτή πολλές φορές δε λαμβάνεται υπόψιν, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον ακριβή ορισμό της (Dedic et al., 2011).

Στις επόμενες παραγράφους θα παρουσιαστούν τα υπάρχοντα ζωικά μοντέλα για τη μελέτη της κατάθλιψης .

### **Ζωικά Μοντέλα για τη Μελέτη της Κατάθλιψης**

Τα τρία πιο γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα ζωικά μοντέλα της κατάθλιψης, είναι:

1. Μοντέλο Μαθημένης Αβοηθησίας (Learned Helplessness)
2. Χρόνιο Ήπιο Στρες (Chronic Mild Stress)
3. Στρες Κοινωνικής Ήττας (Social Defeat Stress)

Εκτός αυτών, υπάρχουν επιπλέον μοντέλα όπως αυτό του Χρόνιου Έντονου Στρες, του Αποχωρισμού και το Μοντέλο της Επαγόμενης Αφαγίας. Αυτά τα μοντέλα παρουσιάζονται στη συνέχεια.

### **Μοντέλο Μαθημένης Αβοηθησίας**

Κάποιες από τις μορφές καταθλιπτικής διαταραχής επάγονται ως αποτέλεσμα έκθεσης του ατόμου σε στρεσογόνες καταστάσεις οι οποίες αλληλεπιδρώντας με υπάρχοντες παράγοντες ευπάθειας δύνανται να οδηγήσουν σε κλινικά συμπτώματα κατάθλιψης. Έτσι, η

έκθεση τρωκτικών σε στρες μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση συμπτωμάτων παρόμοιων με αυτά της κατάθλιψης. Ένα από τα μοντέλα αυτά είναι το αντίστοιχο της μαθημένης αβοηθησίας, όπου τα τρωκτικά υποβάλλονται σε απρόβλεπτο και χρονικά μη αναμενόμενο ηλεκτροσόκ στα άκρα (Hajszan et al., 2009). Το μοντέλο μελετήθηκε τη δεκαετία του 1960 από το Solomon, ο οποίος και κατέγραψε ότι μέτριας έκτασης μη αναμενόμενο σοκ δύναται να διαφοροποιήσει τη συμπεριφορά του υπό παρατήρηση οργανισμού. Ακολούθως, οι Overmier και Seligman (Overmier & Seligman, 1967) παρατήρησαν ότι η έκθεση σε μη ελεγχόμενο σοκ για χρονικά διαστήματα 3-5 λεπτών, για μια περίοδο μερικών ωρών, δύναται να οδηγήσει σε μείωση της ικανότητας διαχείρισης της συμπεριφοράς, της μάθησης και της συναισθηματικής έκφρασης ενώ ονομάτισαν τα φαινόμενα αυτά με τον όρο «Μαθημένη Αβοηθησία».

Η μαθημένη αβοηθησία αποτελεί διαδικασία η οποία επιτελείται σε μια ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες. Εκτός από το ηλεκτροσόκ χρησιμοποιείται επίσης και το «Σοκ της Ουράς» και γενικότερα δοκιμασίες οι οποίες οδηγούν το ζώο να αισθανθεί αβοήθητο. Η εκτίμηση της συμπεριφοράς του ζώου γίνεται μέσω της ανάλυσης της προσπάθειάς του σε μια δοκιμασία απόδρασης. Τα αποτελέσματα που παρατηρούνται σε αυτή τη διαδικασία περιλαμβάνουν διάφορες νευροφυτικές αλλοιώσεις, όπως μεταβολές στη φάση REM του ύπνου, ελάττωση σωματικού βάρους, ελάττωση σεξουαλικής δραστηριότητας και υψηλά επίπεδα κορτικοστεροειδών και του παράγοντα CRF (Anishman & Merali, 2001).

Τα μοντέλα μαθημένης αβοηθησίας έχουν ισχυρή προβλεπτική εγκυρότητα. Μέσω αυτών είναι δυνατή η απόδειξη της δράσης των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, των αναστολέων MAO και των άτυπων αντικαταθλιπτικών. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η συμπεριφορά των τρωκτικών διαφοροποιείται από αυτή των ανθρώπων στο γεγονός ότι οι διαταραχές στην πρώτη περίπτωση έχουν διάρκεια μερικών ημερών. Αντίθετα, στην περίπτωση των ανθρώπων, οι αλλαγές αυτές διαρκούν πολύ μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα που μπορούν να φτάσουν μέχρι και αρκετούς μήνες. Αυτό εξηγείται εν μέρει από τους πιο απλοϊκούς μηχανισμούς με τους οποίους τα τρωκτικά κατασκευάζουν μνήμες, ωστόσο, πλέον, υπάρχει η δυνατότητα επιμήκυνσης των συμπτωμάτων (Buschman et al., 2007; File et al., 1992).

## Μοντέλο Χρόνιου Ήπιου Στρες

Το μοντέλο του χρόνιου ήπιου στρες βασίζεται στην παρατήρηση ότι η επαναλαμβανόμενη έκθεση στον ίδιο στρεσογόνο παράγοντα οδηγεί το άτομο στην προσαρμογή, διαδικασία η οποία, όμως, δύναται να αντιστραφεί με την έκθεση σε ποικίλους χρονικά μη αναμενόμενους παράγοντες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση αυτό που επιδιώκεται είναι η δημιουργία μιας ψυχοσυναισθηματικής κατάστασης που θα προσομοιώνει μια χρόνια καταθλιπτική διαταραχή που σταδιακά εξελίσσεται ως απόκριση στο στρες. Το μοντέλο αυτό αναπτύχθηκε από τον Katz και τους συνεργάτες του ενώ βελτιστοποιήθηκε περαιτέρω από το Willner (Willner, 1997; Willner, 2005).

Η χρονική διάρκεια εφαρμογής του μοντέλου αυτού ποικίλλει. Η αρχική πρόταση για έκθεση τριών εβδομάδων σε ηλεκτροσόκ, αντιστροφή του κύκλου μέρας/νύχτας, βύθιση σε παγωμένο νερό και άλλους παράγοντες (Katz et al., 1981) εγκαταλήφθηκε πολύ νωρίς εξαιτίας ηθικών ζητημάτων. Ωστόσο, οι αρχικές παρατηρήσεις απέδειξαν ότι τα ζώα παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων κορτικοστεροειδών στο πλάσμα και μείωση της προτίμησης σε σακχαρόζη, οδηγούμενα εν τέλει στην ανηδονία (Katz, 1982).

Η απόσυρση αυτού του μοντέλου ακολουθήθηκε από προσπάθειες σχεδιασμού ενός πιο ηθικά αποδεκτού πρωτοκόλλου το οποίο πλέον περιλαμβάνει συνεχή έκθεση των τρωκτικών σε διάφορους ήπιους στρεσογόνους παράγοντες που περιλαμβάνουν έλλειψη τροφής και νερού, μικρές μεταβολές της θερμοκρασίας, αλλαγή των συντρόφων εντός του κλωβού διαμονής και διάφορους παρόμοιους ήπιους αλλά απρόβλεπτους χειρισμούς (Willner, 2005). Οι παρατηρήσεις έδειξαν ότι με το καινούριο τύπου πρωτόκολλο παρατηρούνται ομαλές και σταδιακές μειώσεις της σακχαρόζης ενώ χειροτέρευσε η κατάσταση του τριχώματος των ζώων. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκαν συμπτώματα όπως μείωση της σεξουαλικής διάθεσης, του επιθετικού και διερευνητικού χαρακτήρα του ζώου καθώς και της κινητικής του κατάστασης και δραστηριότητας.

Μεταξύ των πλεονεκτημάτων του μοντέλου αυτού βρίσκονται οι πολύ καλές αποδόσεις σε φαινομενική, κατασκευαστική και προβλεπτική εγκυρότητα (Willner, 1997). Αυτή η ιδιότητα το καθιστά -ίσως- το πιο σημαντικό ζωικό μοντέλο αυτή τη στιγμή. Ωστόσο, παρουσιάζει και δύο μείζονα μειονεκτήματα. Αρχικά, η εφαρμογή πρωτοκόλλων χρόνιου ήπιου στρες είναι μεγάλης διάρκειας και έντασης και απαιτούν την ύπαρξη μεγάλων ερευνητικών εργαστηρίων. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα της διαδικασίας εξαρτώνται

άμεσα από το ερευνητικό εργαστήριο με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολο να αναπαραχθούν (Willner, 1997).

### **Μοντέλο Στρες Κοινωνικής Ήττας**

Το μοντέλο στρες κοινωνικής ήττας έρχεται να προσδώσει στα ζωικά μοντέλα ένα επιπλέον χαρακτηριστικό, αυτό της κοινωνικότητας. Η ανάπτυξη του στηρίζεται στη στατιστική παρατήρηση ότι η πλειοψηφία των στρεσογόνων παραγόντων στους ανθρώπους προέρχεται από τις κοινωνικές τους αλληλεπιδράσεις (Hollis & Kabbaj, 2014). Για να μπορέσει να μελετηθεί η επίπτωση που έχουν οι στρεσογόνοι παράγοντες που σχετίζονται με την κοινωνικοποίηση του ατόμου χρησιμοποιείται στα τρωκτικά το μοντέλο της κοινωνικής ήττας. Σε αυτό το πλαίσιο, αρσενικά ποντίκια τοποθετούνται μεταξύ άλλων επιθετικού χαρακτήρα ομοειδών, όπου και πέφτουν θύματα διερεύνησης και επιθέσεων για μερικά λεπτά. Στη συνέχεια διαχωρίζονται από το περιβάλλον αυτό με διαχωριστικό το οποίο επιτρέπει οπτικοακουστική αλληλεπίδραση με τους θύτες για 24 ώρες, ενώ αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται ημερησίως για χρονικό διάστημα μερικών ημερών.

Τα αποτελέσματα εφαρμογής του μοντέλου αυτού περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, μείωση των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων και ανηδονία με συνοδές νευροενδοκρινικές και νευροβιολογικές αλλοιώσεις που μιμούνται συμπτώματα της κατάθλιψης στον άνθρωπο (Rygula, 2005). Βέβαια, τα αποτελέσματα αυτά δε μπορούν αν γενικευτούν δεδομένου ότι μελετώνται μόνο αρσενικά τρωκτικά αφού τα θηλυκά τρωκτικά δεν επιδεικνύουν τάσεις κακοποίησης των ατόμων που αισθάνονται ως εισβολείς.

### **Μοντέλο Χρόνιου Έντονου Στρες**

Το μοντέλο χρόνιου στρες αποτέλεσε τον προπομπό του μοντέλου ήπιου στρες και έγινε αναφορά σε αυτό στην αντίστοιχη παράγραφο. Συνοπτικά, το μοντέλο αυτό υλοποιήθηκε από τον Katz και εγκαταλείφθηκε πολύ νωρίς εξαιτίας της αντίληψης ότι ερχόταν σε αντίθεση με την επιθυμητή τήρηση κανόνων ηθικής απέναντι στα ζώα. Στα πλαίσια του μοντέλου αυτού τα ζώα εκτίθεντο σε έντονους και απρόβλεπτους στρεσογόνους παράγοντες όπως το ηλεκτροσόκ, η αντιστροφή του κύκλου ημέρας/νύχτας και η βύθιση σε παγωμένο νερό. Βασική παρατήρηση υπήρξε η επαγωγή ανηδονίας και η μείωση



αυτοκρανιακού ερεθισμού στο μεσοφλοιικό-μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, που σχετίζεται με την ανταμοιβή (Buschman et al., 2007).

### **Μοντέλο Αποχωρισμού**

Το μοντέλο αποχωρισμού αποτελεί ζωικό μοντέλο που εφαρμόζεται σε ομάδες πιθήκων και βασίζεται στην ανάπτυξη του «συνδρόμου απελπισίας» που αισθάνονται οι πίθηκοι όταν αποχωρίζονται τη μητέρα τους ή τους συγκατοίκους τους. Κατά το ερευνητικό πρωτόκολλο, μετά την απομόνωση του ζώου εκκινεί η φάση της διαμαρτυρίας όπου αυτό κραυγάζει και αυξάνει την κινητικότητα του και ακολουθεί η φάση της απελπισίας όπου για μερικές ημέρες το ζώο εμφανίζει μειωμένη ενασχόληση με τις κοινωνικές του δραστηριότητες. Αυτά τα συμπτώματα συσχετίζονται με αύξηση των επιπέδων νορεπινεφρίνης (File et al., 1992).

Η καλή αποδοτικότητα του μοντέλου στους πιθήκους οδήγησε τους ερευνητές στην προώθηση αυτού και στα τρωκτικά. Σε αυτά παρατηρήθηκε μείωση των γνωστικών δεξιοτήτων, αυξημένη δραστηριότητα και στρες ενώ η μείωση στην παροχή σακχαρόζης οδήγησε στην ανηδονία (Buschman et al., 2007).

Τέλος, το ζωικό μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της φαρμακευτικής αγωγής που χορηγείται στις καταθλιπτικές διαταραχές. Η μιπραμίνη και η δεσιπραμίνη αύξησαν την κοινωνική συμπεριφορά των ζώων, όπως και η οξαπροτιλίνη η οποία όμως απέτυχε να αναστείλει πλήρως τα συμπτώματα (File et al., 1992; Buschman et al., 2007). Επιπροσθέτως, η χλωροπρομαζίνη δεν κατάφερε να αναστείλει τα καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως αποτυγχάνει να κάνει και στην περίπτωση του ανθρώπου. Μελετήθηκε επίσης και η επίδραση του αλκοόλ το οποίο σε δόσεις περί του 1 γραμμαρίου ανά κιλό σωματικού βάρους αύξησε την κοινωνική δραστηριότητα ενώ όταν η δόση έφτασε τα 3 γραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους επιδείνωσε τα καταθλιπτικά συμπτώματα.

### **Μοντέλο Επαγόμενης Αφαγίας**

Το τελευταίο μοντέλο που θα παρουσιαστεί στην παρούσα εργασία είναι το μοντέλο της επαγόμενης αφαγίας. Αυτό το μοντέλο δεν είναι ιδιαίτερα γνωστό μεταξύ των υπόλοιπων, ωστόσο είναι ένα ιδιαίτερα χρήσιμο μοντέλο το οποίο εφαρμόζει τεχνικές ήπιου στρες και, συνεπώς, θεωρείται ότι συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που επιβάλλει η Βιοηθική.

Στο μοντέλο αυτό, λοιπόν, δημιουργούνται νέες συνθήκες διαβίωσης του ζώου, αλλαγές που εκλαμβάνονται από αυτό ως στρεσογόνοι παράγοντες και επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής (Dulawa & Hen, 2005). Το στρες αυτό είναι αρκετά ήπιο αφού ρυθμίζεται μόνο από περιβαλλοντικές διαφοροποιήσεις. Η διαδικασία εκκινεί πριν την μεταβολή των περιβαλλοντικών συνθηκών με το ζώο να εκτίθεται σε εύγευστες τροφές σε βαθμό τέτοιο ώστε να τις οικειοποιηθεί. Στη συνέχεια του δίνεται η δυνατότητα να προσλάβει τις τροφές αυτές είτε στο σύνηθες περιβάλλον τους είτε σε ένα παρόμοιο περιβάλλον το οποίο παρουσιάζεται διαφοροποιημένο σε ένα μικρό βαθμό π.χ. ως προς το φωτισμό ή τη θερμοκρασία. Αυτή η μικρή μεταβολή επάγει άγχος στο ζώο και είναι δυνατή η μελέτη της πρόσληψης της τροφής στις δύο αυτές περιπτώσεις.

Το συγκεκριμένο μοντέλο διακρίνεται για την εγκυρότητά του. Η φαινομενική του εγκυρότητα είναι αυξημένη, αφού σε χρόνιες διαδικασίες ο πληθυσμός των τρωκτικών προσεγγίζει τον ανθρώπινο, ενώ και η προβλεπτική του ικανότητα είναι, επίσης, μεγάλη, αφού υπάρχει καλή αποδρομή των συμπτωμάτων με χρήση των παραδοσιακών αντικαταθλιπτικών θεραπειών (Duman C. , 2010).

## **2.2 Μεθοδολογία και Δεοντολογικά Ζητήματα της Έρευνας**

Την κατασκευή του ιδανικού ζωικού μοντέλου ακολουθούν διάφορα ακόμη ζητήματα, η ικανοποίηση των οποίων διασφαλίζει την έγκυρη και αξιόπιστη πειραματική διαδικασία. Τα ζητήματα αυτά σχετίζονται με την ερευνητική μεθοδολογία που θα πρέπει να ακολουθηθεί και την τήρηση κανόνων που δε θα προσβάλουν την αξιοπιστία αυτής, αλλά και των αποτελεσμάτων της. Επιπλέον, εγείρονται διάφορα ηθικά ζητήματα, τα οποία συνοδεύουν κάθε ερευνητική δραστηριότητα στο χώρο των κλινικών επιστημών.

Αρχικά, σε εργαστηριακά πλαίσια είναι μείζονος σημασίας η διατήρηση των προβλεπόμενων περιβαλλοντικών συνθηκών. Παράμετροι που προσδιορίζουν τις περιβαλλοντικές συνθήκες είναι ο φωτισμός, η υγρασία και η καθαριότητα του χώρου, ο κλωβός φύλαξης και ο αριθμός των ζώων που κατοικούν σε αυτόν, η διατροφή και η καλή υγεία των ζώων καθώς και η γενικότερη υγιεινή του εργαστηρίου (National Research Council, 1985). Επίσης, για να είναι δυνατή η παρακολούθηση της διαταραχής, των συμπτωμάτων της και της πορείας της θεραπείας θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλο σύστημα κωδικοποίησης και ταυτοποίησης των ζώων (Haaren, 1993).

Από άποψης ερευνητή, αυτός θα πρέπει να είναι καταρτισμένος και εκπαιδευμένος στις καλές εργαστηριακές πρακτικές, να διαφυλάσσει τη σωματική ακεραιότητα του ζώου αλλά και τη δική του και να διαφυλάσσει την αξιοπιστία της έρευνας (Haagen, 1993). Επιπρόσθετη παράμετρος είναι η κατάλληλη επιλογή ζώου, το οποίο θα πρέπει να πληροί τις αντίστοιχες προϋποθέσεις από άποψη νευροφυσιολογίας, ανατομίας και συμπεριφοράς, ενώ, ταυτόχρονα, είναι σημαντικό να μην αυξάνει άρδην το κόστος της ερευνητικής διαδικασίας (Haagen, 1993). Αυτά τα κριτήρια ικανοποιούνται σημαντικά από τους επίμυες και τους αρουραίους, με αποτέλεσμα τα ζώα αυτά να προτιμώνται σε πολύ μεγάλο ποσοστό στα ζωικά μοντέλα.

Η καλή ερευνητική πράξη, όπως περιγράφηκε παραπάνω, θα πρέπει να συνοδεύεται από την ικανοποίηση συγκεκριμένων απαιτήσεων που θα οδηγήσουν σε αξιόπιστα και έγκυρα αποτελέσματα. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη παράγραφο, τα ιδανικά ζωικά μοντέλα θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από φαινομενική εγκυρότητα. Η φαινομενική εγκυρότητα είναι μια ιδιότητα που διαθέτουν μόνο τα μοντέλα τα οποία έχουν ομοιότητες με τη μελετώμενη διαταραχή και, συνεπώς, μετρούν αυτό για το οποίο σχεδιάστηκαν (Αλεξόπουλος, 2011). Εκτός από τη φαινομενική, σημαντική είναι και η κατασκευαστική εγκυρότητα που υποδηλώνει ότι το μοντέλο έχει σχεδιαστεί βάσει επιστημονικών δεδομένων και, ως εκ τούτου, διαθέτει επιστημονική εγκυρότητα. Επιπλέον, το μοντέλο θα πρέπει να διαθέτει εγκυρότητα πρόβλεψης, η οποία συνεπάγεται ότι το μοντέλο αυτό μπορεί να παράγει έγκυρες προβλέψεις σχετικά με τις μετρημένες μεταβλητές. Βέβαια, είναι αδύνατο ένα μοντέλο να ικανοποιεί πλήρως όλες τις παραπάνω απαιτήσεις, αλλά, φυσικά, είναι υποχρέωση των ερευνητών να προβαίνουν σε σχεδιασμό με τρόπο τέτοιο, ώστε να επιτυγχάνεται μια *ικανοποιητική ισορροπία* των ανωτέρω απαιτήσεων (Boulton et al., 1992).

Τέλος, ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα στην κλινική έρευνα των επιστημών υγείας είναι η ηθική διάσταση που αποκτά η χρήση ενός ζωικού μοντέλου για τη μελέτη διαταραχών του ανθρώπινου είδους, ένα ζήτημα το οποίο έχει γεννήσει τον επιστημονικό κλάδο της Βιοηθικής, κλάδος ο οποίος αναπτύσσεται συνεχώς και στα πλαίσια του οποίου εκτυλίσσεται έντονη διαμάχη. Τα ερευνητικά μέσα που έχει σήμερα ο άνθρωπος στη διάθεσή του καθιστούν *αναγκαία* τη χρήση ζωικών μοντέλων στα πλαίσια της έρευνας των επιστημών υγείας. Ωστόσο, η ολοένα αυξανόμενη ευαισθητοποίηση των ανθρώπινων κοινωνιών γύρω από θέματα ευζωίας και καλού βιοπορισμού των ζώων κάθε είδους έχει οδηγήσει στη θέσπιση συγκεκριμένων ρυθμιστικών κανόνων που διέπουν τη χρήση των ζώων σε πειραματικές διαδικασίες.

Μια από τις θεωρίες που χρησιμοποιείται στα πλαίσια του συγκεκριμένου ζητήματος είναι η *θεωρία της χρησιμότητας* και οι ηθικές προεκτάσεις αυτής (Gluck & Bell, 2003). Από τη σκοπιά αυτής, δεν απορρίπτεται εν γένει η ιδέα της χρήσης έμβιων όντων (ζώων και ανθρώπων) στη βιοϊατρική ή/και φαρμακευτική έρευνα, αρκεί, όμως, να ικανοποιείται η απαίτηση της *πλήρους δικαιολόγησης* των πλεονεκτημάτων αυτής της ερευνητικής μεθοδολογίας και των οφελών που θα επιφέρει σε σύγκριση με τους κινδύνους στους οποίους θα εκτεθούν τα πειραματικά υποκείμενα. Μια επιπρόσθετη προσέγγιση εξάγεται από τη σκοπιά των *Καντιανών ή δεοντολογικών θεωριών* (Gluck & Bell, 2003). Σε αυτές τις θεωρίες, υποστηρίζεται ότι για να υπάρχει η έννοια της ηθικής νομιμοποίησης ενός είδους, αυτό θα πρέπει να έχει επιδείξει *υψηλά επίπεδα γνωστικών λειτουργιών* όπως είναι η ύπαρξη συνείδησης, λογικής, αυτονομίας κλπ.

Το είδος των γνωστικών λειτουργιών και το σχετικό επίπεδο το οποίο κάθε κοινωνία ή κάθε διακριτό άτομο θεωρεί ότι προσδιορίζει αυτό το «όριο ηθικής» δημιουργεί, βέβαια, ποικιλία αντιμαχόμενων απόψεων και περιπλέκει αρκετά την κατάσταση στο υπό εξέταση ζήτημα. Συνεχίζοντας τη μελέτη της ηθικής διάστασης της χρήσης ζωικών μοντέλων συναντάται η θεωρία του Σπισισμού, σύμφωνα με την οποία είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ δύο ειδών, με τρόπο τέτοιο ώστε να μπορεί να θεμελιωθεί μια σχέση εκμεταλλευτή-εκμεταλλευομένου. Παρά το γεγονός ότι αρκετοί στοχαστές έχουν αποδεχτεί και σε κάποιο βαθμό χαρακτηρίσει ως ηθικά αποδεκτή την τάση των ατόμων να θεωρούν το είδος τους ως ανώτερο (Cohen, 1986; Midgeley, 1984), *μια τέτοια αντίληψη έχει σαφώς ιδιαίτερα επικίνδυνες κοινωνικές προεκτάσεις αφού η διαφορετική αντιμετώπιση των διαφορετικών ομάδων δύναται να οδηγήσει σε γενικότερες διακρίσεις των ειδών και να επεκταθεί και εντός του εκάστοτε είδους με παραμέτρους διαφοροποίησης όπως το φύλο, το χρώμα και η φυλή.*

Υπάρχουν ακόμη αρκετές φιλοσοφικές προσεγγίσεις που έχουν επηρεάσει το συγκεκριμένο θέμα και η παρουσίαση και ανάλυση όλων αυτών, ίσως, ξεπερνά τους σκοπούς της παρούσας εργασίας. Ωστόσο, αυτό που όλες οι θεωρίες αυτές έχουν από κοινού είναι ότι έχουν επηρεάσει σημαντικά τις ρυθμιστικές αρχές της έρευνας στα διάφορα κράτη, με αποτέλεσμα να καταστούν αποδεκτά τα ηθικά δικαιώματα των ζώων και να έχουν πλέον θεσπιστεί όρια και “δικλείδες ασφαλείας” που προστατεύουν τα ζώα, κατά τη συμμετοχή τους σε πειράματα. Πιο συγκεκριμένα, 23 κράτη, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα) έχουν θεσπίσει νομοθεσία κάποιας μορφής γύρω από τα δικαιώματα των ζώων που χρησιμοποιούνται στα πειράματα των επιστημών υγείας (Orlans, 2002).

Στην Ελλάδα, η νομοθεσία για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται σε ερευνητικές διαδικασίες είναι πολύ καλά ορισμένη (Κωστομητσόπουλος και άλλοι, 2007). Η νομοθεσία αυτή είναι πλήρως εναρμονισμένη με το Κοινοτικό Δίκαιο και την Ευρωπαϊκή Σύμβαση ETS 123 του Συμβουλίου της Ευρώπης. Στη νομοθεσία αυτή ορίζονται θέματα όπως η διαδικασία αδειοδότησης των πειραμάτων σε ζώα, η διαδικασία καταχώρησης των εγκαταστάσεων εκτροφής και προμήθειας ζώων εργαστηρίου και των εγκαταστάσεων πειραματισμού, καθώς και η καθιέρωση των βασικών κανόνων που αφορούν στις συνθήκες διαβίωσης στην κτηνιατρική φροντίδα και στη σωστή χρησιμοποίηση των ζώων κατά τη διάρκεια των πειραματισμών. Τέλος, η νομοθεσία αυτή ορίζει τη συλλογή των κατάλληλων στατιστικών στοιχείων και τη διαδικασία δημοσιοποίησής τους, καθώς και την προαγωγή των εναλλακτικών μεθόδων πειραματισμού.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΑ ΤΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ

#### 3.1 Νευρωνικά Κυκλώματα Ρύθμισης της Συναισθηματικής Συμπεριφοράς

Τα νευρωνικά κυκλώματα που ευθύνονται για τη ρύθμιση της συναισθηματικής συμπεριφοράς έχουν απασχολήσει έντονα την επιστημονική κοινότητα, εδώ και δεκαετίες. Ειδικότερα, περί τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα αναπτύχθηκε μία πολύ σημαντική θεωρία, η οποία ανέδειξε τη σπουδαιότητα του μεταιχμιακού συστήματος στον έλεγχο του συναισθήματος. Συνοπτικά, με τον όρο «μεταιχμιακό σύστημα» αναφερόμαστε στις ανατομικές δομές που βρίσκονται μεταξύ του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού φλοιού (αμυγδαλή, ιππόκαμπος, υπερμεσολόβιος έλικα, μαστία, παραιπποκάμπια έλικα, πρόσθιος πυρήνας θαλάμου). Οι βασικές λειτουργίες του μεταιχμιακού συστήματος έγκεινται στον έλεγχο των συναισθημάτων, ενώ καθοριστική θεωρείται η συμμετοχή του στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν τη μάθηση και τη μνήμη.

Ωστόσο, μέχρι το 1950 περίπου, αυτές οι λειτουργίες του μεταιχμιακού συστήματος δεν ήταν πλήρως γνωστές. Θεμελιώδεις, για την ανάδειξη της συμμετοχής του μεταιχμιακού συστήματος στους νευρωνικούς μηχανισμούς ρύθμισης του συναισθήματος, ήταν οι εργασίες των *Paul MacLean* (MacLean, 1949; MacLean, 1952) και *Robert Isaacson* (Isaacson, 1982), οι οποίες βασίστηκαν στην προγενέστερη έρευνα του *James Papez* (Papez, 1995). Ο Papez, λοιπόν, ήδη από το 1937, είχε προτείνει την ύπαρξη κυκλώματος που ελέγχει την έκφραση των συναισθημάτων και το οποίο συνδέει ανατομικά τον υποθάλαμο με το μεταιχμιακό λοβό. Το κύκλωμα αυτό είναι γνωστό είτε ως έσω μεταιχμιακό κύκλωμα είτε ως κύκλωμα Papez. Στο κύκλωμα αυτό προστέθηκαν από τους MacLean και Isaacson επιπλέον διασυνδέσεις και είναι πλέον γνωστό ως μεταιχμιακό σύστημα.

Παρόλα αυτά, οι προαναφερθείσες θεωρίες αγνοούσαν το σημαίνοντα ρόλο του ιπποκάμπου στη φυσιολογική ρύθμιση του συναισθήματος (βλ. MacLean, 1949; MacLean, 1952), καθώς την περίοδο εκείνη δεν ήταν γνωστές οι γνωστικές λειτουργίες της περιοχής αυτής. Έτσι, η ανακάλυψη ότι οι τραυματισμοί του ιπποκάμπου οδηγούν σε ελαττωματικές γνωστικές λειτουργίες (Scoville & Milner, 1957) άρχισε να κλονίζει τους κεντρικούς άξονες, γύρω από τους οποίους είχαν οικοδομηθεί οι συγκεκριμένες θεωρίες. Κατά συνέπεια, οι θεωρίες αυτές έχρηζαν επανεξέτασης. Εφαλτήριο για τη μετέπειτα έρευνα έγινε η

παρατήρηση ότι ο νεοφλοιός, που θεωρούνταν ότι αποτελεί προνόμιο μόνον των θηλαστικών και συμμετέχει στη ρύθμιση των συναισθημάτων τους, εμφανίζεται και στα σπονδυλωτά μη θηλαστικά (Nauta & Karten, 1970), τα οποία, προφανέστατα, παρουσιάζουν συγκριτικά μικρότερη δυνατότητα συναισθηματικού και γνωστικού ελέγχου.

Έτσι, η μελέτη της συναισθηματικής ρύθμισης αποδεσμεύτηκε από την ανατομική θέση του νεοφλοιού και κλονίστηκε η εξήγησή της μέσω του μεταιχμιακού συστήματος (Swanson, 1983). Διάφοροι μεταγενέστεροι ερευνητές, βαθιά πεπεισμένοι για τη σημασία του μεταιχμιακού συστήματος, προσπάθησαν να το προσδιορίσουν με μεγαλύτερη ανατομική ακρίβεια (Isaacson, 1982; Swanson, 1983), ενώ κάποιοι άλλοι θεώρησαν ότι πρέπει να εγκαταλειφθεί ολοκληρωτικά η οποιαδήποτε προσπάθεια συσχέτισής του με τον έλεγχο του συναισθήματος (Kotter & Meyer, 1992). Παρόλα αυτά, όπως θα διαπιστωθεί και στη συνέχεια, το μεταιχμιακό σύστημα συνεχίζει να θεωρείται ως το “νευρωνικό κύκλωμα συναισθηματικής ρύθμισης” και, για το λόγο αυτό, παρουσιάζεται παρακάτω.

### **Το Μεταιχμιακό Σύστημα ως Κύκλωμα Συναισθηματικής Ρύθμισης**

Το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου (Εικόνα 3.1) αποτελείται από τον φυλογενετικά παλαιό μεταιχμιακό λοβό και άλλες υποφλοιικές δομές και διασυνδέσεις.



**Εικόνα 3.1** Το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου και η θέση του εντός αυτού.

Πιο συγκεκριμένα, παρά την προαναφερθείσα ανυπαρξία κοινά αποδεκτού ανατομικού ορισμού του συστήματος, γενικά θεωρείται ότι αποτελείται από το μεταιχμιακό φλοιό (έλικα του προσαγωγίου, παραϊπποκάμπια έλικα), τον ιππόκαμπο (οδοντωτή έλικα, ιππόκαμπος, υποθεματικό σύμπλεγμα), την αμυγδαλή, το διάφραγμα και τον υποθάλαμο (Παναγής, 2001). Μεταξύ των ευρέως γνωστών λειτουργιών του μεταιχμιακού συστήματος είναι η ρύθμιση των γνωστικών και συναισθηματικών λειτουργιών του ατόμου, η συμμετοχή σε λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η συμμετοχή

στη λειτουργία της μακρόχρονης μνήμης, η γέννηση συναισθημάτων όπως ο φόβος και το άγχος, καθώς κι η συμμετοχή σε κυκλώματα ανταμοιβής και ενίσχυσης (Παναγής, 2001).

Αναφορικά με τη ρύθμιση του συναισθήματος, που αποτελεί και το αντικείμενο της παραγράφου αυτής, το μεταχιαμακό σύστημα συμμετέχει στην παραγωγή συναισθημάτων όπως ο φόβος, η ηρεμία και η οργή. Τα συναισθήματα του φόβου γεννώνται στον υποθάλαμο και την αμυγδαλή. Οι τραυματισμοί ή η καταστροφή της αμυγδαλής καταργούν τα συναισθήματα του φόβου και τις αυτόνομες και ενδοκρινείς αποκρίσεις της. Η αμυγδαλή συμμετέχει, επίσης, στη διαδικασία της εξαρτημένης μάθησης φόβου. Ειδικότερα, διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα συναισθήματα φόβου σχετίζονται με ενεργοποιημένο το αριστερό τμήμα της αμυγδαλής (Ganong, 2003; Adolphs et al., 1995). Η μάθηση του φόβου, ωστόσο, αναστέλλεται, όταν σε συγκεκριμένα νευρωνικά ‘μονοπάτια’ της αμυγδαλής διαταράσσεται η μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση (*long-term potentiation – LTP*).

Η αμυγδαλή, μάλιστα, συμμετέχει και στο συναίσθημα της ηρεμίας, αφού με αυτό έχει σχετισθεί αμφοτερόπλευρη καταστροφή της (Ganong, 2003). Ωστόσο, εάν αυτή η αμφοτερόπλευρη καταστροφή της αμυγδαλής συνοδευτεί και από καταστροφή του κοιλιακού έσω πυρήνα του υποθαλάμου, τότε η ηρεμία μετατρέπεται σε οργή (Ganong, 2003). Συναισθήματα οργής παρατηρούνται και μετά από αφαίρεση του νεοφλοιού. Επιπροσθέτως, συναισθήματα οργής παράγονται όταν διεγείρεται συγκεκριμένη περιοχή οπισθίως του πλευρικού υποθαλάμου και μέχρι την κεντρική φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου. Τέλος, μεταχιαμακές δομές που επεξεργάζονται τα συναισθήματα συμμετέχουν σε διαδικασίες που εκκινούν υποθαλαμικές αυτόνομες αποκρίσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι αποκρίσεις αυτές σχετίζονται με τα συναισθήματα του φόβου και της οργής και ενεργοποιούν τον υποθάλαμο με τρόπο τέτοιο, ώστε να εκφορτίζεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αυτή η εκφόρτιση, όταν είναι παρόντες στρεσογόνοι παράγοντες, είναι γνωστή ως απόκριση «πάλης ή φυγής» (*“fight or flight” response*) και συνοδεύεται από παραγωγή της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (*corticotropin-releasing hormone-CRH*), η οποία, ως γνωστόν, συμμετέχει στις αποκρίσεις του ενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος (Smith & Vale, 2006).



### 3.2 Τα Νευρωνικά Κυκλώματα ρύθμισης του Φόβου

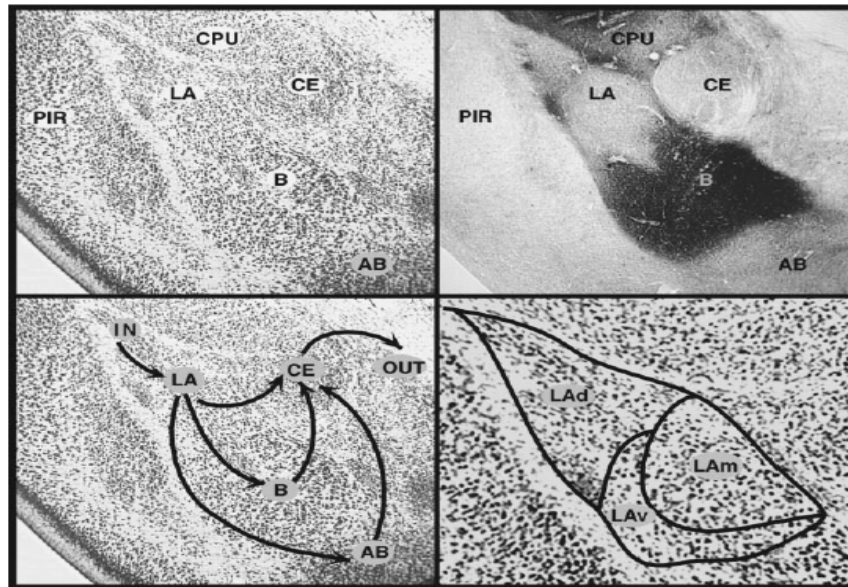
Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη γέννηση του συναισθήματος του φόβου έχουν αποτελέσει αντικείμενο έντονης ερευνητικής μελέτης. Ιδιαίτερη σημασία σε αυτές τις μελέτες έχει το πρότυπο της εξαρτημένης μάθησης του φόβου (*fear conditioning paradigm*). Σε πολλές από αυτές, ο φόβος εξετάζεται υπό τη μορφή ενός συνόλου κυκλωμάτων, που ανιχνεύουν και αντιδρούν σε ερεθίσματα κινδύνου, κυκλώματα τα οποία περιλαμβάνουν περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος. Βέβαια, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η περιγραφή της λειτουργίας του μεταιχμιακού συστήματος δε δύναται, από μόνη της, να εξηγήσει πλήρως τους μηχανισμούς που παράγουν τα συναισθήματα φόβου, καθώς φαίνεται να εμπλέκονται πολλοί και αρκετά πολύπλοκοι μηχανισμοί.

Είναι γνωστό, λοιπόν, ότι οποιοδήποτε -αρχικά ουδέτερο- ερέθισμα συνδεθεί κατ'επανάληψη με μία συγκεκριμένη αντίδραση, ενδέχεται να αποκτήσει σχέσεις αλληλεξάρτησης με αυτή, κατά τα πρότυπα της κλασικής εξαρτημένης μάθησης. Συνεπώς, εάν ένα ουδέτερο ερέθισμα συνδεθεί επανειλημμένα με μία *συναισθηματική-βιολογική αντίδραση*, τότε ενδέχεται να αναπτυχθεί εξαρτημένη μάθηση. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας εξαρτημένης «μάθησης» είναι να αναπτύσσεται μια συσχέτιση (*'bonds'*) μεταξύ ερεθίσματος και βιολογικού γεγονότος, που οδηγεί σε ανάλογες συμπεριφορικές αντιδράσεις. Οι συμπεριφορικές αυτές αντιδράσεις, στην περίπτωση της εξαρτημένης μάθησης φόβου ποικίλουν και χαρακτηρίζονται από μεγάλο εύρος αποκρίσεων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η ανάπτυξη αμυντικής συμπεριφοράς, η διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η απελευθέρωση των *'ορμονών του στρες'*.

Η διαδικασία της εξαρτημένης μάθησης του φόβου έχει μελετηθεί σε νευροανατομικό επίπεδο (Fanselow, 1994; Kapp et al., 1992). Κεντρικό ρόλο σε αυτή διαδραματίζει ο συνήθης *'ύποπτος'* της συναισθηματικής ρύθμισης, η αμυγδαλή. Κατά τη διαδικασία αυτή, πληροφορίες γύρω από τη συσχέτιση του ερεθίσματος και του βιολογικού γεγονότος μεταβιβάζονται στην αμυγδαλή, ενώ η ρύθμιση των αντιδράσεων, που προκαλούνται από το συναίσθημα του φόβου, εκπονείται πάλι από την αμυγδαλή, μέσω ελέγχου των συστημάτων συμπεριφορικών, αυτόνομων και ενδοκρινών αποκρίσεων, τα οποία (συστήματα) εδράζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος (Rolls, 1992).

Είναι σαφές, λοιπόν, η σπουδαιότητα του ρόλου της αμυγδαλής στη διαχείριση των συναισθημάτων φόβου. Οι λειτουργίες αυτής της ανατομικής περιοχής είναι ποικίλες και πηγάζουν από την πολύπλοκη δομή της, καθώς σήμερα είναι ευρέως γνωστό ότι η αμυγδαλή

συμπεριλαμβάνει πολυάριθμες υποπεριοχές. Αυτές οι υποπεριοχές, όταν ενεργοποιούνται, συμμετέχουν σε διαφορετικές, κάθε φορά, λειτουργίες. Η αμυγδαλή έχει χαρτογραφηθεί από πολλές ερευνητικές ομάδες, μια εκ των οποίων είναι αυτή των Amaral και συνεργατών (Amaral et al., 1992), η οποία και παρουσιάζεται στην εικόνα που ακολουθεί.



**Εικόνα 3.2** Χαρτογράφηση της αμυγδαλής, όπως αυτή επετεύχθη από την ερευνητική ομάδα των Amaral και συνεργατών (1992).

Από το σύνολο, τώρα, των υποπεριοχών της αμυγδαλής, αυτές που σχετίζονται, κατά κύριο λόγο, με την εκμάθηση του φόβου είναι οι ακόλουθες:

- έξω αμυγδαλικός πυρήνας (lateral nucleus – LA)
- βασικός αμυγδαλικός πυρήνας (basal nucleus – B)
- επικουρικός βασικός αμυγδαλικός πυρήνας (accessory basal nucleus – AB)
- κεντρικός αμυγδαλικός πυρήνας (central nucleus – CE)
- όλες οι διασυνδέσεις μεταξύ των προαναφερθέντων πυρήνων.

Η διαδικασία της ανάπτυξης εξαρτημένης μάθησης φόβου είναι η εξής. Αρχικά, το ερέθισμα φτάνει στην αμυγδαλή, κατά κύριο λόγο στην περιοχή του πλάγιου αμυγδαλικού πυρήνα (McDonald, 1998). Στην περίπτωση των ακουστικών ερεθισμάτων, αυτά προέρχονται είτε από τον ακουστικό θάλαμο είτε από τον ακουστικό φλοιό (Mascagni et al., 1993), και με τις δύο αυτές διαδρομές να συμμετέχουν στην εξαρτημένη μάθηση φόβου (Romanski &

LeDoux, 1992). Ωστόσο, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα τα οποία προτείνουν ότι η διαδρομή ακουστικός θάλαμος-αμυγδαλή είναι πιο σημαντική στην εκμάθηση του φόβου (Morris et al., 1996). Αφού, λοιπόν, το ερέθισμα φτάσει στην αμυγδαλή, το ίδιο θα πρέπει να συμβεί και για τη νευρωνική απόκριση, που προκαλεί το υπό συζήτηση βιολογικό γεγονός, ώστε ερέθισμα και βιολογική αντίδραση, να “συγκλίνουν” σε κοινή υποπεριοχή της αμυγδαλής και να λάβει χώρα ο μηχανισμός της εκμάθησης του φόβου.

*Το ερώτημα εάν τα σήματα του βιολογικού γεγονότος δύνανται να φτάσουν στην αμυγδαλή είναι ιδιαίτερης σημασίας.* Πράγματι, αποδείχθηκε αρκετά νωρίς ότι οι θαλαμικές περιοχές που μεταφέρουν τα ερεθίσματα από το νωτιοθαλαμικό δεμάτιο καταλήγουν στον έξω αμυγδαλικό πυρήνα (LeDoux, 1987; LeDoux et al., 1990), ενώ, επίσης, τα κύτταρα του έξω αμυγδαλικού πυρήνα διαχειρίζονται τα βλαβοδεκτικά ερεθίσματα και αποκρίνονται και σε διάφορα ακουστικά σήματα, επιπλέον (Romanski & LeDoux, 1993). Έτσι επιτυγχάνεται η σύγκλιση του ερεθίσματος και του βιολογικού γεγονότος στην αμυγδαλή και θεμελιώνεται το νευρωνικό υπόστρωμα επί του οποίου λαμβάνει χώρα η εκμάθηση του φόβου.

Εκτός, όμως, από τη αλληλεξάρτηση του ερεθίσματος με το βιολογικό γεγονός, η εκμάθηση του φόβου περιλαμβάνει και την αντιστοίχιση αυτού του *συνδυασμού* με συγκεκριμένες αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις στο συναίσθημα του φόβου ελέγχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος, το οποίο παραλαμβάνει σήματα από τον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα (Davis, 1992). Για αυτό το λόγο, οποιαδήποτε βλάβη στον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα μπορεί να επηρεάσει τις αντιδράσεις στο φόβο είτε ολοκληρωτικά είτε επιλεκτικά. Ο κεντρικός αμυγδαλικός πυρήνας, για να μπορεί να μεταδώσει το σήμα στο εγκεφαλικό στέλεχος, πρέπει πρώτα να είναι σε θέση να το δεχθεί από τον έξω αμυγδαλικό πυρήνα, το βασικό αμυγδαλικό πυρήνα και τον επικουρικό βασικό αμυγδαλικό πυρήνα (Pitkanen et al., 1997). Έτσι, επιτυγχάνεται η έκφραση αντιδράσεων σε συναισθήματα φόβου, μέσω του μηχανισμού της εκμάθησης φόβου, ως απόκριση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα.

### **3.3 Νευρωνικά Κυκλώματα Ανταμοιβής**

Η ανταμοιβή αποτελεί κεντρική έννοια στη μελέτη των μηχανισμών, οι οποίοι οδηγούν σε αποκρίσεις σε διάφορα ενισχυτικά ερεθίσματα. Ιστορικά, η μελέτη των κυκλωμάτων ανταμοιβής ξεκίνησε με χρήση ζωικών μοντέλων και στη συνέχεια η γνώση αυτή επεκτάθηκε και στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Η ύπαρξη νευρωνικών κυκλωμάτων ανταμοιβής έχει αναγνωριστεί από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Συγκεκριμένα, το 1954 οι ερευνητές Olds και Milner παρατήρησαν ότι τα τρωκτικά παρουσιάζονταν πιο δραστήρια, όταν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου τους ερεθίζονταν με ηλεκτρισμό (Olds & Milner, 1954). Αυτή η παρατήρηση ενισχύθηκε από αντίστοιχες παρατηρήσεις σε μελέτες ενδοκρανιακής έγχυσης φαρμακευτικών ουσιών (Carr & White, 1983). Ανατομικά, το κύκλωμα ανταμοιβής εκτείνεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Ωστόσο, οι διάφορες παρατηρήσεις το εντοπίζουν, κατά κύριο λόγο, εγγύς των ντοπαμινεργικών νευρώνων του επικλινούς πυρήνα και του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Hikosaka et al., 2008; Stefani & Moghaddam, 2006). Επιπροσθέτως, περιλαμβάνονται εκτενείς περιοχές του ραβδωτού σώματος και του μεσεγκεφάλου, όπως το κοιλιακό ραβδωτό σώμα και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της μέλαινας ουσίας, αντίστοιχα.

Οι προαναφερθείσες ανατομικές περιοχές επικοινωνούν μέσω ενός καλά μελετημένου κυκλώματος. Ειδικότερα, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα λαμβάνει σήματα από τον κογχικό-μετωπιαίο φλοιό, τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και το μεσεγκέφαλο. Αυτό με τη σειρά του προβάλλει στην ωχρά σφαίρα (κοιλιακή μοίρα), το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τη μέλαινα ουσία. Αυτές οι ανατομικές θέσεις, προβάλλουν στη συνέχεια στον προμετωπιαίο φλοιό, μέσω του ραχιαίου έσω πυρήνα του θαλάμου. Το κύκλωμα ανταμοιβής συνδέεται και με διάφορες δομές της αμυγδαλής, του ιπποκάμπου κ.α..

Οι μηχανισμοί των κυκλωμάτων ανταμοιβής, όπως προαναφέρθηκε, έχουν μελετηθεί εκτενώς με την εφαρμογή του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (βλ. Olds & Milner, 1954) και με τη χρήση ενδοκρανιακής αυτο-χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών (βλ. Carr & White, 1983). Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, δεδομένης της γνώσης που έχει προκύψει γύρω από τον τρόπο με τον οποίο συγκεκριμένες ενισχυτικές φαρμακευτικές ουσίες επιδρούν σε συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου, δημιουργώντας συμπεριφορικά πρότυπα αποκρίσεων. Τα σημεία αυτά έχουν αναγνωριστεί ως οι θέσεις, όπου οι μικρότερες δυνατές ποσότητες ουσίας ενεργοποιούν το κύκλωμα της ανταμοιβής, μέσω καλά προσδιορισμένης ερευνητικής μεθοδολογίας (βλ. Wise & Hoffman, 1992). Έτσι, η επιστημονική κοινότητα αναγνωρίζει πλέον την ύπαρξη *τριών κύριων συστημάτων* που συμμετέχουν στο κύκλωμα της ανταμοιβής:

- Μεσομεταιχμιακό Σύστημα Ντοπαμίνης
- Μεσομεταιχμιακές Προσαγωγοί οδοί
- Μεσομεταιχμιακές Απαγωγοί οδοί

Τα συστήματα αυτά συζητώνται παρακάτω.

### **Μεσομεταιχμιακό Σύστημα Ντοπαμίνης**

Ο επικλινής πυρήνας αποτελεί νευρωνική δομή, όπου συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να δράσουν ως μεσομεταιχμιακοί ντοπαμινεργικοί ακροδέκτες, με αποτέλεσμα να ενεργοποιούν το κύκλωμα της ανταμοιβής. Παράδειγμα αποτελεί η αμφεταμίνη, η οποία αποτελεί ψυχοδιεγερτικό φάρμακο. Η αμφεταμίνη, όταν εγχυθεί στην περιοχή του επικλινούς συγκεντρώνεται επιλεκτικά (Carr & White, 1983), ενισχύοντας την ενεργοποίηση του κυκλώματος ανταμοιβής, που προκαλεί ο ερεθισμός του έξω υποθαλάμου (Colle & Wise, 1988). Παρόμοια δράση έχουν οι αναστολείς επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης, νομιφενσίνη και κοκαΐνη, οι οποίες συγκεντρώνονται εκλεκτικά στον επικλινή πυρήνα (Carlezon et al., 1995).

Επιπροσθέτως, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο αποτελεί περιοχή, όπου η χορήγηση ουσιών εκκινεί το κύκλωμα ανταμοιβής. Πιο συγκεκριμένα, αυτή τη λειτουργία πραγματοποιούν οι χολινεργικοί παράγοντες, όπως η κυστίνη και η καρβαχόλη. Η κυστίνη είναι νικοτινικός ανταγωνιστής, ο οποίος συγκεντρώνεται επιλεκτικά, όταν εγχύεται στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Museo & Wise, 1994). Η καρβαχόλη είναι χολινεργικός αγωνιστής, ο οποίος ενεργοποιεί τους μουςκαρινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς. Κάθε ένας από αυτούς τους υποδοχείς εκφράζεται μέσω ντοπαμινεργικών νευρώνων και, από κοινού, συνεισφέρουν στην ενίσχυση του κυκλώματος της ανταμοιβής στη συγκεκριμένη περιοχή (Ikemoto & Wise, 2002).

Η λειτουργία του μεσομεταιχμιακού συστήματος ντοπαμίνης ως κύκλωμα ανταμοιβής φαίνεται να εξαρτάται από την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Yeomans et al., 1985). Τα επίπεδα αυτής αυξάνουν όταν διεγείρεται ο υποθάλαμος (Rada et al., 2000). Η χολινεργική συνεισφορά του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου στη διέγερση του κυκλώματος ανταμοιβής του εγκεφάλου περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του μεσομεταιχμιακού συστήματος ντοπαμίνης στους M5 μουςκαρινικούς υποδοχείς, οι οποίοι εκφράζονται από τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς της περιοχής .

## **Μεσομεταιχμιακές Προσαγωγές**

Τα ενδογενή οπιοειδή παρουσιάζονται να συσχετίζονται με πιο ισχυρές επιδράσεις στο κύκλωμα ανταμοιβής, μέσω προσαγωγών οδών στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, οι  $\mu$  και  $\delta$  υποδοχείς συγκεντρώνονται στα κυτταροσώματα των μεσομεταιχμιακών ντοπαμινεργικών κυττάρων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (David et al., 2002). Οι  $\mu$  υποδοχείς δρουν στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα *έμμεσα*: εμποδίζουν την αναχαίτιση του ντοπαμινεργικού συστήματος μέσω αναστολής των γειτονικών GABAεργικών νευρώνων (Johnson & North, 1992).

Οι GABA ανταγωνιστές, πικροτοξίνη και μπίκουκουλίνη, συγκεντρώνονται στο εμπρόσθιο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ενώ ο GABA αγωνιστής μουσκιμόλη συγκεντρώνεται στην οπίσθια περιοχή της συγκεκριμένης ανατομικής θέσης, με τις ουσίες αυτές να δρουν ανταγωνιστικά μεταξύ τους. Ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτής της δράσης δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως, επειδή οι GABA υποδοχείς δεν εκφράζονται μόνο από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, αλλά και από τους GABAεργικούς νευρώνες, οι οποίοι υπό κανονικές συνθήκες αναστέλλουν τη λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Rick & Lacey, 1994). Η έγχυση ανταγωνιστών των υποδοχέων D1 της ντοπαμίνης ελαττώνει τη δράση της ενδοφλέβιας χορήγησης κοκαΐνης, μέσω αποκλεισμού των επιδράσεων της ντοπαμίνης στους GABAεργικούς και γλουταμινεργικούς νευρώνες της περιοχής (Kallivas & Duffy, 1995).

Ιδιαίτερα όσον αφορά τη συσχέτιση της δράσης των γλουταμινεργικών νευρώνων με το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, αυτή φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική, αναφορικά με τα κυκλώματα ανταμοιβής του εγκεφάλου. Η εισροή γλουταμινικού οξέος στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο λαμβάνει χώρα, κυρίως, σε περιοχές του πρόσθιου φλοιού, διέγερση του οποίου παράγει απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, αναστέλλει τους ιοντοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμινικού στη θέση αυτή, εμποδίζοντας, κατά αυτό τον τρόπο, την αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (You et al., 1998).

## **Μεσομεταιχμιακές Απαγωγές**

Οι νευρώνες του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος συνδέονται, μέσω συνάψεων, στους νευράξονες των δενδριτών των νευρώνων του επικλινούς πυρήνα που

περιέχουν GABA (Bouyer et al., 1984). Αυτοί οι νευρώνες εκφράζουν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D1 και D2. Επιπρόσθετα, υπάρχουν νευρώνες, οι οποίοι εκφράζουν την ουσία P και την εγκεφαλίνη και, ταυτόχρονα, ενεργοποιούν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D1 και D2 (Aizman, et al., 2000).

Έρευνες, λοιπόν, σε τρωκτικά έδειξαν ότι τα πειραματόζωα αυτά εμφανίζονται να έχουν την τάση να προσλαμβάνουν ένα μείγμα από αγωνιστές D1 και D2 υποδοχέων και να μην προτιμούν ένα από αυτά τα είδη. Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες εκ των συμπεριφορικών επιδράσεων των ντοπαμινεργικών αγωνιστών *απαιτούν συνεργασία* μεταξύ αυτών των δύο τύπων υποδοχέων.

Το γλουταμινικό οξύ, από τις διάφορες φλοιικές πηγές, συνάπτεται στους νευρώνες του επικλινούς πυρήνα και, στη συνέχεια, σε αυτή την περιοχή, διοχετεύονται οι ανταγωνιστές των γλουταμινεργικών υποδοχέων τύπου NMDA. Έτσι, σε αυτή την περιοχή αναγνωρίζονται οι επιδράσεις των NMDA ανταγωνιστών, όπως η φαινοκυκλιδίνη (Carlezon & Wise, 1996). Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά το γεγονός ότι η φαινοκυκλιδίνη είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης ντοπαμίνης (*άρα ενισχύει τη δράση της*), όπως η νομιφεσίνη, οι ποσότητες της φαινοκυκλιδίνης και των υπόλοιπων ανταγωνιστών NMDA δεν ανταγωνίζονται από τους αναστολείς των υποδοχέων ντοπαμίνης (Carlezon & Wise, 1996). Επιπροσθέτως, πειράματα σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών έδειξαν ότι στον επικλινή πυρήνα γίνεται συσσώρευση και του χολινεργικού αγωνιστή καρβαχόλη. Οι διάμεσοι χολινεργικοί νευρώνες είναι πολύ αραιοί σε αυτή την περιοχή, αλλά παρουσιάζουν πυκνή διακλάδωση.

Συγκεντρωτικά, μπορεί να καταγραφεί ότι οι μηχανισμοί της ανταμοιβής δομούνται από τη λειτουργία του μεσομεταιχμιακού συστήματος ντοπαμίνης, των χολινεργικών και γλουταμινεργικών συνεισφορών από τις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, καθώς και των GABAεργικών προσαγωγών και απαγωγών οδών. Η ενεργοποίηση του σύνθετου αυτού συστήματος βοηθά στη θεμελίωση αποκρίσεων που είναι σταθερές και προδιαγεγραμμένες για κάθε παρόμοιο ερέθισμα. Τα εύρη της αντιλαμβανόμενης ανταμοιβής, βέβαια, ποικίλλουν.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

#### 4.1 Κληρονομικότητα

Όπως συμβαίνει και με διάφορες ακόμα ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές, έτσι και στην περίπτωση της κατάθλιψης υπάρχουν ενδείξεις, αλλά όχι αποδείξεις, περί της κληρονομικής της φύσης. Αυτό συμβαίνει διότι, ενώ δεν υπάρχει αιτιολογική σχέση συγκεκριμένου γονιδίου με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ή ακριβέστερα δεν έχει έως σήμερα αναγνωριστεί κάποιο τέτοιο γονίδιο), υπάρχουν γονίδια τα οποία δημιουργούν ένα υπόστρωμα ευπάθειας στην ανάπτυξη της διαταραχής, υπό την επίδραση συγκεκριμένων περιβαλλοντικών στρεσογόνων καταστάσεων (Caspi et al., 2003). Έτσι, ουσιαστικά δε γίνεται λόγος για κληρονομικότητα της καταθλιπτικής διαταραχής, αλλά για *κληρονομικότητα των παραγόντων ευπάθειας σε αυτή*.

Για την ανάδειξη του φαινομένου αυτού, δηλαδή της κληρονομικότητας στην προδιάθεση για κατάθλιψη, εκτελούνται διαφόρων ειδών μελέτες, όπως οι μελέτες σε οικογένειες και ιδιαίτερα σε οικογένειες που είχαν συγκριτικά μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων καταθλιπτικής διαταραχής, οι μελέτες διδύμων, αλλά και εργαστηριακές μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος. Δεδομένα από αυτές τις ερευνητικές προσπάθειες παρουσιάζονται στη συνέχεια.

#### 4.2 Γονίδια

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, η μείζον καταθλιπτική διαταραχή χαρακτηρίζεται από μέτρια κληρονομικότητα (Caspi et al., 2003). Μεγαλύτερο κίνδυνο οικογενούς κατάθλιψης εμφανίζουν οι περιπτώσεις όπου η διαταραχή εμφανίζεται πριν από το 30<sup>ο</sup> έτος ηλικίας του ατόμου. Οι περισσότερες μελέτες γύρω από την καταθλιπτική διαταραχή έχουν λάβει υπόψιν ένα μικρό αριθμό πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη *μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση* (Lohoff, 2010). Επίσης, υπάρχουν μετα-αναλύσεις που αναδεικνύουν μικρές αλλά θετικές συσχετίσεις μεταξύ του πολυμορφισμού του *μεταφορέα* της σεροτονίνης *5-HTTLPR* και της διπολικής διαταραχής, των αυτοκτονικών συμπεριφορών, καθώς και των συμπτωμάτων κατάθλιψης, αλλά όχι με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή καθαυτή.



Επιπλέον, υπάρχουν νεότερες θεωρίες της κατάθλιψης οι οποίες προτείνουν να μελετηθούν πιο έντονα τα γονίδια που σχετίζονται με νευροτοξικές και νευροπροστατευτικές διαδικασίες, με την υπερενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, καθώς και με δεδομένα που συνδέουν την κατάθλιψη με πολυμορφισμό στον νευροτροφικό παράγοντα BDNF (Lohoff, 2010). Στη συνέχεια παρουσιάζονται κάποιες μελέτες σχετικά με τα γονίδια που θεωρούνται υποψήφια για την κληρονομικότητα της κατάθλιψης.

### **Μελέτες Υποψήφιων Γονιδίων**

Προς το παρόν, οι μελέτες των υποψήφιων γονιδίων για την καταθλιπτική διαταραχή δεν έχουν εξελιχθεί με την ίδια συχνότητα και ένταση, όπως έχει συμβεί στην περίπτωση της διπολικής διαταραχής ή της σχιζοφρένειας. Αυτό συμβαίνει κυρίως εξαιτίας του *ετερογενούς κλινικού φαινοτύπου* της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Ωστόσο, με τον ολοένα αυξανόμενο αριθμό διαγνώσεων κατάθλιψης και την συνακόλουθη αύξηση του δείγματος των ατόμων που πάσχουν από αυτή, ο όγκος των δεδομένων ενισχύεται, τονίζοντας τη σημασία σχετικών γονιδίων. Μέχρι στιγμής, *δεν έχει αναγνωριστεί κάποιο παγκόσμια αποδεκτό γονίδιο* αναφορικά με την δημιουργία υποβάθρου ευαισθησίας στην κατάθλιψη (Lohoff, 2010). Αντιθέτως, εντός της επιστημονικής κοινότητας πιστεύεται ότι η κατάθλιψη αποτελεί αποτέλεσμα της συναθροιζόμενης ισχύος πολλών, διαφορετικών μεταξύ τους, γονιδίων. Τα πρώτα στάδια των μελετών προτείνουν κάποια συγκεκριμένα γονίδια, τα οποία αποκαλούνται «υποψήφια γονίδια» (Levinson, 2006).

Η έρευνα των περισσότερων υποψήφιων γονιδίων γίνεται μέσω *μελετών συσχέτισης*, όπου κάποιοι γενετικοί παράγοντες εξετάζονται στο πλαίσιο συγκεκριμένων πληθυσμών (Lohoff, 2010). Στη συνέχεια μελετάται η πιθανότητα ένας γενετικός πολυμορφισμός να εμφανίζεται πιο συχνά σε κάποιον από τους πληθυσμούς μέσω υπολογισμού των συχνοτήτων των αλληλόμορφων ή των γενότυπων. Οι γενετικές μεταβλητές που μελετώνται προέρχονται από την ίδια την ερευνητική υπόθεση. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται ολοένα και περισσότερες μελέτες συσχέτισμού στο σύνολο του γονιδιώματος (*genome-wide association studies – GWAS*), όπου αναγνωρίζονται γενετικοί δείκτες στη συνολική έκταση του γονιδιώματος μέσω προτύπων διασυνδέσεων. Βέβαια, αυτές οι μελέτες απαιτούν πολύ μεγάλους πόρους, τόσο από τεχνολογικής όσο και από κλινικής άποψης και προς το παρόν δεν είναι δυνατό να εκτελεστούν μαζικά. Από την άλλη μεριά, οι μελέτες συσχέτισης έχουν πολλά μειονεκτήματα με τα πιο σημαντικά να είναι τα ακόλουθα (Levinson, 2006):

- Μικρή στατιστική ισχύ για μικρά δείγματα
- Μεγάλη κλινική ετερογένεια
- Μεγάλη διαγνωστική ετερογένεια
- Μικρή γνώση περί της λειτουργίας των περισσότερων πολυμορφισμών

Παρά τα μειονεκτήματα αυτά έχει γίνει εφικτή η αναγνώριση συγκεκριμένων γονιδίων, τα οποία και παρουσιάζονται παρακάτω.

### **Μεταφορές Σεροτονίνης 5HTT/SLC6A4 και Υποδοχέας 2A Σεροτονίνης HTR2A**

Έχει παρατηρηθεί ότι πολλά από τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα επιδρούν στο σεροτονινεργικό σύστημα, με αποτέλεσμα τα γονίδια του διαβιβαστή και του υποδοχέα της σεροτονίνης να θεωρούνται ότι συμβάλουν στην προδιάθεση της κατάθλιψης. Το SLC6A4 έχει μελετηθεί σε αρκετές έρευνες (Goldman et al., 2010; Uher & McGuffin, 2010). Επίσης, ο πολυμορφισμός της γονιδιακής περιοχής 5-HTTLRP είναι υποψήφιος για μελέτη στα πλαίσια της κατάθλιψης, αφού έχει διαφανεί ότι επηρεάζει την έκφραση του διαβιβαστή της σεροτονίνης σε *in vitro* μελέτες (Lesch et al., 1996). Ωστόσο, δεδομένων τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών αποτελεσμάτων που έχουν παράγει οι σχετικές μελέτες, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερα πειράματα επ' αυτού του γονιδίου (Caspi et al., 2003; Risch et al., 2009).

Το γονίδιο αυτό είναι, επίσης, πολύ σημαντικό και από φαρμακολογικής άποψης, καθώς αποτελεί το στόχο μεγάλου εύρους αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων (Lohoff & Ferraro, 2010). Μετα-ανάλυση 15 δημοσιευμένων μελετών ανέδειξε στατιστικά σημαντικό συσχετισμό μεταξύ του L αλληλόμορφου του γονιδίου και της καλύτερης αντίδρασης του οργανισμού στους επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Serretti et al., 2007).

Αντικείμενο ευρείας μελέτης είναι, επίσης, το γονίδιο του υποδοχέα σεροτονίνης HTR2A. Κυριότερος εκπρόσωπος των μελετών αυτών αποτελεί η αντίστοιχη GENDEP, η οποία είναι η μεγαλύτερης κλίμακας πολυκεντρική μελέτη της φαρμακογενετικής και διεξάγεται με σκοπό τη μελέτη της απόκρισης στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Uher et al., 2008). Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει 760 ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, στους οποίους επί 12 εβδομάδες χορηγήθηκε κιταλοπράμη ή νοτριπτυλίνη, με την ανάλυση να

αναδεικνύει συσχέτιση της απόκρισης στη θεραπεία με το HTR2A, με το γενετικό δείκτη rs9316233 να εξηγεί το 1.1% της μεταβλητότητας στην απόκριση. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνει την επίδραση γενετικών ειδών στη θεραπευτική απόκριση, ωστόσο τα μικρά ποσοστά της ανάλυσης μεμονωμένων δεικτών υποδεικνύουν ότι για να μπορέσει να προκύψει αποτέλεσμα κλινικής σημαντικότητας θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν *πολυγονιακές προσεγγίσεις*.

Μια ακόμη παρατήρηση, που υποδεικνύει την κατεύθυνση που θα μπορούσε να ακολουθήσει η κλινική έρευνα, είναι ότι υπάρχει πολύ μεγάλη συσχέτιση των έντονα στρεσογόνων γεγονότων στη ζωή του ατόμου με την ανάπτυξη συμπτωμάτων κατάθλιψης (Caspi et al., 2010). Οι Caspi και συνεργάτες (Caspi et al., 2003) τόνισαν τον αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης στα άτομα με ένα ή περισσότερα αλληλόμορφα του 5HTT που συνιστά πιθανή αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος. Παρόμοιες αλληλεπιδράσεις έχουν προταθεί και για το HTR2A μεταξύ της αλληλεπίδρασης της μητρικής στοργής με την κατάθλιψη στην ενήλικη ζωή (Jokela et al., 2007).

### **Νευροτροφικός Παράγοντας BDNF**

Ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF έχει διαφανεί μέσω ερευνητικών αποτελεσμάτων ότι συμμετέχει στη νευρογένεση (Duman, 2004), ενώ ολόένα και αυξανόμενος όγκος δεδομένων τον συσχετίζει με τις διαταραχές συναισθήματος (Castren & Ramantaki, 2010; Post, 2007). Επιπροσθέτως, δεδομένα από μελέτες σε ζωικά μοντέλα προτείνουν την ύπαρξη σημαντικού ρόλου του παράγοντα BDNF στις διαταραχές της διάθεσης. Αυτά τα δεδομένα περιλαμβάνουν παρατηρήσεις χαμηλών επιπέδων του BDNF στον ιππόκαμπο ζώων που έχουν εκτεθεί σε χρόνια στρες (Roceri et al., 2004). Μάλιστα, αυτή η μείωση του BDNF λόγω επίδρασης στρεσογόνων παραγόντων διαφαίνεται να μπορεί να ανατραπεί μέσω χορήγησης αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων (Nibuya et al, 1995). Όλα αυτά τα ευρήματα κρίνονται σημαντικά, δεδομένου ότι ανωμαλίες στον ιππόκαμπο παρατηρούνται και σε *διάφορες άλλες διαταραχές*. Για παράδειγμα, οι διαταραχές της διάθεσης συνοδεύονται από μειωμένο όγκο ιπποκάμπου καθώς και χαμηλά επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στον ορό (Post, 2007).

Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές, ότι είναι ιδιαίτερα εύλογη η στοχοποίηση του γονιδίου του παράγοντα BDNF ως υποψήφιου για τη δημιουργία προδιάθεσης στην καταθλιπτική διαταραχή. Μέχρι σήμερα, ο πολυμορφισμός Val66Met του γονιδίου του

BNDF έχει συσχετιστεί με τη διπολική διαταραχή, γεγονός το οποίο εκκίνησε τη μελέτη του και υπό το πρίσμα της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Στη μελέτη των Schumacher και συνεργατών (Schumacher et al., 2005) μελετήθηκαν 465 άτομα με κατάθλιψη, χωρίς, ωστόσο, οι ερευνητές να καταφέρουν να αναδείξουν συσχέτιση με τον πολυμορφισμό Val66Met. Αντιθέτως, συσχετίστηκε, στην μελέτη αυτή, η διαταραχή με τον απλότυπο.

Οι Surtees και συνεργάτες απέτυχαν, επίσης, να συσχετίσουν το συγκεκριμένο πολυμορφισμό με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε πληθυσμό 1.214 ατόμων (Surtees et al., 2007). Τέλος, οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς στην Ασία έχουν καταλήξει σε διαφορετικά αποτελέσματα (Hashimoto, 2010). Τα αποτελέσματα, λοιπόν, των μελετών αυτών είναι αμφιλεγόμενα, χωρίς να μπορούν να αποδεχτούν ή να απορρίψουν με στατιστική σημαντικότητα τη συσχέτιση του υπό συζήτηση πολυμορφισμού με την κατάθλιψη. Ωστόσο, το γεγονός ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν είναι ξεκάθαρο εάν συσχετίζεται με τη συγκεκριμένη διαταραχή δε συνεπάγεται ότι απορρίπτεται η μελέτη του γονιδίου του παράγοντα BDNF, αφού η ευπάθεια στην κατάθλιψη είναι δυνατό να προέρχεται από άλλη αλλοίωση σε αυτό (Hashimoto, 2010).

### **Υδροξυλάση της Τρυπτοφάνης**

Μέχρι τώρα έχει ήδη γίνει έντονη συσχέτιση της σεροτονίνης με τους μηχανισμούς που δημιουργούν ευπάθεια στην καταθλιπτική διαταραχή και ίσως αποτελούν και αιτιολογικούς παράγοντες της ανάπτυξής της. Η υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, λοιπόν, είναι ένζυμο το οποίο οριοθετεί το ρυθμό της σύνθεσης σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Το ήδη υπάρχον ενδιαφέρον γύρω από τη διασύνδεση των σεροτονινεργικών συστημάτων και της κατάθλιψης αυξήθηκε με την ανακάλυψη μιας νέας ισομορφής του συγκεκριμένου ενζύμου, του TPH2 (Walther & Bader, 2003). Το ενδιαφέρον αυτό εντάθηκε ιδιαίτερα μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της έρευνας των Zill και συνεργατών, οι οποίοι κατέγραψαν ενδείξεις συσχετισμού του TPH2 με την καταθλιπτική διαταραχή (Zill et al., 2004).

Στη συνέχεια ακολούθησε η μελέτη των Zhang και συνεργατών οι οποίοι έκαναν δύο πολύ σημαντικές παρατηρήσεις (Zhang et al., 2005). Αρχικά, λοιπόν, παρατήρησαν ότι συγκεκριμένος πολυμορφισμός του γονιδίου εκφραζόμενος σε κυτταρικό επίπεδο οδηγεί σε μείωση της παραγωγής σεροτονίνης κατά 80%. Στη συνέχεια, κατέγραψαν ότι στα 219 υγιή άτομα του δείγματος δεν παρατηρήθηκε ο πολυμορφισμός αυτός. Ωστόσο, παρατηρήθηκε στα 9 από τα 87 άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Η συγκεκριμένη μελέτη, παρά το

γεγονός ότι έχει δημοσιευτεί, δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα με επιτυχία. Άλλες μελέτες που ερεύνησαν το γονίδιο TRH2 ασχολήθηκαν με τους απλότυπους του και τους συσχετισμούς αυτού με τις αυτοκτονικές συμπεριφορές (Lopez et al., 2007; de Luca et al., 2004). Έτσι, στο συγκεκριμένο γονίδιο διαφαίνεται ότι πιθανότατα υπάρχει κάποιος σημαντικός παράγοντας ευπάθειας στην καταθλιπτική διαταραχή ως ακόλουθο της μειωμένης σύνθεσης σεροτονίνης.

#### 4.2.1 Μελέτες Διδύμων

Η γενετική διάσταση της κατάθλιψης μελετάται συνεχώς μέσω ερευνών που εφαρμόζονται σε οικογένειες, δίδυμους αλλά και οικογένειες με υιοθετημένο μέλος. Αυτές οι γενετικές μελέτες ξεκίνησαν να διεξάγονται περισσότερο από 70 χρόνια πριν και σκοπό είχαν τη μελέτη των διαταραχών της διάθεσης στο σύνολό τους. Στις πρώτες εξ'αυτών μελετήθηκαν τα ποσοστά ταύτισης των διαταραχών της διάθεσης σε ομοζυγωτικούς και ετεροζυγωτικούς δίδυμους (Lohoff & Berettini, 2008). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες είχαν το σχεδιαστικό χαρακτηριστικό ότι *δε διαχώριζαν τη διπολική διαταραχή από τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή*, αλλά τις μελετούσαν μαζί.

Μεταξύ των μελετών που διαχωρίζουν τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή από τη διπολική διαταραχή είναι η μετα-ανάλυση των Sullivan και συνεργατών (Sullivan et al., 2000). Η μετα-ανάλυση αποτελεί μια ερευνητική μέθοδο, όπου οι επιμέρους μελέτες αντιμετωπίζονται, αρχικά, ως διακριτές οντότητες. Στη συνέχεια επανα-αναλύονται, αυτή τη φορά με σκοπό την εξαγωγή ενός συνολικού αποτελέσματος διαμέσου των επιμέρους αποτελεσμάτων. Ο πληθυσμός της μετα-ανάλυσης αυτής, λοιπόν, προέρχεται από 5 σχετικές μελέτες δίδυμων και συνολικά 11 επιμέρους πληθυσμούς, οι οποίες είχαν μεταξύ τους κοινό χαρακτηριστικό ότι αναδείκνυαν εξαρχής μεγάλη κληρονομική παράμετρο στην καταθλιπτική διαταραχή. Στη βιβλιογραφική αυτή επισκόπηση εκτιμήθηκε ένα στατιστικά σημαντικό ποσοστό κληρονομικότητας της κατάθλιψης που αγγίζει το 0.33 (95% CI: 0.26-0.39). Σε αυτή την κληρονομικότητα υπάρχει ουσιαστική συνεισφορά του προσωπικού περιβάλλοντος του ατόμου, αλλά πολύ μικρή συνεισφορά του περιβάλλοντος που οι δίδυμοι μοιράζονται.

Μια μεγάλη και πιο πρόσφατη μελέτη είναι αυτή των Kendler και συνεργατών (Kendler et al., 2006). Σε αυτή μελετήθηκαν 15.493 ζεύγη δίδυμων και αναδείχθηκε ένα πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό: η κληρονομικότητα της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής ήταν *μεγαλύτερη στις γυναίκες (42%) παρά στους άνδρες (29%)*, με τους γενετικούς παράγοντες

προδιάθεσης να συσχετίζονται με *μέτρια* ένταση και στα δύο φύλα. Επίσης, *δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αιτιολογική λειτουργία γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.*

Οι μελέτες διδύμων συνιστούν ισχυρά ερευνητικά εργαλεία και για τη μελέτη γονιδιακών ανωμαλιών, που ίσως αποτελούν παράγοντα προδιάθεσης της κατάθλιψης. Για παράδειγμα, μια γονιδιακή ανωμαλία μπορεί να επιδρά στον αριθμό συγκεκριμένου είδους νευρώνων ή στον αριθμό των συνάψεων που έχει ο κάθε νευρώνας, μέσω επίδρασής του στους αυξητικούς παράγοντες που ενεργοποιούνται κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Αυτές οι παρατηρήσεις λαμβάνουν χώρα στις μελέτες διδύμων.

Πέραν των μελετών σε διδύμους, όπως προαναφέρθηκε, γίνονται μελέτες και σε οικογένειες στο σύνολό τους. Στη κλασική μελέτη των Weissman και συνεργατών (Weissman et al., 1993) αναδείχθηκε ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων που έχουν διαγνωστεί με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή εμφανίζουν 2 έως 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης από τους συγγενείς πρώτου βαθμού του γενικού πληθυσμού. Τα χαρακτηριστικά της διαταραχής που διαφαίνονται να συσχετίζονται περισσότερο με την κληρονομική της φύση είναι η εμφάνιση σε νεαρή ηλικία (δηλαδή πριν το 30<sup>ο</sup> έτος ηλικίας του ατόμου) καθώς και τα υψηλά ποσοστά υποτροπών.

Μια ακόμη μεταβλητή η οποία μπορεί να αναγνωρίσει περαιτέρω κληρονομικές ιδιότητες της διαταραχής είναι τα ψυχωσικά φαινόμενα. Πέραν των κληρονομικών χαρακτηριστικών εντός των οικογενειών, το οικογενειακό περιβάλλον και η πιθανή ύπαρξη δυσλειτουργικών φαινομένων εντός αυτού αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα δεν αφορούν την κληρονομικότητα της διαταραχής και δε θα αναλυθούν περαιτέρω.

### **4.3 Μελλοντικές Κατευθύνσεις**

Στο κεφάλαιο αυτό έγινε αναφορά στο γεγονός ότι η κατάθλιψη είναι μια σύνθετη και πολυπαραγοντική διαταραχή, η οποία έχει εξάρτηση και από γενετικούς παράγοντες. Αυτό που αναμένεται από τη μελλοντική ερευνητική πράξη είναι η εφαρμογή νέων, εξελιγμένων τεχνικών και στρατηγικών που θα βοηθήσουν στην περαιτέρω γενετική αποκωδικοποίηση της διαταραχής αυτής.

Αρχικά, αναμένεται να συνεχιστεί η προσπάθεια ανάλυσης του γονιδιώματος για την ανάδειξη πιθανών γονιδίων ή τμημάτων του ανθρώπινου DNA που συνδέονται με τη διαταραχή καθαυτή ή με συμπτώματά της. Επίσης, στόχο έρευνας θα αποτελέσουν οι οικογένειες με πολλαπλά κρούσματα καταθλιπτικής διαταραχής, μέσω ανάλυσης σύνδεσης. Μέχρι πρόσφατα ήταν δυνατή η ανάλυση σύνδεσης μόνο στις μελέτες που ανέλυαν *όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα* και είναι γεγονός ότι η μέθοδος αυτή είναι λιγότερο αποτελεσματική, για τη συγκεκριμένη διαταραχή, από την αντίστοιχη της ανάλυσης συσχέτισης (Risch & Merikangas, 1996).

Παρά, λοιπόν, το γεγονός ότι η ανάλυση συνδέσεων δύναται να χάνει μέρος της περιεχόμενης στο γονιδίωμα πληροφορίας, μπορεί να αναδείξει πιθανές προβληματικές περιοχές, οι οποίες δύναται να διαγράψουν την κατεύθυνση που οφείλουν να ακολουθήσουν οι ερευνητές (Levinson, 2003). Η γονιδιακή μελέτη μπορεί, επίσης, να υποβοηθηθεί από την πραγματοποίηση μετα-αναλύσεων, οι οποίες θα χρησιμοποιούν τα δεδομένα από πολλαπλές έρευνες γονιδίων. Ωστόσο, το επιθυμητό είναι να αποκτήσουν μεγάλη σχεδιαστική ισχύ και αξιοπιστία αποτελεσμάτων οι μελέτες ανάλυσης συσχέτισης του γονιδιώματος στο σύνολό του. Σε αυτές τις μελέτες γίνεται αναζήτηση για διαφοροποιήσεις νουκλεοτιδίων και πολυμορφισμούς σε όλο το γονιδίωμα, διαφοροποιήσεις και πολυμορφισμοί που επηρεάζουν είτε άμεσα είτε έμμεσα τη διαταραχή.

Η μελέτη ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί να αναδείξει πολύ σπάνια υποψήφια γονίδια και προάγεται συνεχώς, μέσω της ολοένα αναπτυσσόμενης τεχνολογίας στη μαζική γονιδιωματική αποκωδικοποίηση. Όταν θα είναι δυνατή η μαζική χρήση της τεχνολογίας αυτής στα κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια, τότε θα μπορούν να μελετηθούν οι διάφορες θεωρίες που υπάρχουν αυτή τη στιγμή γύρω από τη γενετική υπόσταση της κατάθλιψης. Ταυτόχρονα, εξαιτίας του τεράστιου όγκου δεδομένων που παράγεται κατά την ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος, θα πρέπει να αναπτύσσονται και οι διάφορες στατιστικές τεχνικές κατάλληλες για αυτή τη μορφή δεδομένων (big data statistics). *Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό ότι η αποκωδικοποίηση της κατάθλιψης έχει μια σχέση αλληλεξάρτησης με την τεχνολογική πρόοδο και, ως εκ τούτου, αναμένονται σημαντικές εξελίξεις τα επόμενα χρόνια.*

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΝΕΥΡΟΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

#### 5.1 Η Ανατομική Διάσταση της Κατάθλιψης

Σε προηγούμενο κεφάλαιο έγινε αναφορά στο μεταιχμιακό σύστημα, το οποίο κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του συναισθήματος. Οι δομές που συμμετέχουν στους μηχανισμούς του περιβάλλον το εγκεφαλικό στέλεχος και είναι οι ακόλουθες:

- Η έλικα του προσαγωγίου
- Ο ιππόκαμπος
- Ο υποθάλαμος και
- Ο πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου.

Από το 1937, όπως ήδη αναφέρθηκε, ο Papez είχε αντιληφθεί τη σημασία του κυκλώματος, που σχηματίζουν οι προαναφερθείσες δομές, τόσο στον έλεγχο των συναισθημάτων όσο και στη δημιουργία και αποθήκευση αναμνήσεων (Maletic et al., 2007). Ωστόσο, στην εποχή του Papez η τεχνολογία δεν καθιστούσε δυνατή την περαιτέρω μελέτη της θεωρίας αυτής. Η δυνατότητα μελέτης των διασυνδέσεων μεταξύ των διάφορων εγκεφαλικών δομών, που συσχετίζονται με τις διάφορες ανθρώπινες συμπεριφορές, δόθηκε με την έλευση της τεχνολογίας της μαγνητικής τομογραφίας, της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων καθώς και της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας.

Με χρήση αυτών των απεικονιστικών τεχνικών θεμελιώθηκε η ανατομική διάσταση των εγκεφαλικών λειτουργιών. Ταυτόχρονα, δόθηκε η δυνατότητα να αναγνωριστούν τα διάφορα μικροκυκλώματα που τίθενται σε λειτουργία, όταν εκφράζονται συγκεκριμένες συμπεριφορές ή διαταραχές. Ένα από αυτά τα κυκλώματα είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος περιλαμβάνει δομές και διασυνδέσεις αυτών, που σχετίζονται, μεταξύ άλλων, με τη συναισθηματική ισορροπία του ατόμου. Ο προμετωπιαίος φλοιός έχει απασχολήσει έντονα τους νευροεπιστήμονες που μελετούν το νευρωνικό υπόστρωμα της κατάθλιψης, καθώς η παθοφυσιολογία της διαταραχής εκτυλίσσεται, σε σημαντικό βαθμό, γύρω από τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και άλλων επιμέρους ή επιπρόσθετων δομών (Drevets et al., 2008; Maletic et al., 2007).



## 5.2 Ο Προμετωπιαίος Φλοιός

Ο προμετωπιαίος φλοιός βρίσκεται στην περιοχή μπροστά από τον προκινητικό φλοιό και τον πρωτογενή κινητικό φλοιό. Ο προκινητικός φλοιός είναι δομή η οποία συμμετέχει στην παραγωγή και εκτέλεση περίπλοκων κινήσεων, ενώ ο πρωτογενής κινητικός φλοιός υποβοηθά τις συνειδητές κινήσεις του ανθρώπινου σώματος. Η ιδιότητα του προμετωπιαίου φλοιού έγκειται στην *ενοποίηση* των διαφόρων πολύπλοκων πληροφοριών, που προέρχονται από τους σωματοαισθητικούς νευρώνες, με την κίνηση και το συναίσθημα. Στα υγιή άτομα, ο προμετωπιαίος φλοιός συσχετίζεται με τους μηχανισμούς δημιουργίας και αποθήκευσης μνημών, καθώς και με συναισθηματικές διαδικασίες, όπως είναι για παράδειγμα η ανταμοιβή (Gamo & Arnsten, 2011). Επιπροσθέτως, η συνεργατική λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού με την αμυγδαλή συμμετέχει στις διάφορες επιδράσεις, που τα συναισθήματα έχουν στις γνωστικές λειτουργίες των ατόμων, όπως είναι η λήψη αποφάσεων, καθώς και στη ρύθμιση των συναισθημάτων, εν γένει (Salzman & Fusi, 2010).

Ανατομικά, ο προμετωπιαίος φλοιός διαιρείται στα ακόλουθα τρία τμήματα:

- Τον πλαγιοπίσθιο φλοιό
- Τον παραστεφανιαίο φλοιό και
- Τον φλοιό του πρόσθιου προσαγωγίου.

Ο πλαγιοπίσθιος φλοιός συνδέεται με τον μεσοκοιλιακό φλοιό μέσω της έλικας του προσαγωγίου και μέσω του ιππόκαμπου. Αυτό το μεσοκοιλιακό τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού είναι καίριας σημασίας για το νευρωνικό μηχανισμό παραγωγής συναισθημάτων (Damasio et al., 1990). Επιπροσθέτως, διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στις αυτόνομες και νευροενδοκρινικές αποκρίσεις, τη διαχείριση του αισθήματος του πόνου και την επιθετικότητα, ενώ προσδιορίζει και τη συμπεριφορά του ατόμου στη σεξουαλική του έκφραση, αλλά και τις διατροφικές του συνήθειες (Ongur & Price, 2000; Hansel & von Kanel, 2008; Longe et al., 2009) Από την άλλη μεριά, ο πλαγιοπίσθιος φλοιός του προμετωπιαίου φλοιού εμπλέκεται στον έλεγχο των γνωστικών λειτουργιών του ατόμου, μέσω της συμμετοχής του στη διεκπεραίωση πολύπλοκων εργασιών και της διατήρησης και της διαχείρισης πληροφοριών και αναμνήσεων στην ενεργό μνήμη (Grimm et al., 2008; Longe et al., 2009). Η ιδιαίτερα έντονη συμμετοχή του στους διάφορους μηχανισμούς ρύθμισης της διάθεσης και του συναισθήματος καθιστά τον προμετωπιαίο φλοιό κομβικό σημείο των ερμηνειών της αιτιολογίας των ψυχιατρικών διαταραχών.

Ο προμετωπιαίος φλοιός, μαζί με την αμυγδαλή και –κυρίως– τον ιππόκαμπο αποτελούν τις δομές που εμπλέκονται στενότερα με την κατάθλιψη, τη γένεση και την έκβασή της. Επιπροσθέτως, ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί δομή στην οποία έχουν καταγραφεί οι περισσότερες ανατομικές ανωμαλίες σε ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή (Davidson et al., 2002). Πιο συγκεκριμένα, ο όγκος των δομών αυτών στον ανθρώπινο εγκέφαλο παρατηρείται, μέσω απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας, να *μικρότερος* στους ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (Koolschijn, et al., 2009). Η μείωση αυτή του όγκου είναι μεγαλύτερη στο φλοιό του πρόσθιου προσαγωγίου και το κογχομετωπιαίο φλοιό, ενώ είναι μέτριας έκτασης στον ιππόκαμπο, το κέλυφος και τον κερκοφόρο πυρήνα.

Επιπροσθέτως, οι μελέτες με χρήση απεικόνισης με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων έδειξαν ότι η καταθλιπτική διαταραχή σχετίζεται με τοπικές ανωμαλίες στην αιμάτωση του εγκεφαλικού φλοιού και στη λειτουργία του μεταβολισμού της γλυκόζης, σε διάφορες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος, που εμπλέκονται στη ρύθμιση του συναισθήματος (Drevets et al., 2002; Kimbrell et al., 2002). Πιο συγκεκριμένα, ο μεσοκοιλιακός φλοιός και ο οπίσθιος φλοιός κατεγράφησαν να έχουν αυξημένη δραστηριότητα, ενώ ο πλαγιοπίσθιος είχε μειωμένη δραστηριότητα (Drevets et al., 1998). Αυτή η περιγραφή, δηλαδή η μείωση της δραστηριότητας του πλαγιοπίσθιου φλοιού στην καταθλιπτική διαταραχή, έχει συσχετιστεί με την ψυχοκινητική καθυστέρηση και την ανηδονία. Επίσης, η μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας έχει συσχετιστεί με την αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία, καθώς η χρόνια χορήγηση αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων σε άτομα με *επίμονη και ανθεκτική κατάθλιψη* ρίχνει τα επίπεδα του μεταβολισμού στην αμυγδαλή και τον φλοιό του πρόσθιου προσαγωγίου.

Αντιθέτως, οι διάφορες ανωμαλίες στο μεταβολισμό του ραχιαίου-έσω και του ραχιαίου προσθιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού ασθενών με καταθλιπτική διαταραχή, που βρίσκονται στη φάση της λήψης αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας, δύνανται να συσχετίζονται με διάφορες *ιστοπαθολογικές* αλλοιώσεις που έχουν καταγραφεί στις περιοχές αυτές, κατά τη μεταθανάτια μελέτη της περιοχής (Drevets et al., 2002). Τέλος, η καταμέτρηση κυττάρων σε τρεις διαστάσεις με τη βοήθεια υπολογιστικών συστημάτων έχει καταγράψει μείωση στην πυκνότητα των νευρώνων και των νευρογλοιακών κυττάρων, που βρίσκονται στην εμπρόσθια και πλαγιοπίσθα περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού των καταθλιπτικών ασθενών (Rajkowska et al., 1999), τόσο κατά την περίοδο λήψης αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας όσο και όταν δεν είχαν λάβει αντικαταθλιπτικές ουσίες.

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ προμετωπιαίου φλοιού και βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου, εξαιτίας της σημαντικής συνεισφοράς του συστήματος αυτού στα κυκλώματα ανταμοιβής (Haber & Knutson, 2010). Εξαιτίας της συνεισφοράς του, λοιπόν, στα κυκλώματα ανταμοιβής, το σύστημα προμετωπιαίου φλοιού και βασικών γαγγλίων θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (Heshmati & Russo, 2015). Ο εκφυλισμός των βασικών γαγγλίων έχει παρουσιαστεί ότι συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής (Price & Drevets, 2012). Επιπροσθέτως, ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός, ο οποίος εφαρμόζεται στα βασικά γάγγλια, έχει καταγραφεί ότι μειώνει αποτελεσματικά τα συμπτώματα της ανθεκτικής, στην αντικαταθλιπτική αγωγή, διαταραχής, αποδεικνύοντας πρακτικά ότι η συγκεκριμένη περιοχή εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (Malone et al., 2009). Ακόμα, στα βασικά γάγγλια προβάλλει ντοπαμινεργικά και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ένα ακόμη σύστημα που εμπλέκεται στα κυκλώματα ανταμοιβής, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η υπόθεση ότι η αλληλεπίδραση προμετωπιαίου φλοιού-βασικών γαγγλίων εμπλέκεται στην κατάθλιψη (Schultz, 2015).

Εν κατακλείδι, η μειωμένη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού σε ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης και του συναισθήματος έχει, όπως προαναφέρθηκε, επιβεβαιωθεί μέσω απεικονιστικών καταγραφών. Ωστόσο, έχει διαφανεί ότι η κατάσταση αυτή αμβλύνεται υπό την επίδραση αντικαταθλιπτικής αγωγής, όταν και τα συμπτώματα της διαταραχής μετριάζονται (Samuelson, 2011).

### **5.3 Η Αμυγδαλή**

Η αμυγδαλή αποτελεί κομβικής σημασίας δομή του εγκεφάλου, η οποία εμπλέκεται στη διαχείριση της διέγερσης του φλοιού και των νευροενδοκρινικών αποκρίσεων στην περίπτωση ακαθόριστων ερεθισμάτων, καθώς και σε περιπτώσεις “εκμάθησης” συναισθημάτων και διατήρησης της μνήμης. Είναι τμήμα του μεταιχμιακού συστήματος και συμμετέχει στη ρύθμιση των συναισθημάτων, ενώ, συχνά, γίνεται σε αυτή αναφορά με τον όρο “το κέντρο φόβου του εγκεφάλου”. Η ανώμαλη λειτουργία της αμυγδαλής έχει συσχετιστεί έντονα με την καταθλιπτική διαταραχή και τα επίπεδα σοβαρότητας των συμπτωμάτων της.

Όσον αφορά, αρχικά, τη σχέση της αμυγδαλής με τον έλεγχο του συναισθήματος του φόβου, πειραματικές καταγραφές δείχνουν ότι οι αμφοτερόπλευρες κακώσεις της αμυγδαλής

συνδέονται με διαταραχές στο μηχανισμό αναγνώρισης των εκφράσεων φόβου, ενώ, επίσης, ότι η αναγνώριση αυτών των εκφράσεων οδηγεί σε ισχυρές αποκρίσεις της αμυγδαλής (LeDoux, 1998). Η αμυγδαλή, ωστόσο, δεν ενεργοποιείται μόνο από τα αισθήματα φόβου, αλλά και από διάφορους άλλους στρεσογόνους παράγοντες καθώς και από συναισθηματική διέγερση. Έτσι, εμπλέκεται στη διαχείριση *ποικίλων* πληροφοριών, μέσω προβολών σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και ο υπόκαμπος (Kim, et al., 2011; Salzman & Fusi, 2010). Κατά συνέπεια, τα έντονα συναισθηματικά γεγονότα αλλά και η χρόνια έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε τραυματικές αναμνήσεις, καθώς και στην ανάπτυξη διαταραχών της διάθεσης και του συναισθήματος, συμπεριλαμβανομένων της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και του συνδρόμου μετατραυματικού στρες (Rooszendaal et al., 2009). Οι παραπάνω δυσλειτουργίες διεκπεραιώνονται σε μεγάλο βαθμό από την παθολογική λειτουργία της αμυγδαλής.

Πολλές μελέτες, επιπλέον, έχουν αναφέρει ότι τα άτομα, τα οποία έχουν διαγνωσθεί με καταθλιπτική διαταραχή επιδεικνύουν *παρατεταμένη* δράση της αμυγδαλής, κατά τη διαχείριση συναισθηματικών θεμάτων (Siegle et al., 2007). Ταυτόχρονα, μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου ασθενών με καταθλιπτική διαταραχή έχουν καταγράψει υπερενεργοποίηση της αμυγδαλής κατά τη δοκιμασία αναγνώρισης ατόμων που προκαλούν συναισθηματική φόρτιση, σε σύγκριση, πάντα, με τα αντίστοιχα αποτελέσματα υγιών ατόμων στην ίδια δοκιμασία (Peluso, et al., 2009). Επίσης, παρουσιάζουν ανωμαλίες στην τοπική αιμάτωση, καθώς και αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης (Drevets et al., 2002). Πιο συγκεκριμένα, τα υγιή άτομα παρουσιάζουν αύξηση της αιμάτωσης της αριστερής περιοχής της αμυγδαλής, όταν έρχονται αντιμέτωποι με το συναίσθημα του φόβου, αντίδραση η οποία δεν απαντάται στους ασθενείς με κατάθλιψη (Drevets, 2001).

Όσον αφορά την επίδραση της φαρμακολογικής αντιμετώπισης της κατάθλιψης επί της αμυγδαλής παρατηρείται ότι η δραστηριότητα της αμυγδαλής είναι εξομαλυμένη (Drevets et al., 2002). Επίσης, εμφανίζεται μείωση των επιπέδων του μεταβολισμού της αμυγδαλής, κατά τη διάρκεια της φαρμακοθεραπείας, μείωση η οποία συσχετίζεται θετικά με την ελάττωση των συγκεντρώσεων κορτισόλης στο πλάσμα και τη γενικότερη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ατόμου (Drevets et al., 2002).. Ωστόσο, αναφορικά με την επίδραση της καταθλιπτικής διαταραχής στον όγκο της αμυγδαλής, τα αποτελέσματα των μελετών δε φαίνονται να συγκλίνουν σε κοινή κατεύθυνση. Για αυτό, η ομάδα των Hamilton και συνεργατών πραγματοποίησε μία μετά-ανάλυση, ώστε να επιχειρηθεί η εξαγωγή ενός κοινά αποδεκτού αποτελέσματος, όσον αφορά στην επίδραση της αντικαταθλιπτικής

φαρμακοθεραπείας στον όγκο της αμυγδαλής (Hamilton et al., 2008). Στη μετά-ανάλυση αυτή, λοιπόν, καταγράφηκε μείωση του όγκου της αμυγδαλής στους ασθενείς, στους οποίους δεν είχαν χορηγηθεί αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

Με χρήση ζωικών μοντέλων έχει διαφανεί ότι η αμυγδαλή συνδέεται έντονα τόσο με τον έσω όσο και με τον κογχικό προμετωπιαίο φλοιό. Η σύνδεση αυτή γίνεται μέσω της αγκιστροειδούς δεσμίδας και είναι *αμφίδρομη* (Von Der Heide et al., 2013). Επιπροσθέτως, η αμυγδαλή προβάλλει τόσο στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο όσο και σε περιοχές του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους, δημιουργώντας κυκλώματα που συμμετέχουν στις σπλαχνικές και κινητικές λειτουργίες του οργανισμού (Stuber et al., 2011). Στην ιδιαίτερη περίπτωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, αυτές οι αμφίδρομες διασυνδέσεις μεταξύ αμυγδαλής και προμετωπιαίου φλοιού παρουσιάζονται *ελαττωμένες*, κατάσταση η οποία, παρόλα αυτά, φαίνεται να αντιστρέφεται μετά από την εφαρμογή αντικαταθλιπτικής θεραπείας (Phillips et al., 2015). Ωστόσο, οι μελέτες οι οποίες συζητώνται έχουν γίνει με εφαρμογή ζωικών μοντέλων τρωκτικών και όχι σε ανθρώπους (Tye & Deisseroth, 2012). Το γεγονός αυτό δημιουργεί ένα σημαντικό περιορισμό στη δυνατότητα επέκτασης και γενίκευσης των αποτελεσμάτων τους. Αυτό συμβαίνει επειδή, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, δεν είναι πάντα απόλυτος ο προσδιορισμός των στρεσογόνων παραγόντων που θα επαχθούν στο μοντέλο και θα ισοδυναμούν με τις συνθήκες της κατάθλιψης, όπως βιώνεται στους ανθρώπους.

## 5.4 Ο Ιππόκαμπος

Ο ιππόκαμπος είναι μια δομή του εγκεφάλου η οποία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εκμάθηση και τη μνήμη (Dranovsky & Hen, 2006), βρίθει κορτικοστεροειδών υποδοχέων (Reul & deKloet, 1986), συνδέεται στενά ανατομικά με τον υποθάλαμο (Dranovsky & Hen, 2006), και χαρακτηρίζεται από έντονη πλαστικότητα, αφού ακόμα και κατά την ενήλικη ζωή του ατόμου συνεχίζεται η γένεση νέων νευρώνων στην περιοχή του ιπποκάμπου (Li et al., 2009). Επιπροσθέτως, έχει διαφανεί ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει σε διαδικασίες του εγκεφάλου που αφορούν στο συναίσθημα και διάφορες γνωστικές λειτουργίες (Small et al., 2011). Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά του ιπποκάμπου, καθιστούν την περιοχή μια από τις πιο σημαντικές εγκεφαλικές δομές, η οποία μελετάται πολύ έντονα στα πλαίσια της έρευνας της καταθλιπτικής διαταραχής.

Η επίδραση της καταθλιπτικής διαταραχής στον ιππόκαμπο έχει μελετηθεί τόσο μέσω ζωικών μοντέλων όσο και με απεικονιστικές τεχνικές. Έτσι, οι Lambert και συνεργάτες κατέγραψαν την επίδραση της διάρκειας των στρεσογόνων παραγόντων στον ιππόκαμπο ζωικών προτύπων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ακόμη και μια μικρή περίοδος χρόνιου στρες αρκεί για να επάγει νευρωνική ατροφία (Lambert, et al., 1998). Επίσης, η ατροφία του ιππόκαμπου στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής έχει καταγραφεί και με μελέτες βασιζόμενες σε απεικόνιση του εγκεφάλου (Videbech & Ravnkilde, 2004). Απεικονιστικές μελέτες σε νεαρά αλλά και γηραιότερα άτομα έδειξαν ότι η ατροφία του ιππόκαμπου συσχετίζεται έντονα τόσο με τη *χρονική διάρκεια* της ασθένειας (MacQueen, et al., 2003) όσο και με την *έκταση* της μείωσης αυτής, σε μια χρονική περίοδο τριών ετών (Frodal, et al., 2008).

Αυτή η ατροφία προτείνεται ότι οφείλεται στην τοξικότητα που επάγουν οι στρεσογόνοι παράγοντες στον οργανισμό μέσω του γλυκοκορτικοειδικού συστήματος (Davidson et al., 2002; Videbech & Ravnkilde, 2004). Ωστόσο, έχει καταγραφεί ότι αν γίνει σύγκριση του όγκου του ιππόκαμπου σε άτομα τα οποία έχουν βιώσει ένα και μόνο καταθλιπτικό επεισόδιο και άτομα τα οποία έχουν βιώσει πολλαπλά παρόμοια γεγονότα, ο όγκος του ιππόκαμπου είναι μειωμένος *μόνο* στη δεύτερη περίπτωση. Αυτή η παρατήρηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία του ιππόκαμπου φαίνεται να *προϋπάρχει* των ανιχνεύσιμων δομικών αλλαγών του. Αναφορικά με την προαναφερθείσα υψηλή πλαστικότητα του ιππόκαμπου, έχει παρατηρηθεί ότι στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής αυτή παρουσιάζεται μειωμένη, δεδομένης της μείωσης της πυκνότητας των δενδριτών και των διακλαδώσεων των νευρώνων (McEwen, 2001). Έτσι, είναι πλέον αποδεκτό ότι η βελτίωση του κλινικού προφίλ του ασθενή με καταθλιπτική διαταραχή σχετίζεται με τη *δομική αναπροσαρμογή* του ιππόκαμπου, που εκφράζεται με τη συγκριτική αύξηση του όγκου αυτού.

Εκτός του μειωμένου όγκου του ιππόκαμπου, έχει παρατηρηθεί ότι στην περίπτωση ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η χωρική μνήμη τους παρουσιάζεται διαταραγμένη (Gould, et al., 2007). Η παρατήρηση αυτή έγινε όταν τα άτομα κλήθηκαν να φέρουν εις πέρας δοκιμασία πλοήγησης σε περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας, δοκιμασία η οποία σε προηγούμενη μελέτη αποδείχθηκε ότι απαιτεί την ενεργοποίηση του ιππόκαμπου (Tsigos & Chrousos, 2002). Επιπροσθέτως, σε επίσης προγενέστερη μελέτη κατεγράφη ότι η δυνατότητα ολοκλήρωσης της συγκεκριμένης δοκιμασίας αίρεται όταν υπάρχει βλάβη στην περιοχή του ιππόκαμπου (Spiers et al., 2001). Λαμβάνοντας υπόψιν όλα

αυτά τα πειραματικά δεδομένα συνάγεται το ότι η ανώμαλη λειτουργία του ιππόκαμπου, στα πλαίσια της κατάθλιψης, διαταράσσει τη χωρική μνήμη των ασθενών.

Αναφορικά, τέλος, με την επίδραση της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας στον ιππόκαμπο, φαίνεται ότι αυτή ομαλοποιεί τις διάφορες δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες. Πιο συγκεκριμένα, η αντικαταθλιπτική θεραπεία αυξάνει τη δημιουργία νέων νευρώνων (Duman et al., 2001) και δενδριτών (Norrholm & Ouimet, 2001) στην περιοχή του ιπποκάμπου.

## 5.5 Πρόσθιος Φλοιός του Προσαγωγίου

Σε προηγούμενο κεφάλαιο έγινε αναφορά στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, ο οποίος ως τμήμα του μεταχιακού συστήματος εμπλέκεται στους μηχανισμούς δημιουργίας και ρύθμισης των συναισθημάτων. Η ανατομική αυτή δομή έχει πλούσια διασύνδεση με το νεοφλοιό του εγκεφάλου και προβάλλει στον προμετωπιαίο φλοιό (Davidson et al., 2002). Έτσι, πιθανές δυσλειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού δύνανται να εκκινούν, εκτός από βλάβες στον ίδιο, και από ανώμαλη λειτουργία του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου ή ακόμη και από τις δύο αυτές αιτίες, ταυτόχρονα (Davidson et al., 2002).. Η σημασία του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου είναι πολύ μεγάλη, αφού διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες του ατόμου όπως η επίλυση προβλημάτων, η λήψη αποφάσεων και ο έλεγχος των συναισθημάτων (Rushworth et al., 2007).

Για να είναι δυνατός ο συσχετισμός του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου με την καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει αυτός να διαιρεθεί στα δύο βασικά τμήματά του. Αρχικά, αναγνωρίζεται το *συναισθηματικό* υπομήμα του, το οποίο εμπλέκεται στην εκμάθηση των συναισθημάτων και τη διαχείριση των συμπεριφορών του ατόμου υπό την επίδραση στρεσογόνων παραγόντων (Davidson et al., 2002; Bush et al., 2000). Επιπλέον, αναγνωρίζεται το *γνωστικό* υπομήμα, το οποίο εμπλέκεται στην επεξεργασία πληροφοριών που απαιτούν την ενεργοποίηση γνωστικών μηχανισμών και λειτουργιών (Davidson et al., 2002). Αυτά τα δύο υπομήματα, λοιπόν, πιστεύεται ότι *διακρίνονται λειτουργικά* στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής (Bush et al., 2000).

Τα δεδομένα από τις απεικονιστικές μελέτες της περιοχής καταγράφουν ότι η καταθλιπτική διαταραχή συνδέεται με *μείωση* της τοπικής αιμάτωσης του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, καθώς και μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης (Drevets et al., 2002).

Αυτά τα λειτουργικά ελλείμματα φάνηκαν να ομαλοποιούνται υπό την επίδραση της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας (Buchsbbaum et al., 1997). Αναφορικά με τον όγκο της υπό συζήτηση δομής, μελέτες απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία έδειξαν ότι σε ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζεται μειωμένος (Coryell et al., 2005). Όταν, όμως, έγινε χορήγηση αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας και η βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενή επιβεβαιώθηκε με χρήση της κλίμακας εκτίμησης της καταθλιπτικής διαταραχής του Hamilton, τότε ο όγκος του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου παρουσιάστηκε αυξημένος (Chen, et al., 2007).

## 5.6 Υποφλοιική Λευκή Ουσία

Όλες οι νευροανατομικές ανωμαλίες που παρουσιάστηκαν παραπάνω σχετίζονται με δομές εντός της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου. Πράγματι, οι μελέτες γύρω από την καταθλιπτική διαταραχή εστίασαν επί πολλές δεκαετίες έντονα στη φαιά ουσία, χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν πιθανή συνεισφορά της λευκής ουσίας. Η λευκή ουσία προσέλκυσε το ενδιαφέρον στην περίπτωση των ασθενών που ανέπτυξαν την καταθλιπτική διαταραχή σε μεγαλύτερη ηλικία και θεωρήθηκε ότι αυτή ήταν *ισχαιμικής αγγειακής* προέλευσης.

Αναφορικά, λοιπόν, με τη λειτουργία της λευκής ουσίας στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής, μελέτη απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία έχει αναφέρει ότι υπάρχει υπερευαισθησία στις προμετωπιαίες περιοχές, που συνδέεται με μειωμένα μεταβολικά επίπεδα στον μετωπιαίο λοβό και ατροφία του φλοιού (Tullberg et al., 2004). Επίσης, σε έρευνα όπου μελετήθηκε η εμφάνιση του πρώτου καταθλιπτικού επεισοδίου σε νέους, παρατηρήθηκαν δομικές μικροαλλοιώσεις στα κυκλώματα της φλοιώδους και της υποφλοιικής περιοχής, τα οποία συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Zhu et al., 2011). Περαιτέρω μελέτες κατέγραψαν αυτές τις μικροαλλοιώσεις και σε ασθενείς μέσης ηλικίας (Kieserppa et al., 2010), με αποτέλεσμα να θεωρούνται ότι πιθανόν συσχετίζονται με την καταθλιπτική διαταραχή. Ωστόσο, η μελέτη της υποφλοιικής λευκής ουσίας θα πρέπει, κατά τη γνώμη μας, να συνεχιστεί με μεγαλύτερη ένταση, ώστε να μπορούν να εξαχθούν πιο έγκυρα συμπεράσματα.

## 5.7 Ο Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenal axis – HPA axis) αποτελεί το κυριότερο σύστημα νευροενδοκρινούς λειτουργίας, που ελέγχει τις



αντιδράσεις του οργανισμού στους στρεσογόνους παράγοντες. Επίσης, ρυθμίζει τη διάθεση, αλλά και τη διαχείριση των συναισθημάτων του ατόμου. Έτσι, όταν το άτομο αντιληφθεί την παρουσία στρεσογόνων παραγόντων, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων συμβάλλει στην έκκριση της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Η έκκριση αυτή, στη συνέχεια, δρα στην υπόφυση, ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς απελευθέρωσης αδρενοκορτικοτροπίνης στην κυκλοφορία του αίματος, ουσία η οποία ελέγχει και ρυθμίζει την έκκριση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια. Η ισορροπημένη λειτουργία του παραπάνω συστήματος εξασφαλίζεται μέσω ενός συστήματος *αρνητικής ανάδρασης*, όπου μεσολαβούν τα γλυκοκορτικοειδικά επίπεδα στον υποθάλαμο και την υπόφυση (Tsigos & Chrousos, 2002).

Ο ιππόκαμπος αποτελεί δομικό στοιχείο, που αποτελεί στόχο της γλυκοκορτικοειδικής δράσης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Πιο συγκεκριμένα, η μειωμένη ικανότητα εκμάθησης συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο (Bodnoff et al., 1995). Δεδομένου, μάλιστα, ότι αφενός τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών επηρεάζουν τη βιωσιμότητα των νευρώνων και αφετέρου η κατάθλιψη συσχετίζεται με υπερενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Vreeburg, et al., 2009), συνάγεται η υπόθεση ότι η δυσλειτουργία του συγκεκριμένου άξονα εμπλέκεται, πιθανόν, στην αιτιολογία της μείωσης του όγκου του ιππόκαμπου στους καταθλιπτικούς ασθενείς (Vreeburg, et al., 2009). Επιπροσθέτως, η χορήγηση ανταγωνιστών της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης έδειξε να επάγει αντικαταθλιπτική δράση σε ζωικά μοντέλα (Overstreet & Griebel, 2004). Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου πιθανότατα αλληλοσυσχετίζονται, με τρόπο τέτοιο που το από κοινού αποτέλεσμα είναι η συμμετοχή σε μηχανισμούς που γεννούν διαταραχές της διάθεσης και του συναισθήματος.

## **5.8 Ομοιοστατική Προσαρμογή**

Στις προηγούμενες παραγράφους έγινε αναφορά στη σημασία της έκθεσης του ατόμου σε διάφορους στρεσογόνους παράγοντες, όσον αφορά πάντα στα πλαίσια της ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής. Αυτή η σημασία οδήγησε τους ερευνητές στη μελέτη των διάφορων μηχανισμών με τους οποίους ο ανθρώπινος εγκέφαλος διαχειρίζεται τους στρεσογόνους παράγοντες στους οποίους εκτίθεται.

Αρχικά, στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής έχει καταγραφεί διαταραχή στη λειτουργία του κυκλώματος ανταμοιβής του εγκεφάλου (Krishnan, et al., 2007; Chaudhury, et al., 2013; Tye, et al., 2013). Επίσης, η εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας συσχετίζεται θετικά με την υπερενεργοποίηση των νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Chaudhury, et al., 2013; Krishnan, et al., 2007; Cao, et al., 2010), υπερενεργοποίηση η οποία στα ζωικά μοντέλα προκαλείται εγγενώς από απορρύθμιση των ρευμάτων Ih (μη επιλεκτικά ρεύματα υπερπόλωσης, που υπόκεινται σε διαμεσολάβηση διαύλων κατιόντων) (Cao, et al., 2010; Wanat et al., 2008). Αντιθέτως, αν επαχθεί μείωση των επιπέδων των Ih με χρήση φαρμακευτικών μεθόδων, τότε μειώνονται τα καταθλιπτικά συμπτώματα και επεισόδια (Cao, et al., 2010). Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία που περιλαμβάνει χρόνια χορήγηση φλουοξετίνης οδηγεί σε ρύθμιση αυτής της υπερενεργοποίησης και μείωση των επιπέδων Ih στους συγκεκριμένους νευρώνες (Cao, et al., 2010).

Συνδυασμένες οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις οδηγούν στην υπόθεση ότι στα ζωικά πρότυπα η υπερενεργοποίηση των νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου και τα αυξημένα επίπεδα Ih αποτελούν συνέπειες της δράσης ενός μηχανισμού παθοφυσιολογικής προσαρμογής στους στρεσογόνους παράγοντες. Η θεωρία αυτή επιβεβαιώνεται και από πειραματικές καταγραφές, σύμφωνα με τις οποίες μοντέλα τρωκτικών, τα οποία εξετέθησαν σε διάφορους στρεσογόνους παράγοντες, εμφάνισαν υπερενεργοποίηση των νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, εξαιτίας αυξημένων επιπέδων Ih (Friedman, et al., 2014). Επίσης, μελετήθηκε ο ρόλος των ρευμάτων του Ih στην περίπτωση του ανθεκτικού φαινότυπου στα τρωκτικά, όπου παρατηρήθηκε μεν κανονική δραστηριότητα των νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, ωστόσο τα επίπεδα του Ih ήταν ακόμη υψηλότερα και συνοδεύονταν από αυξημένα επίπεδα Καλίου (Friedman, et al., 2014).

Έτσι, στο συγκεκριμένο φαινότυπο, τα ρεύματα του Ih συσχετίζονται με αυξημένη έκφραση των ιοντικών διαύλων των νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου που αλληλεπιδρούν με τον Ih. Μελέτες σε νευρωνικές καλλιέργειες έδειξαν ότι η υπερενεργοποίηση των νευρώνων επάγει ομοιοστατική αναρρύθμιση των ρευμάτων Καλίου (Zhang & Shapiro, 2012). Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν σε συγκεκριμένους νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, σε αυτούς δηλαδή που προβάλλουν μεν στον επικλινή πυρήνα αλλά όχι στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, γεγονός που συνάδει με τις θεωρίες περί της συσχέτισης των εκάστοτε νευρωνικών προβολών με την καταθλιπτική διαταραχή (Chaudhury, et al., 2013).

Η σταθεροποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας, μετά από συνθήκες που διαταράσσουν την ψυχολογία και την παθοφυσιολογία του ατόμου, εξαρτάται, επιπροσθέτως, και από την ομοιοστατική πλαστικότητα (Whalley, 2013). Μοριακές αναλύσεις σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών που ακολουθούν το πρωτόκολλο της χρόνιας κοινωνικής ήττας και χαρακτηρίζονται ως αντιπροσωπευτικά του ανθεκτικού φαινότυπου έδειξαν ότι λαμβάνει χώρα ομαλή ενεργοποίηση των νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Krishnan, et al., 2007). Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στην υπόθεση ότι η πλαστικότητα διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στη σταθεροποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας και στην παροχή μηχανισμών άμυνας απέναντι στους στρεσογόνους παράγοντες. Η περαιτέρω μελέτη των ομοιοστατικών μηχανισμών προσαρμογής, που οδηγούν σε ανθεκτικότητα έναντι του στρες, πιθανότατα να οδηγήσει στη βελτίωση των στρατηγικών αντιμετώπισης των ψυχικών διαταραχών και ιδιαίτερα της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.

## 5.9 Ανοσολογικές Αποκρίσεις

Η υπόθεση ότι οι ανοσολογικές αποκρίσεις αποτελούν σημαντικό παράγοντα, που συνεισφέρει στην ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής, υποστηρίζεται από ένα συνεχώς αυξανόμενο σώμα δεδομένων (Hashimoto, 2015). Πιο συγκεκριμένα, μεταθανάτιες μελέτες σε ιστούς ατόμων που νοσούσαν από καταθλιπτική διαταραχή κατέγραψαν υψηλά επίπεδα κυτοκινών ανοσολογικής προέλευσης στο μετωπιαίο φλοιό (Shelton, et al., 2011). Ανάλογες καταγραφές έγιναν και σε ζωικά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση τρωκτικών, που εφαρμόστηκε το μοντέλο του χρόνιου ήπιου στρες, παρουσιάστηκαν νευροανοσολογικοί βιοδείκτες (Himmerich et al., 2013). Επίσης, η χορήγηση κυτοκινών και λιποπολυσακχαριδίων οδήγησε στην εμφάνιση συμπτωμάτων παρόμοιων με αυτά της κατάθλιψης (Kaster et al., 2012).

Μια από τις πρωτεϊνικές κινάσες, που συμμετέχουν στις διαδικασίες και τους μηχανισμούς που δομούν τη μακροχρόνια νευρωνική πλαστικότητα, είναι η *ERK 1/2*. Εκτός από τη νευρωνική πλαστικότητα, η *ERK 1/2* συμμετέχει και στις διάφορες ανοσολογικές αποκρίσεις (Gantke et al., 2012), στους μηχανισμούς προσαρμογής του εγκεφάλου στους στρεσογόνους παράγοντες και, κατά συνέπεια, στην αντικαταθλιπτική θεραπεία (Gourley, et al., 2008). Τόσο η οξεία όσο και η χρόνια έκθεση σε απρόβλεπτους στρεσογόνους παράγοντες εντείνει τη διαδικασία της φωσφορυλίωσης της *ERK 1/2* εντός του κοιλιακού

καλυπτρικού πεδίου (Iniguez, et al., 2010). Επιπροσθέτως, η ERK  $\frac{1}{2}$  επηρεάζεται και από τις διάφορες προανοσολογικές κυτοκινών.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι οι ανοσολογικές αποκρίσεις και η καταθλιπτική διαταραχή συσχετίζονται σημαντικά. Ωστόσο, αυτό που δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί είναι αν οι ανοσολογικές αποκρίσεις προϋπάρχουν της κατάθλιψης αυξάνοντας την ευπάθεια σε αυτή δρώντας ως αιτιολογικός παράγοντας ή αν εμφανίζονται ως αποτέλεσμα των διαταραχών της διάθεσης και του συναισθήματος. Το πρώτο ενδεχόμενο, αυτό όπου η φλεγμονή προϋπάρχει της ψυχικής διαταραχής, υποστηρίζεται από συγκεκριμένες μελέτες. Μια από αυτές εκπονήθηκε σε ζωικό μοντέλο τρωκτικών και προτείνει το χαρακτηρισμό της *Ιντερλευκίνης 6* ως παράγοντα ευπάθειας στο στρες (Hodes, et al., 2014). Στην ίδια μελέτη έγινε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων από το νωτιαίο μυελό τρωκτικών με ευπάθεια στο στρες σε ζώα που παρουσίαζαν ανάλογη ευπάθεια. Η μεταμόσχευση αυτή δημιούργησε και στη δεύτερη κατηγορία τρωκτικών ευπάθεια στο στρες, όταν αυτά εξετέθησαν σε φυσικούς και συναισθηματικούς στρεσογόνους παράγοντες (Hodes, et al., 2014). Αυτή η παρατήρηση είναι ιδιαίτερης σημασίας, αφού καταδεικνύει ότι η ανοσολογική κατάσταση ενός οργανισμού, όπως αυτή εκτιμάται με χρήση βιοδεικτών του τύπου της *Ιντερλευκίνης 6*, μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης προδιάθεσης ή ευπάθειας στο στρες. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμπεριελήφθησαν δεδομένα που δείχνουν ότι τα τρωκτικά, τα οποία παρουσιάζουν έλλειμμα *Ιντερλευκίνης 6*, είναι πιο ανθεκτικά στο στρες (Hodes, et al., 2014). Έτσι, διαφαίνονται νέες προοπτικές στην αντικαταθλιπτική θεραπεία και στη διαχείριση των διαταραχών του συναισθήματος και της διάθεσης, γενικότερα.

Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα μελετών τα οποία κλονίζουν αυτή τη διαφανόμενη έντονη συσχέτιση της ανοσολογικής κατάστασης του ατόμου με την ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί μελέτη, όπου έγινε χορήγηση αντί-ανοσολογικών παραγόντων σε ασθενείς στους οποίους είχε πραγματοποιηθεί εμφύτευση ηλεκτροδίων για αντικαταθλιπτική θεραπεία, μέσω εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού (Perez-Caballero, et al., 2014). Οι καταγραφές των ερευνητών έδειξαν ότι η συγχορήγηση αυτή των αντί-ανοσολογικών παραγόντων μείωσε την αποτελεσματικότητα της αντί-καταθλιπτικής θεραπείας, που εφαρμόστηκε με εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό. Συνεπώς, προς το παρόν θεωρείται αδύνατη η ανάδειξη της σχέσης που συνδέει τις ανοσολογικές αποκρίσεις που ακολουθούν φυσικό ή συναισθηματικό τραύμα με την κατάθλιψη. Για το λόγο αυτό, στα πλαίσια του συγκεκριμένου ερωτήματος απαιτούνται, ίσως, περισσότερα πειραματικά δεδομένα, όπου να μελετώνται οι μεταβολές στους διάφορους μοριακούς

μηχανισμούς των ανοσολογικών διαδικασιών με την ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής, τόσο σε προκλητικές μελέτες με χρήση ζωικών μοντέλων, όσο και σε ανθρώπινους νοσούντες πληθυσμούς.

## 5.10 Κιρκαδικοί Ρυθμοί και Κατάθλιψη

Η παρατήρηση ότι οι κιρκαδικοί ρυθμοί των ατόμων με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζονται διαταραγμένοι, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, μετράει πάνω από μισό αιώνα ζωής (McClung, 2007; Wirz-Justice, 2006). Ωστόσο, οι μοριακοί μηχανισμοί που υπόκεινται της διαταραχής αυτής δεν είναι απόλυτα κατανοητοί.

Ως γνωστόν, οι διαταραχές της διάθεσης και του συναισθήματος επηρεάζουν τα κυκλώματα ανταμοιβής του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα η ανταμοιβή να μη μπορεί να λειτουργήσει ως κίνητρο επίτευξης στόχων, που θα οδηγήσει στο αίσθημα της ηδονής. Στους υγιείς οργανισμούς, τα κυκλώματα ανταμοιβής και η διάθεση του ατόμου ρυθμίζονται από τους εκάστοτε κιρκαδικούς κύκλους (Birchler-Pedross, et al., 2009). Έτσι συνάγεται απόλυτα λογικά η εκτίμηση ότι οι διαταραχές του συναισθήματος και της διάθεσης συσχετίζονται με διαταραχές των κιρκαδικών κύκλων. Υπάρχουν διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι η γονιδιακή έκφραση, οι νευρικές ώσεις και τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών μεταβάλλονται σημαντικά βάσει των κιρκαδικών ρυθμών σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές, τόσο σε ζωικά πρότυπα όσο και στους ανθρώπους, μεταβολές που εμπλέκονται στους μηχανισμούς ρύθμισης του συναισθήματος και της διάθεσης (Sidor, 2014).

Η θεωρία της κοινωνικής χρονοδότησης στις διαταραχές της διάθεσης (*Social Zeitgeber Theory*) προτείνει ότι τα διαφορά στρεσογόνα ερεθίσματα της καθημερινότητας του ανθρώπου μεταβάλλουν τους κιρκαδικούς κύκλους, με κυριότερη επίδραση στον ύπνο του ατόμου (Ehlers & Kupfer, 1987). Αυτή η διαταραχή του ύπνου μεταβάλλει τους μοριακούς και κυτταρικούς ρυθμούς σε ευπαθή άτομα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη των διαταραχών της διάθεσης. Στα πλαίσια αυτής της έντονης συσχέτισης των κιρκαδικών κύκλων με τη διάθεση του ατόμου μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας κατά της στέρησης ύπνου με την εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και καταγράφηκε ότι τα άτομα που υπόκεινται σε θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών ύπνου βιώνουν καταθλιπτικά επεισόδια και συμπτώματα σε μικρότερη ένταση και έκταση (Bunney & Bunney, 2012). Η επίδραση της θεραπείας αυτής είναι άμεση με τα αποτελέσματα της να εμφανίζονται εντός 24 ωρών, ενώ η αποτελεσματικότητα της είναι υψηλή, με τους ασθενείς να δηλώνουν μικρότερη

καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ποσοστό από 40% έως 60% (Wirz-Justice, 2006). Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται η αποτελεσματικότητα αυτή προτείνεται ότι σχετίζεται με πιθανή επανεκκίνηση του κίρκαδικού ρολογιού του ατόμου (Bunney, et al., 2015). Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί επίσης ότι η κανονικοποίηση της διάθεσης του ατόμου και η μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων του δεν είναι μόνιμη, αφού στη μεγάλη πλειοψηφία τους οι ασθενείς υποτροπιάζουν (Bunney, et al., 2015).

Οι κίρκαδικοί ρυθμοί συσχετίζονται με πιθανές αλλοιώσεις και στις *διάφορες γονιδιακές εκφράσεις*, μια υπόθεση που υποστηρίζεται από μεγάλο σώμα ερευνητικών δεδομένων. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα μεταθανάτιας μελέτης, όπου έγινε η μοριακή ανάλυση γονιδίων που σχετίζονται με το κίρκαδικό ρολόι ατόμων, τα οποία κατέφυγαν στην αυτοχειρία, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα γονιδιακά ατόμων, που κατέληξαν από αλλιά αιτία, και αναδείχθηκε ότι στους αυτόχειρες υπήρχε υπορρύθμιση του γονιδίου *hper1* (Sequeira, et al., 2012). Μια ακόμη μεταθανάτια μελέτη πραγματοποιήθηκε σε άτομα που νοσήσαν από κατάθλιψη, όπου έγινε ανάλυση μικροσειρών της έκφρασης των γονιδίων του κίρκαδικού ρυθμού, σε σύγκριση, πάντα, με υγιή δείγματα (Li, et al., 2013). Στη μελέτη αυτή παρουσιάστηκε ότι, ενώ τα υγιή άτομα εμφάνιζαν ημιτονοειδείς 24ωρους κίρκαδικούς ρυθμούς, κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στους καταθλιπτικούς.

Σχετικές παρατηρήσεις έχουν γίνει και σε ζωικά μοντέλα. Παράδειγμα αποτελεί η καταγραφή διαταραχών στον ύπνο καθώς και κλιμάκωση της αγχώδους διαταραχής σε τρωκτικά ευαίσθητα στο άγχος της κοινωνικής ήττας (Kinn, et al., 2008). Σε επιπρόσθετη μελέτη κατεγράφη ότι τρωκτικά που έχουν συμπεριφορές με αυξημένα συμπτώματα αγχώδους διαταραχής παρουσιάζουν, επίσης, χαμηλή έκφραση των γονιδίων *hper1* και *hper2* (Spencer, et al., 2013). Τα τρωκτικά που εκτέθηκαν σε στρεσογόνα ερεθίσματα παρουσίασαν μειωμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, κατάσταση η οποία ομαλοποιήθηκε περί τις 7 ημέρες μετά την παύση της έκθεσης στο στρες.

Συγκεντρωτικά, λοιπόν, μπορεί να ειπωθεί ότι οι μελέτες που ερευνούν τη συσχέτιση της έλλειψης ύπνου με την καταθλιπτική και την αγχώδη διαταραχή είναι λίγες, ωστόσο τα αποτελέσματα τους είναι αρκετά ενδιαφέροντα. Η θεραπεία για την έλλειψη του ύπνου διαφαίνεται ότι *αναστρέφει* τις επιδράσεις του στρες, που επάγεται από τη διαταραχή αυτή, και επαναφέρει τη σωστή μοριακή λειτουργία του οργανισμού, που οδηγεί σε κανονικοποίηση της γονιδιακής έκφρασης (Kancic et al., 2011). Μοριακές αναλύσεις έχουν καταγράψει ότι η έλλειψη ύπνου οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα των γονιδίων *hper1* και *hper2*

στον εγκεφαλικό φλοιό, τα βασικά γάγγλια και τον υποθάλαμο, επίπεδα τα οποία επανέρχονται στα φυσιολογικά, όταν ικανοποιηθεί η ανάγκη του ατόμου για ύπνο (Wisor, et al., 2008).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΝΕΥΡΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

#### 6.1 Τα Νευροχημικά Συστήματα που Εμπλέκονται στην Κατάθλιψη

Γενικεύοντας, μπορεί να καταγραφεί ότι οι νευροχημικοί μηχανισμοί της καταθλιπτικής διαταραχής περιλαμβάνουν:

- αύξηση στη γονιδιακή έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, καθώς και άλλων νευροτροφικών και νευροπροστατευτικών παραγόντων, στον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό (Santarelli et al., 2003).
- ενίσχυση της λειτουργίας του μετασυναπτικού υποδοχέα της σεροτονίνης τύπου 1A (5-HT<sub>1A</sub>) (Haddjeri et al., 1998).
- εξασθένιση της ευαισθησίας ή της διαβίβασης των NMDA γλουταμινεργικών υποδοχέων (Krystal et al., 2002; Paul & Skolnick, 2003).

Τα συστήματα που συνδέονται με τη νευροχημεία της κατάθλιψης περιγράφονται στις παραγράφους που ακολουθούν.

#### 6.2 Τα Γλουταμινεργικά και GABAεργικά Συστήματα

Οι διαταραχές της διάθεσης και του συναισθήματος έχουν συσχετιστεί με τη διαταραγμένη λειτουργία του γλουταμινικού οξέος και του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος. Τα αποτελέσματα των σχετικών κλινικών μελετών υποδεικνύουν ότι, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, οι καταθλιπτικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται είτε από παρόμοιες (Taylor et al., 2011; Godlewska et al., 2015; Preuss et al., 2013; Shaw et al. 2013) είτε μειωμένες (Bhagwagar et al., 2008; Gabbay et al., 2012; Price et al., 2009) συγκεντρώσεις γ-αμινο-βουτυρικού οξέος.

Πιο συγκεκριμένα, μειωμένα επίπεδα γ-αμινο-βουτυρικού οξέος παρουσιάστηκαν σε άτομα τα οποία έπασχαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή τη χρονική περίοδο της απεικονιστικής διαδικασίας (Gabbay et al., 2012; Price et al., 2009; Hasler et al., 2007). Ωστόσο, παρόμοιες παρατηρήσεις κατεγράφησαν και σε ασθενείς που είχαν λάβει επιτυχώς



αντικαταθλιπτική θεραπεία, αλλά την περίοδο εκείνη βρίσκονταν σε φάση υποτροπής (Bhawagar et al., 2008). Επίσης, μελέτη σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με καταθλιπτική διαταραχή έχει αναφέρει αφύσικη μείωση των συγκεντρώσεων γ-αμινο-βουτυρικού οξέος στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Hasler et al., 2007). Αντιθέτως, σε μεταθανάτια μελέτη σε αυτόχειρες βρέθηκαν ενδείξεις ότι προθανάτια υπήρχε αυξημένη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό και ότι αυτή η γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση εμπλέκεται σε διαταραχές του μεταβολισμού του γλουταμινικού οξέος και στους υποδοχείς των NMDA και mGluR1,5 (Paul & Skolnick, 2003).

Στις μελέτες που δεν κατέγραψαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος περιλαμβάνεται σημαντική προσπάθεια σύγκρισης των συγκεκριμένων επιπέδων μεταξύ υγιούς πληθυσμού, οι οποίοι όμως είχαν ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής στο γονεϊκό τους περιβάλλον, και υγιούς πληθυσμού που απουσίαζε σχετικό ιστορικό (Taylor et al., 2011). Η μελέτη αυτή κατέδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δύο πληθυσμών. Επίσης, αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα μελέτης όπου επιχειρήθηκε η καταγραφή των επιδράσεων του γονιδίου του ισομορφισμού 2 της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης (*tryptophan hydroxylase isoform 2 – TPH2*) στις συγκεντρώσεις του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος στον προμετωπιαίο φλοιό (Preuss et al., 2013). Το συγκεκριμένο γονίδιο πρέπει να τονιστεί για τη σημαντικότητά του επειδή ρυθμίζει σε μεγάλο βαθμό τους μηχανισμούς σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης των κυκλωμάτων του εγκεφάλου που σχετίζονται με το συναίσθημα και την προσαρμογή. Μάλιστα, οι συγγραφείς της συγκεκριμένης δημοσίευσης τόνισαν ότι αναδείχθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων γ-αμινο-βουτυρικού οξέος στον προμετωπιαίο φλοιό και των συχνότητων των αλληλών της TPH2 σε γυναίκες ανεξάρτητα με το αν είχαν διαγνωστεί με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ή όχι.

Επιπρόσθετη μελέτη ασχολήθηκε με ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με οξεία καταθλιπτική διαταραχή, είχαν λάβει επιτυχώς αντικαταθλιπτική θεραπεία αλλά η κατάθλιψη υποτροπίασε και επανήλθε (Shaw et al., 2013). Σε αυτή τη μελέτη μετρήθηκαν οι συχνότητες των επαγόμενων γάμμα ταλαντώσεων (*induced gamma oscillation frequency – IGF*) στην περιοχή του κογκικού φλοιού. Οι συχνότητες των γάμμα επαγόμενων ταλαντώσεων είναι σημαντικός βιοδείκτης αφού δύναται να βοηθήσει στην εκτίμηση της λειτουργίας του μετασυναπτικού γ-αμινο-βουτυρικού οξέος. Στη δημοσίευση αυτή, λοιπόν, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζουν κανονικά επίπεδα γ-αμινο-βουτυρικού οξέος καθώς και τις συνήθεις συχνότητες επαγόμενων γάμμα ταλαντώσεων.

Όσον αφορά στη νευροφυσιολογική ενεργοποίηση των σπλαγνοκινητικών κυκλωμάτων σε ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή, αυτή έχει προταθεί ότι υποστηρίζεται από αυξημένη γλουταμινεργική λειτουργία. Σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών και πιθήκων έχει παρατηρηθεί ότι οι ανατομικές προβολές μεταξύ του έσω προμετωπιαίου φλοιού, του ραβδωτού σώματος και της αμυγδαλής σχετίζονται με τις διαταραχές της διάθεσης (Ongur & Price, 2000). Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο αντικατοπτρίζει τις ενεργειακές ανάγκες για τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (Shulman et al., 2004), ο παρατηρούμενος αυξημένος μεταβολισμός στα μεταιχμιακά-θαλαμικά-φλοιϊκά κυκλώματα στην κατάθλιψη συνεπάγεται ότι σε αυτά τα κυκλώματα υπάρχει αυξημένη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (Drevets et al., 1992).

Οι μελέτες των ασθενών με κατάθλιψη μέσω απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία κατέγραψαν ανωμαλία στις συγκεντρώσεις GABA και γλουταμινικού οξέος, με τις συγκεντρώσεις αυτές να παρουσιάζονται συγκριτικά ελαττωμένες τόσο στη ραχιαία-έσω όσο και στην προσθιοπλάγια περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού. Αυτή η μείωση των GABA στις συγκεκριμένες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού είναι συμβατή με μελέτες που καταγράφουν ελαττωμένους GABAεργικούς νευρώνες στην BA9 περιοχή σε περιπτώσεις μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Rajkowska et al., 2007).

Τέλος, όσον αφορά στην αλληλεπίδραση του συγκεκριμένου συστήματος με την αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία έχει καταγραφεί ότι παρουσιάζεται ένα μεγάλο εύρος φαρμακολογικών επιδράσεων, με πιο σημαντική τη μείωση της ευαισθησίας των NMDA υποδοχέων, ενώ πολλές από τις ουσίες αυτές αυξάνουν τα επίπεδα και την νευροδιαβίβαση των GABA (Krystal et al., 2002; Paul & Skolnick, 2003). Στις περιπτώσεις της αποτελεσματικής αντιμετώπισης της καταθλιπτικής διαταραχής, είτε φαρμακολογικά είτε με ηλεκτροσπασμοθεραπεία, στις περιοχές του συγκεκριμένου συστήματος παρατηρείται μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα, παρατήρηση που έρχεται σε συμφωνία με την παρατήρηση ότι οι θεραπείες αυτές απευαισθητοποιούν τους υποδοχείς NMDA στον προμετωπιαίο φλοιό (Paul & Skolnick, 2003).

Συμπερασματικά, η μελέτη της νευροδιαβίβασης στα πλαίσια του γλουταμινεργικού και του GABAεργικού συστήματος χαρακτηρίζεται πολύ σημαντική, τόσο για την κατανόηση των μηχανισμών που υπόκεινται της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής όσο και για την επιτυχή ανάδειξη αποτελεσματικών αντικαταθλιπτικών θεραπειών. Για παράδειγμα, θα πρέπει να αναγνωριστεί αν οι μεταβολές στα επίπεδα του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος

αποτελούν παράγοντα ευπάθειας στην κατάθλιψη ή αν αποτελούν συνέπειες της ανάπτυξης αυτής. Μια τέτοια διασαφήνιση θα ανοίξει το δρόμο στην πιθανή εύρεση μεθόδων πρόληψης εκδήλωσης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (Hasler & Northoff, 2011). Προς το παρόν επικρατεί η άποψη ότι τα επίπεδα του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος δεν αποτελούν βιοδείκτη της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, άποψη που υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα κλινικών μελετών (Preuss et al., 2013; Taylor et al., 2011).

### 6.3 Το Γλυκοκορτικοειδικό Σύστημα

Οι ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή πολύ συχνά παρουσιάζουν *υπερδραστήριο* τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-φλοιού των επινεφριδίων. Επιπλέον, οι οξείες περιπτώσεις κατάθλιψης συσχετίζονται με *υπερέκκριση* κορτισόλης και διόγκωση της υπόφυσης και των επινεφριδίων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα παρατηρούμενα επίπεδα εγκεφαλονωτιαίου υγρού και κορτικοεκλυτίνης είναι σε επίπεδα τέτοια που κρίνονται ακατάλληλα για τις συγκεντρώσεις της κορτισόλης στο πλάσμα. *Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι στις διαταραχές της διάθεσης παρουσιάζονται ελλείμματα τόσο στα συστήματα αρνητικής ανάδρασης όσο και στον κεντρικό έλεγχο της έκκρισης κορτικοεκλυτίνης και λοιπών εκκριταγωγών αδρενοκορτικοτρόπων ορμονών* (Gold & Chrousos, 2002; Carroll et al., 2007). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρόνια αύξηση της έκκρισης κορτισόλης, σε συγκεκριμένους τύπους καταθλιπτικής διαταραχής έχει επίδραση στη μιτοχονδριακή λειτουργία, ενώ επιφέρει νευροπαθολογικές αλλοιώσεις, αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και πολλές, ακόμα, νοσηρότητες στους ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης (Gold et al., 2002).

Επιπροσθέτως, άτομα με καταθλιπτική διαταραχή σε *in vivo* μελέτες έχουν παρουσιάσει αμβλυμένες αποκρίσεις των αδρενοκορτικοτρόπων ορμονών στην κορτικοεκλυτίνη καθώς και μειωμένη πυκνότητα υποδοχέων της κορτικοεκλυτίνης στον προμετωπιαίο φλοιό (Gold & Chrousos, 2002). Τέλος, αλλοιώσεις παρατηρούνται και στους αντίστοιχους μηχανισμούς ανάδρασης. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μειωμένη ευαισθησία στο γλυκοκορτικοειδικό μηχανισμό «γρήγορης ανάδρασης» και στο μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης της δεξαμεθαζόνης (Carroll et al., 1981). Παρόλα αυτά, θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά δε μπορούν να γενικευθούν, καθώς εξαρτώνται σημαντικά από τον *τύπο* της καταθλιπτικής διαταραχής (Carroll, et al., 2007).

## 6.4 Το Σεροτονινεργικό Σύστημα

Η αντικαταθλιπτική επίδραση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, καθώς και το γεγονός ότι πολλές άλλες αντικαταθλιπτικές ουσίες αυξάνουν τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση έχουν στρέψει το ενδιαφέρον των ερευνητών στη λειτουργία του κεντρικού σεροτονινεργικού συστήματος (5-HT). Σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών έχει παρατηρηθεί ότι αυτοί οι δύο τύποι δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων δύνανται να αυξήσουν την ενδογενή απελευθέρωση σεροτονίνης κατά την επαφή με στρεσογόνους παράγοντες που σχετίζονται με την κατάθλιψη (Barton, et al., 2008; Cannon, et al., 2007). Επίσης, σε μεταθανάτιες μελέτες, μελέτες απεικόνισης και φαρμακολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι στην περίπτωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής εμφανίζονται αλλοιώσεις στην πυκνότητα και την ευαισθησία κάποιων υποδοχέων του κεντρικού σεροτονινεργικού συστήματος, αλλοιώσεις οι οποίες γίνεται προσπάθεια να αντισταθμισθούν μέσω της ενίσχυσης της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (Stockmeier et al., 2004).

Χαρακτηριστική επίδραση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής στις λειτουργίες του υπό συζήτηση συστήματος είναι η μείωση της μετασυναπτικής δέσμευσης του 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέα στις περιοχές του προσαγωγίου, του βρεγματοϊνιακού και πλαγιοκοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού και της νήσου του εγκεφάλου (Drevets et al., 2007). Επίσης, οι θερμικές και οι αδρενοκορτικοτρόπες αποκρίσεις στον αγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>1A</sub> παρουσιάζονται αμβλυμένες. Ωστόσο, δεν έχει διαλευκανθεί ακόμη εάν οι αλλοιώσεις στη λειτουργία των σεροτονινεργικών υποδοχέων αποτελούν συνέπεια νευροεξελικτικών δυσλειτουργιών ή επίκτητες ανωμαλίες. Αυτό το θέμα είναι ιδιαίτερης σημασίας εξαιτίας παρατηρήσεων που έχουν γίνει σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι ο υποδοχέας 5-HT<sub>1A</sub> διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη μείζονα καταθλιπτική αλλά και την αγχώδη διαταραχή (Celada et al., 2013).

Πιο συγκεκριμένα, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα συσχέτισης της λειτουργίας του υποδοχέα 5-HT<sub>1A</sub> και της δυνατότητας πρόσδεσης σε αυτόν με τη σοβαρότητα των αυτοκτονικών τάσεων (Sullivan et al., 2015). Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση της δυνατότητας πρόσδεσης στον 5-HT<sub>1A</sub> δεν έχει αναδειχθεί ξεκάθαρα στα πλαίσια της κατάθλιψης και της αγχώδους διαταραχής όπου ακόμα τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα (Parsey et al., 2006). Παράδειγμα αποτελεί μελέτη απεικόνισης με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων όπου η μείζον καταθλιπτική διαταραχή συσχετίστηκε με

ευρεία μείωση της δυνατότητας πρόσδεσης του υποδοχέα 5-HT<sub>1A</sub> σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο εμπρόσθιος, ο κροταφικός και ο μεταχιακός φλοιός τόσο σε ασθενείς υπό θεραπεία όσο και σε ασθενείς που δε λάμβαναν αντικαταθλιπτική θεραπεία σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό (Sargent et al., 2000). Αυτή η παρατήρηση έχει αναπαραχθεί από τη μελέτη των Bhagwagar και συνεργατών (Bhagwagar et al., 2004) σε άτομα με υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή. Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες οι οποίες ανέδειξαν βελτιωμένη δυνατότητα πρόσδεσης σε ασθενείς με κατάθλιψη ή με υποτροπιάζουσα κατάθλιψη σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (Miller et al., 2009). Αυτή η διχογνωμία των πειραματικών δεδομένων πρέπει να διαλευκανθεί. Επιπρόσθετες πληροφορίες για τη λειτουργία του υποδοχέα 5-HT<sub>1A</sub> παρέχει η μελέτη των Gross και συνεργατών η οποία κατέγραψε ότι όταν παρεμποδίζεται η λειτουργία των σεροτονινεργικών υποδοχέων του 5-HT<sub>1A</sub> κατά την νευροανάπτυξη, τότε τροποποιείται η λειτουργία των κυκλωμάτων που ρυθμίζουν το συναίσθημα (Gross et al., 2002).

Εκτός του 5-HT<sub>1A</sub>, στην ανάπτυξη της καταθλιπτικής διαταραχής εμπλέκονται και οι υποδοχείς 5-HT<sub>1B</sub> και 5-HT<sub>1D</sub> οι οποίοι είναι αυτο-υποδοχείς των νευρώνων 5-HT οδηγώντας σε αναστολή της δράσης των σεροτονινεργικών υποδοχέων (Ruf & Bhagwagar, 2009). Όσοι φαρμακολογικοί παράγοντες προσδένονται στους υποδοχείς αυτούς τείνουν να τους απενεργοποιούν με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται ένας ανασταλτικός μηχανισμός αρνητικής ανάδρασης και να αυξάνεται η προσυναπτική απελευθέρωση σεροτονίνης (Moret & Briley, 2000). Όσον αφορά τους υπόλοιπους υποδοχείς που εμπλέκονται στη νευροβιολογία της κατάθλιψης, τέλος, αυτοί περιλαμβάνουν επίσης τους 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> και 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς καθώς και τους 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> και 5-HT<sub>7</sub> υποδοχείς. Κάθε ένας από αυτούς έχει διαφορετική λειτουργία και δράση.

Πέρα των ανωτέρω, ένας ακόμη μηχανισμός που θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είναι η διαταραχή της λειτουργίας των μεταφορέων της σεροτονίνης (5-HTT) (Stockmeier et al., 2004). Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από παρατηρήσεις ότι η ευπάθεια στις διαταραχές της διάθεσης συσχετίζονται με γενετικούς πολυμορφισμούς που περιλαμβάνουν τους 5-HTT. Αυτό παρατηρήθηκε και από την ομάδα των Caspi και συνεργατών, οι οποίοι κατέγραψαν ότι αλληλόμορφο του λειτουργικού 5-HTT LPR πολυμορφισμού αυξάνει τις πιθανότητες ανάπτυξης μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής στα πλαίσια στρεσογόνων ερεθισμάτων (Caspi et al., 2003).

Η αλληλεπίδραση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής με το σεροτονινεργικό

σύστημα του εγκεφάλου οδηγεί σε νέες προσεγγίσεις γύρω από την εκάστοτε αντικαταθλιπτική θεραπεία. Έτσι, μια από τις πιο πρόσφατες ουσίες για την αντιμετώπιση της διαταραχής υπό συζήτηση είναι η βορτιοξετίνη, η οποία πήρε έγκριση από τον αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug Administration – FDA) το Σεπτέμβριο του 2013. Η βορτιοξετίνη είναι ένας αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης ο οποίος επίσης δρα επί των υποδοχέων 5-HT. Αρχικά, η βορτιοξετίνη είναι ισχυρός ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT<sub>1A</sub>. Είναι, επίσης, ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub> και 5-HT<sub>7</sub> ενώ είναι μερικός ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT<sub>1B</sub> (Mork et al., 2012). Επιπροσθέτως, προσδένεται στο σεροτονινεργικό νευροδιαβιβαστή 5-HTT αλλά όχι στους νορεπινεφρινικούς και ντοπαμινεργικούς νευροδιαβιβαστές. Σε γενικές γραμμές, μπορεί να ειπωθεί ότι η βορτιοξετίνη δύναται να επάγει αντικαταθλιπτικές δράσεις σε περιοχές όπου η πυκνότητα των σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστών είναι ακόμη και μικρότερη του 50%, όταν οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης χρειάζονται αντίστοιχες ποσότητες μεγαλύτερες του 80% ώστε να είναι δυνατή η εκδήλωση των αντικαταθλιπτικών τους ιδιοτήτων (Meyer et al., 2004). Ωστόσο, οι αντίστοιχες αντικαταθλιπτικές ουσίες αλλά και οι ιδιότητές τους θα συζητηθούν στο επόμενο κεφάλαιο.

## **6.5 Τα Κατεχολαμινεργικά Συστήματα**

Η κατεύθυνση προς τα μονοαμινεργικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα ξεκίνησε μετά από την παρατήρηση ότι τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα εκφράζουν τη δράση τους μέσω αυτών των συστημάτων. Ωστόσο, το γεγονός ότι αυτές οι ουσίες εκφράζουν τις επιδράσεις τους με μια συγκεκριμένη χρονική καθυστέρηση οδήγησε τους ερευνητές στη μελέτη της λειτουργίας στα πλαίσια της κατάθλιψης και επικουρικών συστημάτων. Αυτά τα συστήματα και η ανώμαλη λειτουργία τους σχετίζονται με γενετικές διαφοροποιήσεις και αλληλεπιδρούν με την πλαστικότητα του εγκεφάλου.

Όπως προτείνει και ο Nutt, η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και οι μηχανισμοί λειτουργίας των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σχετίζονται με τη λειτουργία του ντοπαμινεργικού και του νοραδρενεργικού συστήματος (Nutt, 2006). Παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι η μείωση των επιπέδων των εγκεφαλικών κατεχολαμινών μέσω λήψης ρεσερπίνης ή α-μεθυλο-παρα-τυροσίνης δύναται να επάγει καταθλιπτικά σύνδρομα σε άτομα με παράγοντες ευπάθειας στην κατάθλιψη (Hasler et al., 2007). Αντιθέτως, παρατηρείται αντικαταθλιπτική δράση των αναστολέων επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης, των

αναστολέων επαναπρόσληψης ντοπαμίνης και των αγωνιστών ντοπαμινικών υποδοχέων (Zarate et al., 2004). Στους ασθενείς όπου έχει γίνει διάγνωση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, τα επίπεδα του ομοβανιλλικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο πλάσμα της σφαγίτιδας φλέβας παρουσιάζεται αφύσικα μειωμένο. Αντιθέτως, τα επίπεδα των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών της νορεπινεφρίνης δεν παρουσιάζουν σταθερή κατεύθυνση προς αύξηση ή προς μείωση (Lambert et al., 2000).

Μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου στην καταθλιπτική διαταραχή έδειξαν μειωμένη δέσμευση του μεταφορέα ντοπαμίνης και μειωμένη επαναπρόσληψη του [11C]L-DOPA μεταξύ αίματος και εγκεφάλου, παρατήρηση που έρχεται σε συμφωνία με ελαττωμένη νευροδιαβίβαση (Nutt, 2006). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η απελευθέρωση ντοπαμίνης μειώνεται στην κατάθλιψη, παρατήρηση η οποία οδήγησε στην υπόθεση ότι η ανηδονία, η έλλειψη κινήτρων και η επιβράδυνση των ψυχοκινητικών λειτουργιών οφείλονται σε μειωμένη λειτουργία της μεσομεταιχμιακής ντοπαμίνης (Nestler & Carlezon, 2006). Αυτή η υπόθεση βασίστηκε στην παρατήρηση ότι οι προβολές από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο προς το φλοιό του επικλινή πυρήνα και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό είναι κεντρικής σημασίας στις διαδικασίες εκμάθησης μεταξύ ερεθίσματος και συμπεριφοράς και στη διαμεσολάβηση των ιδιοτήτων των ουσιών υπό κατάχρηση και της φυσικής ανταμοιβής (Nestler & Carlezon, 2006).

## **6.6 Το Χολινεργικό Σύστημα**

Ένα ακόμη σύστημα, το οποίο θα συζητηθεί για τη συμμετοχή του στους μηχανισμούς της καταθλιπτικής διαταραχής, είναι το χολινεργικό. Επ'αυτού, υπάρχουν δεδομένα τα οποία προτείνουν ότι στα πλαίσια της καταθλιπτικής διαταραχής, το μουσκαρινικό χολινεργικό σύστημα παρουσιάζεται υπερενεργό ή υπερευαίσθητο (Janowsky et al., 1994). Η παρατήρηση αυτή έγινε με χρήση φυσοστιγμίνης η οποία οδήγησε σε ραγδαία και άμεση ανάπτυξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε άτομα με μανιακή διπολική διαταραχή καθώς και επιδείνωση των συμπτωμάτων σε άτομα με καταθλιπτική διαταραχή. Επίσης, τα άτομα με καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζουν οξείες νευροενδοκρινικές αποκρίσεις και αντιδράσεις της κόρης στους χολινεργικούς αγωνιστές ή τους αγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων καθώς και διαταραχές της φάσης REM του ύπνου. Αυτές οι διαταραχές θεωρείται ότι συσχετίζονται με την υπερευαίσθησία των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων.

Συνεπώς, αν ληφθούν υπόψιν όλες οι προαναφερθείσες πληροφορίες, εγείρεται η

υπόθεση ότι ένα υπερδραστήριο και υπερευαίσθητο χολινεργικό σύστημα δύναται να συσχετίζεται με διαταραχές της διάθεσης (Janowsky et al., 1994). Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από δεδομένα προκλινικών μελετών. Πράγματι, σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση χολινεργικών αγωνιστών οδηγεί στην αύξηση των συμπτωμάτων που ομοιάζουν με αυτά της κατάθλιψης, κατάσταση η οποία αντιστρέφεται μετά από λήψη αντιμουσκαρινικών φαρμακευτικών ουσιών (Overstreet, 1993). Παρόμοια αποτελέσματα κατέγραψε και η μελέτη των Furey και Drevets όταν παρατηρήθηκε ότι η σκοπολαμίνη (ανταγωνιστής των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων) ασκεί οξεία και άμεση αντικαταθλιπτική δράση στους ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή (Furey & Drevets, 2006).

Σημαντική θέση στις μελέτες της ρύθμισης της διάθεσης και της κατάθλιψης έχει ο υποδοχέας M2 αφού είναι πολλοί οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα M2 που συσχετίζονται με την πιθανότητα ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής. Η λήψη του ανταγωνιστή του υποδοχέα M2 προκαϊνη οδηγεί σε ένα μεγάλο εύρος ανθρώπινων αντιδράσεων, από συναισθήματα φόβου και στενοχώριας μέχρι και την ολοκληρωτική ευφορία και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας του φλοιού του προσαγωγίου (Benson et al., 2004). Τέλος, στην περιοχή του φλοιού του προσαγωγίου έχει παρατηρηθεί μειωμένη δέσμευση του υποδοχέα M2 μέσω χρήσης απεικόνισης με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

## **6.7 Χολινεργική Υπόθεση και Κατάθλιψη**

Περισσότερο από 40 χρόνια πριν, οι Janowski και συνεργάτες πρότειναν τη συσχέτιση της κατάθλιψης με την υπερενεργοποίηση του χολινεργικού συστήματος και τα χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας του νοραδρενεργικού συστήματος (Janowsky et al., 1972). Αυτή τους η υπόθεση, ότι τα υψηλά επίπεδα ακετυλοχολίνης δύνανται να οδηγήσουν σε καταθλιπτικά επεισόδια ήρθε σε συμφωνία με προγενέστερες κλινικές παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες η δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικό και η επακόλουθη αναχαίτιση της ακετυλοχολινεστεράσης που αυξάνει τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στον οργανισμό οδηγούν σε συμπτώματα παρόμοια με αυτά της κατάθλιψης (Gershon & Shaw, 1961). Στη συνέχεια, πάλι οι Janowski και συνεργάτες κατέγραψαν μειωμένα μανιακά αλλά αυξημένα καταθλιπτικά επεισόδια σε ασθενείς με υπάρχουσα συναισθηματική διαταραχή που λάμβαναν θεραπεία με τον αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης φυσοστιγμίνη (Janowsky et al.,



1974). Επιπροσθέτως, όταν η φυσοστιγμίνη χορηγήθηκε σε άτομα τα οποία δεν είχαν διαγνωσθεί με κάποια ψυχιατρική ασθένεια, τα άτομα αυτά παρουσίασαν, επίσης, καταθλιπτικά επεισόδια (Risch et al., 1981).

Παράλληλα με τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις, έχουν καταγραφεί σημαντικά σχετικά αποτελέσματα σε προκλινικές μελέτες. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη θεωρία ότι οι διαταραχές στη λειτουργία του χολινεργικού συστήματος δύνανται να οδηγήσουν σε καταθλιπτικά συμπτώματα (Tizabi et al., 2000; Auta et al., 2000). Πιο συγκεκριμένα, τρωκτικά με ευαισθησία στον αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης διΐσοπροπυλοφθωροφωσφορικό εμφανίστηκαν να έχουν αυξημένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στην περιοχή του εγκεφάλου (Overstreet & Russell, 1982) και αυξημένη λειτουργία των νικοτινικών ακετυλοχολινικών υποδοχέων (Tizabi et al., 2000; Auta et al., 2000). Επίσης, τα τρωκτικά της σειράς αυτής παρουσίασαν συγκεκριμένους ενδοφαινότυπους χαρακτηριστικούς της κατάθλιψης, όπως η μειωμένη κινητικότητα, η διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών τους και η μείωση του σωματικού βάρους τους (Overstreet, 1993). Τέλος, τα ζωικά αυτά μοντέλα παρουσιάστηκαν με κλιμακωμένα επίπεδα ανηδονίας κατά το μοντέλο χρόνιου ήπιου στρες καθώς και αυξημένη αδυναμία κίνησης κατά τη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης (Pucilowski et al., 1993). Τα αποτελέσματα αυτών των προκλινικών μελετών οδηγούν στο πιθανό συμπέρασμα ότι οι διάφορες παρεμβάσεις στο χολινεργικό σύστημα μπορούν να επάγουν καταθλιπτική συμπεριφορά.

Τέλος, θα πρέπει να καταγραφεί ότι έχει παρατηρηθεί και το ακριβώς αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή υπερενεργοποίηση του χολινεργικού συστήματος σε ζωικά μοντέλα τα οποία υποβάλλονται στη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης ή σε ηλεκτροσόκ στο πόδι (Dilsaver et al., 1986). Αυτή η αμφίδρομη συσχέτιση του υπερδραστήριου χολινεργικού συστήματος με τα καταθλιπτικά συμπτώματα θεμελιώνει ισχυρά τη χολινεργική υπόθεση της κατάθλιψης. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή έχει αποκτήσει έναν πολύ άξιο «αντίπαλο», τη θεωρία των μονοαμινών, η οποία θα παρουσιαστεί στην επόμενη παράγραφο.

## **6.8 Η Θεωρία των Μονοαμινών για την Κατάθλιψη**

Η εισαγωγή των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης στη συνήθη ιατρική πράξη για τη θεραπεία της κατάθλιψης αποτελεί σημείο-σταθμό για την επικράτηση της υπόθεσης των μονοαμινών για την κατάθλιψη. Αυτό έγινε κυρίως εξαιτίας της διαφαινόμενης

αναποτελεσματικότητας των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης στο 50% περίπου των ασθενών με καταθλιπτική διαταραχή (Ruhé et al., 2006).

Η θεωρία των μονοαμινών για την κατάθλιψη έχει ως σημείο εκκίνησης μια σπουδαία παρατήρηση, αυτή όπου η ιπρονιαζίδη και η ιμιπραμίνη επάγουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της κατάθλιψη. Σημειώνεται ότι η ιπρονιαζίδη αποτελεί ουσία, η οποία αρχικά είχε σχεδιαστεί για τη θεραπεία της φυματίωσης, αυξάνει τα επίπεδα των μονοαμινών μέσω αναστολής της μονοαμινοξειδάσης ενώ η ιμιπραμίνη είναι τρικυκλικός παράγοντας ο οποίος αρχικά είχε σχεδιαστεί για την αντιμετώπιση των ψυχωτικών διαταραχών και αναστέλλει την επαναπρόσληψη των μονοαμινών προ των συνάψεων (Kuhn, 1958).

Έτσι, διατυπώθηκε η θεωρία των μονοαμινών σύμφωνα με την οποία η αυξημένη ποσότητα μονοαμινών στις συνάψεις επάγει αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα δεδομένης της έντονης συσχέτισης της διαταραχής της κατάθλιψης με την έλλειψη μονοαμινών (Schlidkraut, 1965; Coppen, 1967; Wong & Licino, 2004). Η συγκεκριμένη θεωρία διαδραμάτισε πολύ σημαντικό ρόλο στην αντικαταθλιπτική θεραπεία αφού άνοιξε νέες οδούς στην έρευνα αποτελεσματικών φαρμάκων. Έτσι, περί τη δεκαετία του 1980 ξεκίνησε μια προσπάθεια σχεδιασμού ουσιών με επιλεκτική ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη των μονοαμινών. Μέχρι εκείνη τη στιγμή υπήρχαν αντικαταθλιπτικές θεραπείες που έκαναν χρήση επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Vaswani et al., 2003) και επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (Brunello, et al., 2003), ουσίες με αρκετά ευνοϊκό για τους ασθενείς προφίλ αλλά που αποτύγχαναν στη διαχείριση του συνόλου των καταθλιπτικών κρουσμάτων. Γι'αυτό το λόγο χρησιμοποιήθηκε στην πράξη η θεωρία των μονοαμινών αναπτύσσοντας φάρμακα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνη, ντοπαμίνη και νοραδρεναλίνη στις εγκεφαλικές συνάψεις. Τα φάρμακα αυτά θα περιγραφούν σε ακόλουθη παράγραφο.

Κατά τη διαχείριση της κατάθλιψης με χρήση ουσιών που βασίζονται στη θεωρία των μονοαμινών θα πρέπει να γίνεται χρήση του φαρμάκου αυτού που στοχεύει καλύτερα στο επιθυμητό προς θεραπεία σύμπτωμα. Για παράδειγμα, τα άτομα που έχουν διαγνωστεί από καταθλιπτική διαταραχή και χαρακτηρίζονται από αγχώδη και ευερέθιστο χαρακτήρα θα πρέπει να χορηγούνται αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης ενώ αυτοί που παρουσιάζονται πιο αδρανείς και με συμπτώματα ανηδονίας θα πρέπει να χορηγούνται ουσίες που αυξάνουν τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης (Nutt, 2008).

Η θεωρία των μονοαμινών έχει λάβει περαιτέρω εξέλιξη με αποτέλεσμα μια νέα υποθεωρία, όπου προτείνεται ότι το ένζυμο μονοαμινοξειδάση Α παρουσιάζεται σε αυξημένες ποσότητες στην περίπτωση των ατόμων με κατάθλιψη, δεδομένης της δράσης του ώστε να μειώνονται τα επίπεδα των μονοαμινών. Αυτή η θεωρία έχει την υποστήριξη ερευνητικών αποτελεσμάτων όπου ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με καταθλιπτική διαταραχή υπεβλήθησαν σε Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (*Positron Emission Tomography – PET*) (Meyer et al., 2006).

Ωστόσο, η θεωρία των μονοαμινών για την κατάθλιψη στους ενήλικες έρχεται σε σύγκρουση με αυτή σε συγκεκριμένους έφηβους και τους νέους. Στην περίπτωση αυτή, αντί να παρατηρούνται υψηλά επίπεδα μονοαμινοξειδάσης Α παρατηρούνται χαμηλότερα των φυσιολογικών. Οι υποομάδες αυτές του πληθυσμού είχαν άτομα τα οποία είχαν λάβει κακομεταχείριση σε μικρότερη ηλικία, αποδεικνύοντας ότι οι καταθλιπτικές διαταραχές δεν αποτελούν συνέπεια μόνο βιοχημικών ανισορροπιών αλλά και ψυχολογικών παραγόντων (Cicchetti et al., 2007).

### **Το «νοραδρενεργικό παράδοξο»**

Στα πλαίσια της θεωρίας των μονοαμινών παρουσιάζεται ένα ιδιαίτερο παράδοξο. Αφενός, λοιπόν, υπάρχει η επιτυχία της θεωρίας και των αντικαταθλιπτικών θεραπειών που βασίστηκαν σε αυτή, όπως της ιπρονιαζίδης και της ιμιπραμίνης (Lopez-Munoz & Alamo, 2009), μια θεωρία η οποία, συνοψίζοντας, αρχικά υπέθετε ότι η κατάθλιψη βασίζεται σε έλλειψη νορεπινεφρικών νευροδιαβιβαστών καθώς και του νευροδιαβιβαστή 5-HT (Schildkraut, 1965) ενώ στη συνέχεια αναθεωρήθηκε ώστε να συμπεριλάβει τόσο το ρόλο της ντοπαμίνης όσο και της επίδρασης της απευαισθητοποίησης των νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών υποδοχέων (Lopez-Munoz & Alamo, 2009). Αφετέρου, όμως, κάνει την παρουσία του το «νοραδρενεργικό παράδοξο» σύμφωνα με το οποίο ο μηχανισμός της αναστολής των συγκεκριμένων υποδοχέων που οδηγούν στην αποδρομή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων δύναται να επάγει στο άτομο αγχώδη διαταραχή (Bluer & Briley, 2011).

Πιο συγκεκριμένα, το γεγονός ότι η νοραδρενεργική δραστηριότητα σχετίζεται με κυκλώματα που εμπλέκονται σε μηχανισμούς ενεργοποίησης του συναισθήματος του άγχους και του φόβου οδήγησε στη θεωρία ότι οποιαδήποτε παρεμβολή στη δραστηριότητα αυτή μπορεί να επάγει τις συγκεκριμένες συμπεριφορές (Bluer & Briley, 2011; Roy-Byrne, 2014). Αυτή η παρεμβολή μπορεί να γίνει με τη χορήγηση των επιλεκτικών αναστολέων

επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή με τη χορήγηση αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, με τις πρώτες ουσίες να αποτελούν μια από τις σημαντικότερες κλάσεις αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Ωστόσο, αυτή η θεωρητικά αναμενόμενη πιθανή κλιμάκωση της αγχώδους διαταραχής του καταθλιπτικού φαρμάκου που λαμβάνει τις υπό συζήτηση ουσίες δεν έχει παρατηρηθεί στην κλινική πράξη, οδηγώντας σε ένα παράδοξο. Έτσι, η ομάδα των Montoya και συνεργατών (Montoya et al., 2016) τέλεσε πολύ σημαντική βιβλιογραφική ανασκόπηση 52 συνολικά μελετών για να διαλευκάνει αν πράγματι υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης αγχώδους διαταραχής σε άτομα που λαμβάνουν επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Τα αποτελέσματα της επισκόπησης αυτής παρουσιάστηκαν ανά αντικαταθλιπτική ουσία και έτσι θα παρουσιαστούν ακολούθως.

Αρχικά, μελετήθηκε η χρήση της δουλοξετίνης τόσο σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση με σταθερή δόση (Koronen H, 2007) όσο και σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση με προσαρμοζόμενη δόση (Rynn et al., 2008; Wu et al, 2011). Και στις δύο περιπτώσεις, το σκεύασμα παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση της κατάστασης άγχους του ατόμου σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ήταν καλά ανεκτό από τους συμμετέχοντες στις μελέτες ενώ υπήρχε βελτίωση και στην εμφάνιση υποτροπών. Στη μακροχρόνια χορήγησή της, η ουσία εμφανίστηκε αποτελεσματική στην πρόληψη της αγχώδους διαταραχής ή της υποτροπής προηγούμενου επεισοδίου (Davidson et al., 2008) σε σύγκριση με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Επίσης, δύο έρευνες μελέτησαν τη χρήση δουλοξετίνης σε σύγκριση τόσο με εικονικό φάρμακο όσο και με βενλαφαξίνη, με τις δύο ουσίες να βελτιώνουν τα συμπτώματα άγχους (Hartford et al, 2007; Nicolini et al., 2009). Τέλος, σε δύο ακόμη μελέτες η δουλοξετίνη συγκρίθηκε με την βορτιοξετίνη (Boulenger et al., 2014; Mahableshwarkar et al., 2014) με αποτελέσματα που έδειξαν ότι η δουλοξετίνη έδωσε στατιστικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της αγχώδους διαταραχής με αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη της βορτιοξετίνης. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι σε μια εκ των δύο μελετών (Boulenger et al., 2014) παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ένταση των συμπτωμάτων άγχους στο 10% των ασθενών κατά τη δεύτερη εβδομάδα μετά τη διακοπή λήψης της δουλοξετίνης.

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η βενλαφαξίνη. Η συγκεκριμένη ουσία, σε ένα μεγάλο εύρος μελετών απέδειξε με συνέπεια την αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση των συμπτωμάτων άγχους του ατόμου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Gelenberg et al., 2000; Boyer et al., 2004; Rickels et al., 2010). Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του κλινικού προφίλ των ατόμων τόσο στην περίπτωση της μακροχρόνιας λήψης της ουσίας όσο και σε αυτή της βραχυχρόνιας. Επίσης, το εικονικό

φάρμακο είχε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπών. Πέραν της σύγκρισης με εικονικό φάρμακο, η βενλαφαζίνη συγκρίθηκε και με άλλες αντικαταθλιπτικές ουσίες όπως η εσιταλοπράμη, η διαζεπάμη και η βουσπιρόνη. Με μόνη εξαίρεση τη διαζεπάμη, η βενλαφαζίνη αποδείχθηκε ανώτερη όσον αφορά στη μείωση των συμπτωμάτων αγχώδους διαταραχής του καταθλιπτικού ασθενή.

Τέλος, μελετήθηκαν δύο ακόμη ουσίες, η ατομοξετίνη και η ρεβοξετίνη. Αυτές οι δύο ουσίες έχουν το κοινό χαρακτηριστικό ότι είναι αναστολείς της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης. Όσον αφορά στην ατομοξετίνη, η μια και μοναδική μελέτη που προσπάθησε να αναδείξει την αποτελεσματικότητά της έναντι της αγχώδους διαταραχής (Ravindran et al., 2009) στέφθηκε μεν με επιτυχία, ωστόσο οι συγγραφείς προτείνουν ότι πιθανότατα η ατομοξετίνη δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία στη συγκεκριμένη περίπτωση. Βέβαια, η μελέτη αυτή ήταν αφενός μικρή σε δείγμα και αφετέρου μοναδική στο είδος της (δηλαδή στη μελέτη της ατομοξετίνης). Συνεπώς, τα αποτελέσματα δε μπορούν να γενικευθούν και υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερο όγκο κλινικών δεδομένων. Όσον αφορά στη ρεβοξετίνη, αυτή διαφάνηκε ότι μειώνει τα επίπεδα της έντασης των συμπτωμάτων αγχώδους διαταραχής σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Versiani et al., 2002). Ωστόσο, ούτε τα συγκεκριμένα αποτελέσματα μπορούν να γενικευθούν.

Συμπερασματικά, λοιπόν, μπορεί να ειπωθεί ότι το «νοραδρενεργικό παράδοξο» επιβεβαιώνεται αφού σε καμία από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες δεν έχει σημειωθεί αύξηση των επιπέδων αγχώδους διαταραχής των ασθενών. Αντιθέτως, η χορήγηση επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης καθώς και αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης συνοδεύτηκε από σταθερότητα ή μείωση των σκορ αγχώδους διαταραχής και ελάττωση της σχετικής συμπτωματολογίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

#### 7.1 Θεραπεία της Κατάθλιψης

Στα προηγούμενα κεφάλαια έγινε ιδιαίτερα σαφής η έκταση που έχει στην παγκόσμια δημόσια υγεία το πρόβλημα της κατάθλιψης καθώς και η επιβάρυνση την οποία επιφέρει στον κάθε μεμονωμένο ασθενή. Έτσι, έχουν υλοποιηθεί πολύ σημαντικές προσπάθειες για την ανάπτυξη κατάλληλων και αποτελεσματικών αντικαταθλιπτικών θεραπειών, οι οποίες μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

1. Φαρμακοθεραπεία
2. Θεραπεία με ηλεκτρικά μέσα
3. Ψυχοθεραπεία

Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας (ή και συνδυασμού μεταξύ των υπαρχόντων) λαμβάνονται υπόψιν παράμετροι όπως η ηλικία του ατόμου, η εξέλιξη της διαταραχής καθώς και η διαθεσιμότητα των διάφορων μεθόδων. Για παράδειγμα, η φαρμακοθεραπεία δε συνίσταται στην περίπτωση των ανήλικων ατόμων με κατάθλιψη, όπως και στα αρχικά στάδια της διαταραχής. Αντιθέτως, σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση. Περισσότερες πληροφορίες για τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις δίνονται ακολούθως.

#### 7.2 Φαρμακοθεραπεία

Η φαρμακολογική προσέγγιση της κατάθλιψης στηρίζεται στις δύο θεωρίες που αναπτύχθηκαν ανωτέρω, τη χολινεργική υπόθεση και την υπόθεση των μονοαμινών. Οι πιο σημαντικές υπάρχουσες κλάσεις φαρμάκων είναι οι ακόλουθες:

- Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης
- Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης
- Τρικυκλικοί παράγοντες
- Τετρακυκλικοί παράγοντες

- Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης
- Αντιστρεπτοί αναστολείς μονοαμινοξειδάσης A

Η βέλτιστη φαρμακολογική προσέγγιση στην κατάθλιψη προκύπτει ως αποτέλεσμα της σωστής επιλογής του φαρμάκου ή και συνδυασμού αυτών αλλά και του σωστού δοσολογικού σχήματος. Η επιλογή αυτή δεν προκύπτει μόνο ως αποτέλεσμα καλής ιατρικής πράξης αλλά και δοκιμών των διάφορων ουσιών. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι μόνο το 50% των ασθενών ανταποκρίνεται στη δραστική ουσία η οποία χορηγείται την πρώτη φορά (Depression Guideline Panel, 1999). Ακολούθως παρουσιάζονται οι κυριότερες και συχνότερα χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

### **Επιλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης**

Οι επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης είναι συνήθης κλάση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιείται για τη διαχείριση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και των αγχωδών διαταραχών. Παρά το γεγονός ότι ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας των ουσιών αυτών είναι ακόμα άγνωστος, τα φάρμακα αυτά πιστεύεται ότι αυξάνουν τις εξωκυττάρια συγκεντρώσεις του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη μέσω αναχαίτισης της επαναπορρόφησης του στα προσυναπτικά κύτταρα, αυξάνοντας τη σεροτονίνη στις συνάψεις, ώστε να δύναται να δεσμευτεί στο μετασυναπτικό υποδοχέα. Παρά το γεγονός ότι οι ουσίες αυτές αποτελούν τις κατά κόρον χρησιμοποιούμενες αντικαταθλιπτικές ουσίες σε πολλές χώρες παγκοσμίως, η αποτελεσματικότητά τους στην ήπια και μέτριας έντασης κατάθλιψη αμφισβητείται έντονα (Preskorn et al., 2004; Pies, 2010).

Οι δραστικές ουσίες που εντάσσονται στην κατηγορία αυτή είναι οι ακόλουθες

- Εσιταλοπράμη
- Υδροχλωρική Παροξετίνη
- Υδροχλωρική Σετραλίνη
- Υδροχλωρική Φλουοξετίνη
- Υδροβρωμική Σιταλοπράμη
- Μηλεϊνική Φλουβοξαμίνη

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, υπάρχουν δεδομένα από δύο μετα-αναλύσεις, αυτής της ομάδας των Kirsch και συνεργατών (Kirsch et al., 2008) και αυτή της ομάδας των Fournier και συνεργατών (Fournier, et al., 2010). Σε αυτές, στην περίπτωση της ήπιας ή μέτριας καταθλιπτικής διαταραχής δεν παρουσιάζεται αύξηση στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σε σύγκριση με το placebo. Επίσης, στην περίπτωση της πολύ σοβαρής κατάθλιψης, η διαφορά με το placebo εντάσσεται σε ένα εύρος που κυμαίνεται από σχετικά μικρή μέχρι και ουσιαστική. Επίσης, δε διαφαίνεται να υπάρχει διαφοροποίηση στην αποτελεσματικότητα των επιλεκτικών αναστολέων δεύτερης γενιάς από τους παραδοσιακούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Gartlehner, et al., 2011).

### **Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης**

Οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης αυξάνουν τις συγκεντρώσεις μονοαμινών στον ανθρώπινο οργανισμό και, συνεπώς, βάσει της θεωρίας των μονοαμινών για την κατάθλιψη, έχουν αντικαταθλιπτική δράση. Παραδείγματα αναστολέων μονοαμινοξειδάσης αποτελούν η μοκλοβεμίδη και η ιπρονιαζίδα.

Πιο συγκεκριμένα, οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης αυξάνουν τις συγκεντρώσεις των μονοαμινών και ιδιαίτερα της σεροτονίνης. Αυτή τους η δράση, βάσει της θεωρίας των μονοαμινών, τις καθιστά αποτελεσματικά εργαλεία στη διαχείριση της καταθλιπτικής διαταραχής. Υπενθυμίζεται ότι η μονοαμινοξειδάση είναι ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην αποδόμηση των μονοαμινών. Η αναστολή του ενζύμου αυτού ενισχύει ουσιαστικά τη δράση των μονοαμινών στη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων συναισθηματικών διαταραχών. Η επίδραση των αναστολέων μονοαμινοξειδάσης σε ασθενείς στους οποίους έχει γίνει διάγνωση καταθλιπτικής διαταραχής έχει καταγραφεί μέσω μελετών. Η έρευνα των Potter και συνεργατών σημείωσε ότι η ιπρονιαζίδα καταστέλλει την ψυχωτική κατάθλιψη που δύναται να επάγει ένα αντιυπερτασικό φάρμακο (Potter & al., 2006). Επιπροσθέτως, η μελέτη των Rang και συνεργατών παρουσίασε ότι η χορήγηση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων στους ασθενείς οδήγησε σε βελτίωση της διάθεσής τους και αύξηση των επιπέδων κινητικότητάς τους (Rang, 2007).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κλασικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης θεωρούνται ότι έχουν μικρή χρησιμότητα σε σύγκριση με άλλες κλάσεις αντικαταθλιπτικών όπως είναι οι τρικυκλικοί παράγοντες. Αυτό συμβαίνει γιατί αφενός δε δρουν άμεσα αλλά



χρειάζονται συγκεντρώσεις αρκετών εβδομάδων για να καταστούν αποτελεσματικοί και αφετέρου μπορούν να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες με τροφές και φάρμακα. Έτσι, η έρευνα έχει καθοδηγηθεί στην ανάπτυξη νέων μορίων και το σχεδιασμό εκλεκτικών και αναστρέψιμων αναστολέων μονοαμινοξειδάσης οι οποίοι δεν παρουσιάζουν τις ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις των κλασικών.

### **Τρικυκλικοί και Τετρακυκλικοί Παράγοντες**

Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχει μια ειδική κατηγορία πρωτεϊνών, οι μεταφορικές πρωτεΐνες, οι οποίες μεταφέρουν σεροτονίνη και νοραδρεναλίνη από τη συναπτική σχισμή στα προσυναπτικά κύτταρα. Οι τρικυκλικοί και τετρακυκλικοί παράγοντες παρεμποδίζουν αυτή τη μεταφορά με αποτέλεσμα να μειώνονται οι συγκεντρώσεις της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης στη συναπτική σχισμή. *Στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά περιλαμβάνονται η υδροχλωρική αμιτριπυλίνη, η υδροχλωρική δοξεπίνη, η υδροχλωρική μαπροτιλίνη, η υδροχλωρική τραζοδόνη και η υδροχλωρική χλωριμιπραμίνη. Στα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά ανήκουν η μαπροτιλίνη, η πιρλινδόλη και η μιανσερίνη.*

Τα αντικαταθλιπτικά αυτής της κλάσης επιτυγχάνουν τη διαχείριση της διαταραχής μετά από κάποιες εβδομάδες χορήγησης ενώ μπορούν να επάγουν αρκετές παρενέργειες με πιο σημαντικό τον αυτοκτονικό ιδεασμό (Teicher et al., 1993). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι καρδιοτοξικά και θα πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες των τρικυκλικών είναι η αιτία που η φαρμακολογία οδηγήθηκε στην ανάπτυξη ουσιών με πιο ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών και αποτελεσματικότητας, όπως είναι οι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, παρά το γεγονός ότι για πολλά χρόνια αποτελούσαν την πρώτη επιλογή στην αντικαταθλιπτική θεραπεία. Ωστόσο, παραμένουν αποτελεσματικότερα στην περίπτωση της μελαγχολικής διαταραχής (Mitchell & Mitchell, 1994). Επίσης, χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις ανθεκτικής καταθλιπτικής διαταραχής, δηλαδή όταν τα νεότερα αντικαταθλιπτικά έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικά (Broquet, 1999).

### **Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Αντικαταθλιπτικών**

Η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών έχει επικυρωθεί από αριθμό κλινικών μελετών οι οποίες δείχνουν ότι οι συγκεκριμένες ουσίες μειώνουν τα επίπεδα της

καταθλιπτικής διαταραχής και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της. Συγκεντρωτικά, όπως κατέγραψε και η μελέτη των Wichers και συνεργατών, τα αντικαταθλιπτικά μειώνουν την ευπάθεια των ασθενών στους στρεσογόνους παράγοντες και αυξάνουν κατά περίπτωση το αίσθημα της ανταμοιβής (Wichers & al., 2008).

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες οι οποίες προτείνουν ότι τα πλεονεκτήματα της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας είναι περιορισμένα συγκρινόμενα με αυτά του placebo (Kirsch & al., 2002; Moncrieff & al., 2010). Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Kirsch και συνεργατών κατέγραψε ότι στο 60% των μελετών, περισσότεροι από το 80% των ατόμων δεν ανταποκρίθηκαν στην αντικαταθλιπτική θεραπεία. Επιπροσθέτως, η ομάδα των Fournier και συνεργατών παρουσίασε σχετική αναποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς οι οποίοι στην κλίμακα εκτίμησης της καταθλιπτικής διαταραχής του Hamilton άνηκαν στην ομάδα της ήπιας, μέτριας ή και σοβαρής κατάθλιψης (Fournier et al., 2010). Ωστόσο, συγκεκριμένοι μεθοδολογικοί περιορισμοί της συγκεκριμένης μελέτης δεν επιτρέπουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών.

Επιπροσθέτως, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα παρουσιάζουν πολλές παρενέργειες, οι οποίες παρουσιάστηκαν ανά κλάση προηγούμενως. Αυτή, όμως, η παρενέργεια η οποία είναι κοινή σε όλες τις κλάσεις αυτές είναι η εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζουν ποσοστά σεξουαλικής δυσλειτουργίας από 30% έως 70% (Safarinejad, 2010). Η συγκεκριμένη παρενέργεια είναι αρκετά σημαντική διότι εξαιτίας της επίπτωσης που έχει στην καθημερινότητα του ατόμου οδηγεί σε ελλειπή συμμόρφωση στη θεραπεία ή ακόμα και στη διακοπή αυτής.

### **7.3 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία**

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία αποτελεί συνήθη θεραπευτική διαδικασία στην καθημερινή κλινική πράξη. Η μέθοδος αυτή συνίσταται από ηλεκτρικά επαγόμενους σπασμούς, οι οποίοι προσφέρουν στο άτομο ανακούφιση από κάποια ψυχική διαταραχή (Rudorfer et al., 2003). Οι διαταραχές που κατά κύριο λόγο προσεγγίζονται θεραπευτικά με αυτή τη μέθοδο είναι η μείζων καταθλιπτική διαταραχή, η διπολική διαταραχή, ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η σχιζοφρένεια. Παρά το γεγονός ότι η ηλεκτροσπασμοθεραπεία είναι θεραπευτική μέθοδος η οποία ακολουθείται όταν έχουν αποτύχει οι πιο συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (φαρμακοθεραπεία, ψυχοθεραπεία), έχει ένα αρκετά υψηλό

ποσοστό επιτυχίας το οποίο στην περίπτωση της καταθλιπτικής διαταραχής και της διπολικής διαταραχής αγγίζει το 50% (Dierckx et al., 2012). Το αν η μέθοδος αυτή μειώνει τον κίνδυνο και τη συχνότητα υποτροπών παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα προτείνουν ότι οι μισοί ασθενείς που υποβάλλονται σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία θα υποτροπιάσουν μέσα στους επόμενους 12 μήνες (Jelovac A, 2013).

Η διαδικασία της ηλεκτροσπασμοθεραπείας είναι καλά ορισμένη. Πριν την έναρξη της διαδικασίας, το άτομο πρέπει να δώσει συγκατάθεση για τη διεξαγωγή της διατηρώντας πάντα το δικαίωμα απόσυρσης της συμμετοχής του σε οποιοδήποτε στάδιο του θεραπευτικού πρωτοκόλλου (Beloucif, 2013). Η μόνη περίπτωση στην οποία το στάδιο αυτό μεταβάλλεται είναι όταν ο ασθενής έχει κριθεί νοητικά ανίκανος και η θεραπεία με ηλεκτροσπασμοθεραπεία εκκινεί με συγκατάθεση των δικαστικών αρχών (Ιατρονέτ). Αφού δοθεί συγκατάθεση, ο ασθενής δε λαμβάνει τίποτα από του στόματος για 12 περίπου ώρες ενώ αφαιρούνται οι τεχνητές οδοντοστοιχίες και κενώνεται η κύστη. Στη συνέχεια, ο ασθενής υποβάλλεται σε αναισθησία και μυϊκό αποκλεισμό ενώ τίθεται υπό μηχανικό αερισμό με 100% οξυγόνο. Ο μυϊκός αποκλεισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την ασφάλεια του ατόμου αφού μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων ή μυϊκών τραυματισμών του ατόμου κατά τη διάρκεια της επιληπτικής δραστηριότητας. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι κίνδυνοι που το άτομο διατρέχει κατά την εφαρμογή ηλεκτροσπασμοθεραπείας είναι όμοιοι με αυτούς που διατρέχει όταν βρίσκεται υπό γενική αναισθησία. Παράλληλα, υπάρχει πάντα διαθέσιμος εξοπλισμός και προσωπικό για ταχεία ανάνηψη του ατόμου αν αυτό κριθεί απαραίτητο.

Αφού, λοιπόν, γίνει η χορήγηση της αναισθησίας, τοποθετούνται στην κεφαλή του (μονόπλευρα ή αμφίπλευρα) ηλεκτρόδια μέσω των οποίων εφαρμόζονται προκλητά δυναμικά από 70 έως 150 Volt. Τα χρονικά διαστήματα εφαρμογής κυμαίνονται από 0,1 sec έως 1 sec, συνδυασμός τάσης και χρονικής διάρκειας που οδηγεί σε γενικευμένη επιληπτική δραστηριότητα διάρκειας από 30 έως 60 δευτερολέπτων. Η ανάκτηση των αισθήσεων του ατόμου έρχεται 15 λεπτά μετά τη θεραπεία περίπου και η πλήρης ανάρρωση περί τις 1 με 2 ώρες μετά το τέλος της διαδικασίας. Στη συνέχεια, γίνεται παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ατόμου, εκτίμηση του προσανατολισμού και της εγρήγορσης ενώ γίνεται προσπάθεια διαπίστωσης αν το άτομο βρίσκεται σε κάποιου είδους σύγχυση (FDA, 2011). Αν αυτό συμβαίνει, η σύγχυση συνήθως υποχωρεί εντός 1 ώρας. Επιπροσθέτως, γίνονται μετρήσεις αρτηριακής πίεσης για τη διάγνωση πιθανής ορθοστατικής υπότασης. Η ορθοστατική υπόταση, πιο συγκεκριμένα, αποτελεί συνήθη ανεπιθύμητη ενέργεια της

ηλεκτροσπασμοθεραπείας και συχνά συνοδεύεται από γενικότερη αιμοδυναμική ανισορροπία. Σε όλη αυτή τη διαδικασία, δεδομένης της επίδρασης που αυτή έχει στην ψυχολογία του ασθενή, αυτός θα πρέπει να λαμβάνει συνεχή ψυχολογική υποστήριξη, να καθησυχάζεται και να καθοδηγείται ώστε να αντιλαμβάνεται και ο ίδιος τι βιώνει. Στη διάρκεια μιας και μόνης θεραπείας δεν παρατηρούνται σημαντικές επιδράσεις στη μνήμη του ατόμου. Ωστόσο, σε έναν κύκλο θεραπειών παρατηρείται επιδείνωση της βραχυπρόθεσμης μνήμης, αυτή όμως επανέρχεται πλήρως περίπου μερικές εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπευτική εφαρμογή.

Ένας τυπικός κύκλος εφαρμογών ηλεκτροσπασμοθεραπείας για θεραπευτικούς σκοπούς διαρκεί από 2 έως 6 εβδομάδες και περιλαμβάνει περί τις 3 θεραπείες την εβδομάδα. Συνήθως εφαρμόζεται πρώτη φορά ενδοноσοκομειακά, ώστε ο ασθενής να μπορεί να λάβει την πιο στενή ιατρική παρακολούθηση που είναι εφικτό και να παρατηρηθεί η δική του ανταπόκριση στη θεραπεία. Μόλις διαπιστωθεί η σχέση που το άτομο έχει με τη θεραπευτική αυτή προσέγγιση, τότε η εφαρμογή των θεραπειών μπορεί να γίνει και εξωνοσοκομειακά. Τέλος, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί και ως θεραπεία συντήρησης (FDA, 2011). Παράλληλα με την ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτική αντικαταθλιπτική αγωγή ενώ δύναται να υποβληθεί και σε ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες (FDA, 2011).

Η αποτελεσματικότητα της ηλεκτροσπασμοθεραπείας μελετήθηκε μέσω της διεξαγωγής μετα-ανάλυσης η οποία μελέτησε πληθυσμό με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και διπολική διαταραχή (Dierckx et al., 2012). Το κυριότερο αποτέλεσμα της μελέτης αυτής υπήρξε το γεγονός ότι παρά τη διαφοροποίηση των ασθενών των δύο αυτών διαταραχών σε επίπεδο αντίδρασης στην εκάστοτε φαρμακολογική θεραπεία, τόσο οι ασθενείς με κατάθλιψη όσο και αυτοί με διπολική διαταραχή ανταποκρίνονται εξίσου στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχει ξεκάθαρη εικόνα γύρω από τη βέλτιστη μεταθεραπευτική ακολουθία για ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή (Jelovac A, 2013). Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες όπου οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία τους με χρήση τρικυκλικών παραγόντων, ωστόσο υπάρχει έλλειψη σε δεδομένα που να αφορούν σε νεότερα φαρμακευτικά σκευάσματα (Jelovac A, 2013). Τέλος, σε σύγκριση με τον εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό που θα αναπτυχθεί στην επόμενη παράγραφο, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία αντιμετωπίζει την κατάθλιψη με διπλάσια επιτυχία (Micallef-Trigona, 2014).

## 7.4 Εν τω Βάθει Εγκεφαλικός Ερεθισμός

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός αποτελεί μέθοδο διαχείρισης της καταθλιπτικής διαταραχής αλλά και μιας σειράς παθήσεων που περιλαμβάνουν νευρολογικές και κινητικές διαταραχές, όπως η νόσος Πάρκινσον και η δυστονία. Κατά τον εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό, με χρήση χειρουργικών μεθόδων γίνεται εμφύτευση ηλεκτροδίων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ώστε να παρέχουν σε αυτές συνεχή ηλεκτρική διέγερση (Underwood, 2013). Είναι αντιληπτό, λοιπόν, ότι πρόκειται για μια ιδιαίτερα επεμβατική μέθοδο η οποία δεν αφορά στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η μέθοδος, όπως προαναφέρθηκε, συνίσταται από την ενδοκρανιακή εμφύτευση ηλεκτροδίων σε περιοχή του εγκεφάλου που συσχετίζεται με την εκάστοτε πάθηση και τα σύννοδα συμπτώματα. Έτσι, είναι δυνατή η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στον υποθαλαμικό πυρήνα στην ωχρά σφαίρα, στο θάλαμο ή στην ωχρά κηλίδα. Η τοποθέτηση γίνεται τόσο στη δεξιά όσο και στην αριστερή πλευρά του εγκεφάλου μέσω οπών στην κορυφή του κρανίου. Τα ηλεκτρόδια συνδέονται με έναν διεγέρτη μέσω καλωδίων επέκτασης που περνούν κάτω από το δέρμα. Ο διεγέρτης αυτός αναλαμβάνει τη δημιουργία ηλεκτρικών ώσεων, οι οποίες αποσκοπούν σε παρεμβολή επί των ώσεων που προκαλούν τα συμπτώματα της διαταραχής. Ο ασθενής δεν υπόκειται στη διαδικασία του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού ακούσια αλλά έχει τον έλεγχο της διαδικασίας. Αυτό το επιτυγχάνει με χρήση εξωσωματικής χειριστηρίου με το οποίο ενεργοποιεί και απενεργοποιεί το σύστημα. Ωστόσο, ο τρόπος λειτουργίας του συστήματος προσδιορίζεται από το γιατρό ο οποίος καθορίζει τις παραμέτρους λειτουργίας του. Αυτό μπορεί να το κάνει τόσο κατά την εισαγωγή της συσκευής στο ανθρώπινο σώμα, όσο και στην πορεία της θεραπευτικής αγωγής με ασύρματη συσκευή (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2016; Volkmann et al., 2002).

Τα κλινικά δεδομένα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα του εν τω βάθει ηλεκτρικού ερεθισμού είναι χαρακτηριστικά του πρώιμου σταδίου στο οποίο ακόμα βρίσκεται η τεχνική αυτή (Marangell et al., 2007). Ωστόσο, οι Lakhan και Callaway εκπόνησαν, το 2010, μια πολύ σημαντική μετά-ανάλυση η οποία υποστήριξε τη σπουδαιότητα της θεραπευτικής αυτής μεθόδου (Lakhan & Callaway, 2010). Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι ο εν τω βάθει ηλεκτρικός ερεθισμός βελτίωσε σημαντικά την πρόοδο της νόσου στους μισούς περίπου ασθενείς ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειές του ήταν τετριμμένες.

## 7.5 Εναλλακτικές Μέθοδοι Αντικαταθλιπτικής Θεραπείας

Από όσα προαναφέρθηκαν για τις μεθόδους προσέγγισης της θεραπείας της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής έγινε κατανοητό ότι δεν υπάρχει κάποια μέθοδος η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστική θεραπεία και να επιδείξει σταθερή αποτελεσματικότητα στο σύνολο του πληθυσμού. Ακριβέστερα, μπορεί να ειπωθεί ότι οι σύγχρονες αντικαταθλιπτικές προσεγγίσεις (τρικυκλικοί και τετρακυκλικοί παράγοντες, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης κτλ.) απέχουν, ακόμα, αρκετά από τα επιθυμητά επίπεδα απόδοσης αλλά και ανεκτότητας από τους ασθενείς ενώ ταυτόχρονα εγείρονται και ζητήματα που αφορούν στην ασφάλεια των συγκεκριμένων σκευασμάτων. Η ανάγκη για αποτελεσματική και ταυτόχρονα ανεκτή θεραπεία των ψυχικών και συναισθηματικών διαταραχών οδήγησε τους ανθρώπους στη διερεύνηση των θεραπευτικών ιδιοτήτων των βοτάνων, κατανάλωση η οποία βρίσκει τις ρίζες της στους αρχαιότερους των πολιτισμών όπως ο αρχαίος κινεζικός πολιτισμός. Οι ιδιότητες οι οποίες αναζητήθηκαν στα φυτά αυτά εντάσσονται στα πλαίσια των αντιφλεγμονώδων, αντιοξειδωτικών και νευροπροστατευτικών επιδράσεων συνοδευόμενα από καλή ανεκτικότητα από τους ασθενείς και μικρής έως μηδενικής έντασης παρενέργειες. Τα δύο επικρατέστερα βότανα που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια αντικαταθλιπτικής θεραπείας είναι ο κουρκουμάς καθώς και το βότανο του Αγίου Ιωάννη (St. John's Wort ή υπερικόν ή βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο). Αυτά θα παρουσιαστούν στις παραγράφους που ακολουθούν.

Ο κουρκουμάς είναι ουσία η οποία εμπορικά διατίθεται σε μορφή σκόνης και προέρχεται από επεξεργασία του φυτού *Κουρκούμη η μακρά*. Βρίσκει τις ρίζες του στην αρχαία κινεζική βοτανοθεραπεία από όπου είναι ήδη γνωστό από την αρχαιότητα ότι διαθέτει ιδιότητες που θεραπεύουν τις διαταραχές της διάθεσης. Οι θεραπευτικές του ιδιότητες εντάσσονται σε ένα ευρύ πλαίσιο μεταξύ των οποίων εντάσσονται καρδιαγγειακές παθήσεις, αυτοάνοσα νοσήματα, ο διαβήτης, οι νεοπλασίες και διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Πιο συγκεκριμένα, στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ο κουρκουμάς βρίσκει μεγάλης εφαρμογής εξαιτίας της σταθερότητάς του στη ρύθμιση του νευροβιολογικού υποστρώματος της διαταραχής. Για παράδειγμα, ο κουρκουμάς θεωρείται ότι εμπλέκεται στους μηχανισμούς αναστολής της μονοαμινοξειδάσης, της απελευθέρωσης σεροτονίνης και ντοπαμίνης, ρύθμιση της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια καθώς και τη ρύθμιση διάφορων νευροτροφικών παραγόντων καθώς και της πλαστικότητας της νευρογένεσης του ιππόκαμπου (Liu, et al., 2014). Συνεπώς, βάσει των προαναφερθεισών ιδιοτήτων μελετώνται οι πιθανές αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της ουσίας (Panahi et al., 2015).

Από την άλλη μεριά βρίσκεται το βότανο του Αγίου Ιωάννη, εναλλακτικά γνωστό ως St John's Wort ή υπερικόν ή βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο. Το βότανο αυτό είναι αρκετά διάσημο για τις αντικαταθλιπτικές του ιδιότητες, χωρίς ωστόσο να έχουν ακόμα διευκρινιστεί οι συνθήκες και οι μηχανισμοί που τις επάγουν. Μεταξύ άλλων επιτελεί αναστολή της μονοαμινοξειδάσης, προσδένεται στους εγκεφαλικούς υποδοχείς βενζοδιαζεπίνης και αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης (Butterweck & Schmidt, 2007). Έτσι, θεωρείται ότι οι αντικαταθλιπτικές του ιδιότητες πράγματι υφίστανται και οι μηχανισμοί που τις επάγουν είναι οι προαναφερθέντες. Μελέτη έχει αποδείξει ότι το βότανο του Αγίου Ιωάννη είναι πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο σε περιπτώσεις ήπιας κατάθλιψης (Hammerness et al., 2003), ενώ με συνεχείς διενέργειες κλινικών μελετών η επιστημονική κοινότητα προσπαθεί να αποφανθεί αν το βαλσαμόχορτο είναι αποτελεσματικότερο ή όχι από τις διάφορες αντικαταθλιπτικές ουσίες στο εμπόριο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### ΕΠΙΛΟΓΟΣ

#### 8.1 Συμπεράσματα

Στην καθημερινότητα του ανθρώπου, η έννοια «κατάθλιψη» δύναται να περιγράφει την *παροδική* πτώση της διάθεσής του, μια ψυχοσυναισθηματική κατάσταση την οποία βιώνει η μεγάλη πλειοψηφία του πληθυσμού, τουλάχιστον μια φορά στη διάρκεια της ζωής της. Ωστόσο, η έννοια αυτή δύναται να περιγράφει το *κλινικό σύνδρομο* της διαταραχής της διάθεσης του ατόμου, γνωστό και ως «μείζων καταθλιπτική διαταραχή». Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή συνίσταται από διαταραχές της διάθεσης και του συναισθήματος, των γνωστικών και νευροφυσιολογικών λειτουργιών και της ψυχοκινητικής δραστηριότητας του ατόμου.

Η συγκεκριμένη διαταραχή δεν αποτελεί ίδιον του σύγχρονου ανθρώπου, αλλά έχει περιγραφεί εδώ και πάρα πολλούς αιώνες. Πρώτος ο Ιπποκράτης, περί το 400 π.Χ., ασχολήθηκε με τη *μελαγχολία*, ψυχική διαταραχή της οποίας τα συμπτώματα ταυτίζονται με αυτά της σύγχρονης κατάθλιψης. Η διαταραχή αυτή ‘επιβίωσε’ ανά τους αιώνες και έφτασε σήμερα να αποτελεί μια κατηγορία ψυχοσυναισθηματικών διαταραχών, που ονομάζονται με την ευρύτερη ονομασία «Καταθλιπτικές Διαταραχές».

Η διάγνωση της κατάθλιψης γίνεται βάσει καλά ορισμένων κριτηρίων, τα οποία έχουν θεσπιστεί λαμβάνοντας υπόψιν τα σημαντικότερα κλινικά και ιστορικά συμπτώματα, που εμφανίζονται στα πλαίσιά της. Ωστόσο, πολλές φορές είναι δύσκολος ο διαχωρισμός της από άλλες μορφές διαταραχής της διάθεσης, όπως, για παράδειγμα, είναι η δυσθυμία. Για αυτό το λόγο απαιτείται η λήψη ιατρικής συμβουλευτικής και καλής κλινικής πράξης για την διάγνωση του ατόμου με καταθλιπτική διαταραχή. Τα συμπτώματα της κατάθλιψης είναι πολλά και ποικίλουν σε ένταση και έκταση. Έτσι, οι ερευνητές έχουν οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι η κατάθλιψη αποτελεί *ετερογενές* σύνδρομο, το οποίο δομείται από πλειάδα παθοφυσιολογικών αιτιών.

Η επικράτηση της νόσου στο γενικό πληθυσμό έχει εκτιμηθεί μέσω της διεξαγωγής μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικών μελετών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, παραδείγματος χάριν, ο επιπολασμός της κατάθλιψης έχει υπολογιστεί γύρω στο 17%, καθιστώντας τη μια από τις πιο συχνά απαντημένες ψυχιατρικές διαταραχές. Ωστόσο, ο



κίνδυνος ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής δεν έχει καταστεί δυνατό να υπολογιστεί δεδομένης της ανομοιογένειας των αποτελεσμάτων των διάφορων επιδημιολογικών μελετών. Βέβαια, αυτό που σίγουρα έχουν πετύχει οι εν λόγω μελέτες είναι να αναγνωρίσουν ένα σημαντικό αριθμό παραγόντων ευπάθειας στη διαταραχή. Οι τέσσερις, λοιπόν, σημαντικότεροι παράγοντες εξ'αυτών, βάσει της παρατηρούμενης συνέπειας κατά την συσχέτιση με την κατάθλιψη, είναι το φύλο, οι στρεσογόνοι παράγοντες της καθημερινότητας του ατόμου, οι αρνητικές εμπειρίες κατά την παιδική ηλικία, καθώς και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του εκάστοτε ατόμου.

Αναφορικά με το φύλο, οι γυναίκες παρουσιάζονται πιο ευπαθείς από τους άντρες στην κατάθλιψη. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι στην Εθνική μελέτη Συννοσηρότητας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (National Comorbidity Study), ο επιπολασμός της κατάθλιψης στο γυναικείο πληθυσμό ήταν 21.3%, ενώ στους άνδρες μόλις 12.7%. Στους στρεσογόνους παράγοντες της καθημερινότητας έχουν αναγνωριστεί καταστάσεις όπως τα σοβαρά προβλήματα υγείας, η απώλεια της θέσης εργασίας, ένα πιθανό διαζύγιο και διάλυση του οικογενειακού περιβάλλοντος καθώς και απώλεια αγαπημένου προσώπου.

Επιπροσθέτως, τα αρνητικά γεγονότα που το άτομο πιθανότατα έχει βιώσει κατά την παιδική ηλικία περιλαμβάνουν τη σωματική και/ή σεξουαλική κακοποίηση, την κακή σχέση με έναν ή και τους δύο γονείς, καθώς και πιθανό διαζύγιο των γονέων και αποχώρηση ενός εξ' αυτών από την οικογενειακή στέγη. Τέλος, συγκεκριμένες τύποι προσωπικότητας παρουσιάζονται με αυξημένη προδιάθεση στην κατάθλιψη. Το πιο σημαντικό από αυτή την άποψη χαρακτηριστικό είναι αυτό του *νευρωτισμού*, δηλαδή της ιδιότητας συγκεκριμένων ανθρώπων να βιώνουν ψυχολογική αναστάτωση, όταν βρίσκονται υπό την επίδραση του στρες.

Οι επιδημιολογικές μελέτες σε επίπεδο οικογενειών καταγράφουν ότι ένα ποσοστό το 40%-50% είναι γενετικό, καθιστώντας την κατάθλιψη σε μεγάλο βαθμό *κληρονομική πάθηση*. Πιο συγκεκριμένα, άτομα που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με διαγνωσμένη καταθλιπτική διαταραχή αντιμετωπίζουν *τριπλάσιο* κίνδυνο ανάπτυξης της διαταραχής σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο ως υπεύθυνο για τη γένεση και εξέλιξη της νόσου. Σε αυτό συμβάλει το γεγονός ότι η κατάθλιψη είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαταραχή, όπου φαίνεται να συμμετέχουν αρκετά γονίδια. Ως εκ τούτου, αρκετά γονίδια είναι υποψήφια για τον κληρονομικό της χαρακτήρα.

Από τη σκοπιά, τώρα, των νευρωνικών κυκλωμάτων, που εμπλέκονται στην καταθλιπτική διαταραχή, αυτά καταλαμβάνουν πολλές από τις περιοχές του εγκεφάλου, που συμμετέχουν στη ρύθμιση του συναισθήματος, στο αίσθημα της ανταμοιβής και στις εκτελεστικές λειτουργίες του ατόμου, καθώς, φυσικά, και στις μεταξύ τους διασυνδέσεις. Οι περιοχές αυτές βρίσκονται στο μεταχιμακό σύστημα του εγκεφάλου, το κατεξοχήν κύκλωμα που ρυθμίζει τα συναισθήματα. Οι διάφορες νευροανατομικές προεκτάσεις της διαταραχής αυτής έχουν αναγνωριστεί είτε μέσω μεταθανάτιων μελετών είτε μέσω *in vivo* απεικόνισης. Έτσι, έχει καταγραφεί ότι στα άτομα με καταθλιπτική διαταραχή η φαιά ουσία παρουσιάζεται με *μειωμένο όγκο*, ενώ με μειωμένη πυκνότητα παρουσιάζονται τα νευρογλοιακά κύτταρα στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο.

Πέραν των ανατομικών προεκτάσεων της κατάθλιψης, έχουν αναγνωριστεί και αλλοιώσεις στη *λειτουργία* των εγκεφαλικών κυκλωμάτων με χρήση απεικόνισης λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET). Στις συγκεκριμένες μελέτες αναδείχθηκε το γεγονός ότι η λειτουργία της αμυγδαλής και του φλοιού του προσαγωγίου συσχετίζεται άμεσα με τις διαταραχές των συναισθημάτων. Βέβαια, τα νευρωνικά κυκλώματα που βρίσκονται πίσω από την καταθλιπτική διαταραχή δεν έχουν αποσαφηνισθεί πλήρως. Αυτό συμβαίνει, ίσως, γιατί οι περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη ρύθμιση του συναισθήματος είναι αρκετές και δεν υπάρχει ομοφωνία στους κόλπους του επιστημονικού κόσμου ως προς τη κυρίαρχη νευρωνική δομή, η οποία ρυθμίζει την κατάθλιψη.

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι, οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι υποδεικνύουν ότι τα διάφορα συμπτώματα της διαταραχής γεννώνται σε *διάφορες* περιοχές του εγκεφάλου και εκφράζονται μέσω διαφοροποιήσεων στην αιμάτωση, στον όγκο των διάφορων δομών κ.α.. Στην αναγνώριση των διάφορων δομών και μηχανισμών που υπόκεινται της διαταραχής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τα διάφορα ζωικά μοντέλα, τα οποία εφαρμόζονται ευρέως σε *προκλινικό* επίπεδο.

Βέβαια, δε θα μπορούσε παρά να γίνει ξεχωριστή αναφορά στην υπόθεση των μονοαμινών για την κατάθλιψη, σύμφωνα με την οποία η καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί απόρροια της *μειωμένης* λειτουργίας των μονοαμινών στον εγκέφαλο. Η θεωρία αυτή αναπτύχθηκε μετά από την κλινική παρατήρηση ότι η ιπρονιαζίδη και η ιμιπραμίνη (αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης και τρικυκλικός παράγοντας, αντίστοιχα) έχουν

αντικαταθλιπτικές ιδιότητες. Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτή τη θεωρία, έχει προταθεί ότι η καταθλιπτική διαταραχή σχετίζεται με τα μειωμένα επίπεδα μονοαμινών στον εγκέφαλο και ότι η αύξηση της διαθεσιμότητας των μονοαμινών στις συνάψεις των νευρικών κυττάρων επιφέρει αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα.

Μάλιστα, τα σύγχρονα αντικαταθλιπτικά σκευάσματα, *οποιοδήποτε* φαρμακολογικό μηχανισμό και αν ακολουθεί ο σχεδιασμός τους, προκαλούν οξεία αύξηση της νευροδιαβίβασης των μονοαμινών, είτε μέσω της εκλεκτικής αναστολής επαναπρόσληψης σεροτονίνης, είτε μέσω της αναστολής της μονοαμινοξειδάσης. Τέλος, είναι πλέον αποδεκτό στην επιστημονική κοινότητα ότι η οξεία αύξηση των επιπέδων των μονοαμινών στις συνάψεις των νευρώνων προάγει τη μοριακή και κυτταρική *πλαστικότητα* των εγκεφαλικών δομών, υποβοηθώντας την αντιμετώπιση της διαταραχής σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου.

Όσον αφορά στη θεραπεία της καταθλιπτικής διαταραχής, υπάρχουν πλέον πολλές διαθέσιμες προσεγγίσεις. Οι κυριότερες εξ' αυτών είναι η φαρμακοθεραπεία, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός και η ψυχοθεραπεία. Αυτές οι προσεγγίσεις εφαρμόζονται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, ενώ χαρακτηρίζονται από διαφορετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα. Για παράδειγμα, ενώ η ψυχοθεραπεία είναι καλά ανεκτή από τον ασθενή με αποτέλεσμα αυτός να συμμορφώνεται στη θεραπεία σε μεγάλο ποσοστό, η κατάλληλη εφαρμογή της για αντικαταθλιπτική θεραπεία εκπονείται *μόνο* από ανάλογα εξειδικευμένους θεραπευτές.

Δεδομένων, λοιπόν, αυτών των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των διάφορων θεραπειών που περιγράφηκαν, γίνεται για τον εκάστοτε ασθενή κατάλληλη επιλογή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας που θα ακολουθήσει βάσει της κλινικής του εικόνας. Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της καταθλιπτικής διαταραχής, αυτή φαίνεται να είναι πλέον ιδιαίτερα αποτελεσματική αφού μια μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, ποσοστό περί το 80%, δείχνουν βελτίωση του κλινικού προφίλ τους με λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμακοθεραπευτικών σκευασμάτων ή/και συμμετοχή σε θεραπείες ηλεκτροσπασμοθεραπείας.

## 8.2 Μελλονικές Κατευθύνσεις

Στην παρούσα εργασία επιχειρήθηκε η ανασκόπηση της, καταγεγραμμένης στη βιβλιογραφία, γνώσης γύρω από τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Αυτό που διαφάνηκε μέσω της συγκεκριμένης επισκόπησης είναι ότι η νευροβιολογική, η νευροανατομική, αλλά και η γενετική διάσταση της συγκεκριμένης διαταραχής δεν είναι απόλυτα αποκωδικοποιημένες. Συνεπώς, εκτός από την *πλήρη* κατανόησή της, η σύγχρονη επιστήμη στερείται και του σημαντικού οφέλους, που αυτή θα επέφερε, δεδομένου ότι θα μπορούσε να μεταφραστεί σε αποτελεσματικότερες αντικαταθλιπτικές προσεγγίσεις.

Πολλά, λοιπόν, είναι τα σημεία που πρέπει να διευκρινιστούν αναφορικά με την κατάθλιψη και η κύρια αιτία εξαιτίας της οποίας αυτό δεν έχει ήδη γίνει οφείλεται, κατά τη γνώμη μας, στην πολυπλοκότητα των υποκείμενων της διαταραχής κυκλωμάτων και μηχανισμών. Αρχικά, πρέπει, ενδεχομένως, να διεξαχθεί συνεπής νευροφυσιολογική μελέτη των ιδιοτήτων των έσω προμετωπιαίων περιοχών καθώς και της περιοχής γύρω από το γόνο του μεσολοβίου. Αυτό θα πρέπει να γίνει, επειδή δεν υπάρχει ακριβής γνώση του τρόπου λειτουργίας των συγκεκριμένων περιοχών παρά το γεγονός ότι οι συγκεκριμένες φλοιϊκές περιοχές διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη ρύθμιση των *σπλαχνικών* αντιδράσεων σε συναισθηματικά ερεθίσματα, εξαιτίας των διασυνδέσεών τους με τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος.

Σημαντικό, επίσης, είναι να αναδειχθούν οι ιδιότητες των επιμέρους περιοχών εντός των δικτύων στον έσω και τον κογχικό προμετωπιαίο φλοιό. Αυτά τα δίκτυα έχουν το χαρακτηριστικό ότι δεν είναι πλήρως ομοιογενή και έχουν διαφορετικές *εσωτερικές αρχιτεκτονικές*. Έτσι, εικάζεται ότι, παρά τις πολυάριθμες μεταξύ τους διασυνδέσεις, οι περιοχές αυτές έχουν διαφορετικές ιδιότητες που μεταφράζονται σε διαφορετική παθοφυσιολογία στα πλαίσια της κατάθλιψης. Από νευροανατομικής άποψης, απαιτείται, πιθανώς, πιο ενδεδειγμένη χαρτογράφηση των διάφορων εγκεφαλικών περιοχών, κάτι που μπορεί να υποβοηθηθεί και με την εφαρμογή των σύγχρονων απεικονιστικών τεχνολογιών. Σε αυτές τις απεικονιστικές προσπάθειες θα πρέπει να γίνεται σύγκριση των υγιών δειγμάτων με αυτά ατόμων που πάσχουν από κατάθλιψη. Σε αυτές τις μελέτες, επιπλέον, χρήσιμα μπορούν να αποδειχθούν τα διάφορα ζωικά μοντέλα που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Ωστόσο, οι μεγαλύτερες εξελίξεις αναμένονται στο χώρο της αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι σύγχρονες μέθοδοι μπορεί να κρίνονται

ιδιαίτερα αποδοτικές σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, ωστόσο σχεδόν οι μισοί από τους διαγεγνωσμένους με κλινικά συμπτώματα μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία. Πολλές είναι οι προσεγγίσεις που θεωρείται ότι θα επικρατήσουν στο μέλλον.

Αρχικά, αξίζει να γίνει αναφορά στη *θεωρία της κεταμίνης*. Η κεταμίνη αποτελεί αναισθητικό και καταπραϋντικό φάρμακο με ψυχοδηλωτικές και διασχιστικές επιδράσεις και παραισθησιογόνο δράση. Παρόλα αυτά, η χορήγηση της κεταμίνης σε ασθενείς με διαγεγνωσμένη καταθλιπτική διαταραχή έχει καταγραφεί ότι μειώνει τα συμπτώματα της νόσου. Επιπροσθέτως, εξαλείφει τις αυτοκτονικές τάσεις. Παρά τη διαφανόμενη ισχύ της σε ασθενείς με κατάθλιψη, η κεταμίνη δεν έχει μελετηθεί ακόμα σε μεγάλες κλινικές μελέτες, οπότε αυτό αποτελεί μελλοντική πρόκληση για την εγκαθίδρυσή της ως εναλλακτική αντικαταθλιπτική θεραπεία.

Εκτός από τη θεωρία της κεταμίνης, υπάρχει και η *αντίστοιχη της νευρογένεσης*. Αυτή στηρίζεται στην παρατήρηση ότι ο εγκέφαλος των καταθλιπτικών ασθενών εμφανίζεται με μειωμένο όγκο της περιοχής του ιπποκάμπου, μείωση που συνδέεται με ελάττωση της δημιουργίας νέων νευρώνων στα πλαίσια της συγκεκριμένης διαταραχής. Έτσι, η *αντικαταθλιπτική θεραπεία μπορεί να προσεγγιστεί μέσω της γένεσης νέων νευρικών κυττάρων*. Χαρακτηριστικό είναι πως έχει διαφανεί, μέσω κλινικών μελετών, ότι η συρρίκνωση του ιπποκάμπου αντιστρέφεται υπό την επίδραση της αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Επίσης, η θεωρία της νευρογένεσης υποστηρίζεται από αποτελέσματα προκλινικών μελετών σε ζωικά μοντέλα.

Το μέλλον της έρευνας γύρω από την κατάθλιψη περιλαμβάνει, προφανέστατα, και γενετικές μελέτες, ώστε να αναγνωριστούν τα σχετικά γονίδια. Αυτό μπορεί, ίσως, να επιτευχθεί με την διεξαγωγή μεγάλης κλίμακας μελετών στο *σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος*, κάτι το οποίο σήμερα είναι αδύνατο να εφαρμοσθεί σε ευρεία έκταση. Η αναγνώριση των γονιδίων αυτών θα οδηγήσει στη δυνατότητα προσωποποίησης της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, βάσει της γονιδιακής έκφρασης της ασθένειας σε κάθε ασθενή.

Η κατάθλιψη, λοιπόν, αποτελεί ασθένεια-μάστιγα για την καθημερινότητα του σύγχρονου ανθρώπου και η αναγνώριση του τρόπου γένεσής της και η ανάδειξη της αποτελεσματικής θεραπείας της κρίνεται επιτακτική και εξαιρετικής, μεταξύ άλλων, πρακτικής σημασία

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1995). Fear and the human amygdala. *J Neurosci* , 15, 5879-91.

Aizman, O., Brismar, H., Uhlen, P., Zettergren, E., Levey, A., Forssberg, H., και συν. (2000). Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat neurosci* , 3, 226-30.

Αλεξόπουλος, Δ. (2011). *Ψυχομετρία*. Αθήνα: Πεδίο.

Amaral, D., Price, J., Pitkanen, A., & Caramichael, S. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. Στο J. Aggleton, *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Washington, DC.

American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-I*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association. (2016, 04 30). *Let's talk facts about depression*. Ανάκτηση από Let's talk facts about depression: <http://www.ndsu.edu/fileadmin/counseling/APAdepression.pdf>

Anisman, H., & Merali, Z. (2001). Rodent models of depression: learned helplessness induced in mice. . *Curr Protoc Neurosci* . 8.10C.1-8.10C.15.

Αριστοτέλης. (2016). *Μελαγχολία και ιδιοφυΐα*. Αθήνα: Άγρα.

Auta, J., Lecca, D., Nelson, M., Guidotti, A., Overstreet, D., Costa, E., και συν. (2000). Expression and function of striatal nAChRs differ in the flinders sensitive (FSL) and resistant (FRL) rat lines. *Neuropharmacology* , 39, 2624-31.

- Barton, D., Esler, M., Dawood, T., Lambert, E., Haikerwal, D., Brenchley, C., και συν. (2008). Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy. *Arch Gen Psychiatry* , 65, 38-46.
- Beloucif, S. (2013). Informed consent for special procedures: electroconvulsive therapy and psychosurgery. *Curr Opin Anaesthesiol* , 26(2), 182-185.
- Bench, C., Frackowiak, & R. Dolan, R. (1995). Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological Medicine* , 25, 247-61.
- Benson, B., Carson, R., Kiesewetter, D., Herscovitch, P., Eckelman, W., & Post, R. (2004). A potential cholinergic mechanism of procaine's limbic activation. *Neuropsychopharmacology* , 29, 1239–50.
- Bhagwagar, Z., Rabiner, E., & Sargent, P. (2004). Persistent reduction in brain serotonin1A receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [11C]WAY- 100635. *Mol Psychiatry* , 9, 386–92.
- Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Boorman, E., & Matthews, P. (2008). Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int J Neuropsychopharmacol* , 11, 255–60.
- Birchler-Pedross, A., Schroder, C., Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schnitzler-Sack, C., et al. (2009). Subjective well-being is modulated by circadian phase, sleep pressure, age, and gender. *J Biol Rhythms* , 24, 232–42.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., et al. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry* , 36, 381-8.
- Blier, P., & Briley, M. (2011). The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatr Dis Treat* , 7, 15–20 .
- Bodnoff, S., Humphreys, A., Lehman, J., Diamond, D., Rose, G., & Meaney, M. (1995). Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci* , 15, 61–9.
- Boland, R., & Keller, M. (2009). Course and Outcome of Depression. Στο I. Gotlib, & C. Hammen, *Handbook of Depression*. New York: The Guilford Press.

- Boulenger, J., Loft, H., & Olsen, C. (2014). Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* , 29, 138–49.
- Boulton, A., Baker, G., & Butterworth, R. (1992). *Animal models of neurological disease*. Totowa: Humana Press.
- Bouyer, J., Park, D., Joh, T., & Pickel, V. (1984). Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Res* , 302, 267-75.
- Boyer, P., Mahe, V., & Hackett, D. (2004). Social adjustment in generalised anxiety disorder: a long-term placebo-controlled study of venlafaxine extended release. *Eur Psychiatry* , 19, 272–9.
- Bremner, J., Narayan, M., Anderson, E., Staib, L., Miller, H., & Charney, D. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry* , 57, 115-8 .
- Broquet, K. (1999). Status of treatment of depression. *South Med J* , 92, 846-56.
- Brunello, N., Blier, P., Judd, L., Mendlewicz, J., Nelson, C., Souery, D., και συν. (2003). Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* , 18, 191-202.
- Buchsbaum, M., Wu, J., Siegel, B., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L., και συν. (1997). Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biological Psychiatry* , 41, 15-22.
- Bunney, B., & Bunney, W. (2012). Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action. *Int J Neuropsychopharmacol* , 15, 695–713.
- Bunney, B., Li, J., Walsh, D., Stein, R., Vawter, M., Cartagena, P., et al. (2015). Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* , 20, 48–55.
- Buschman, H., Diaz, J., Holenz, J., Parraga, A., Torrens, A., & Vela, j. (2007). *Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics: From chemistry and pharmacology to clinical application*. Weinheim: Wiley.



- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* , 4, 215-22.
- Butterweck, V., Schmidt, M (2007). The mechanisms of action of St. John's wort: an update. *Wien Med Wochenschr.*, 165(11-12), 229-35. doi: 10.1007/s10354-015-0372-7.
- Cannon, D., Ichise, M., Rollis, D., Klaver, J., Gandhi, S., Charney, D., και συν. (2007). Elevated serotonin transporter binding in major depressive disorder assessed using positron emission tomography and [11C]DASB; comparison with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* , 62, 870–7.
- Cao, J., Covington, H., Friedman, A., Wilkinson, M., Walsh, J., Cooper, D., et al. (2010). Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action. *J Neurosci* , 30, 16453–8.
- Carlezon, W., & Wise, R. (1996). Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci* , 16, 3112-22.
- Carlezon, W., Devine, D., & Wise, R. (1995). Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens. *Psychopharmacology* , 122, 194-7.
- Carr, G., & White, N. (1983). Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci* , 2551-7.
- Carroll, B., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N., Wilson, W., Iranmanesh, A., και συν. (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* , 433, 90-103.
- Carroll, B., Feinberg, M., Greden, J., Tarika, J., Albala, A., Haskett, R., και συν. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* , 38, 15–22.
- Caspi, A., Harri, A., Holmes, A., & al., e. (2010). Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* , 167, 509-27.
- Caspi, A., Sugden, K., & Moffitt, T. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* , 301, 386-9.

- Castren, E., & Ramantaki, T. (2010). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* , 70, 289-97.
- Celada, P., Bortolozzi, A., & Artigas, F. (2013). Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs* , 27, 703–16.
- Chaudhury, D., Walsh, J., Friedman, A., Juarez, B., Ku, S., Koo, J., et al. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* , 493, 532–6.
- Chen, C., Ridler, K., Suckling, J., Williams, S., Fu, C., Merlo-Pich, E., και συν. (2007). Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biological Psychiatry* , 62, 407-14 .
- Chen, S., Tvrdik, P., Peden, E., Cho, S., Wu, S., Spangrude, G., και συν. (2010). Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* , 141, 775-85.
- Cicchetti, D., Rogosch, F., & Sturge-Apple, M. (2007). Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds. *Dev Psychopathol* , 19, 1161-80.
- Clark, J., Flick, R., Pai, L., Szalayova, I., Key, S., Conley, R., και συν. (2008). Glucocorticoid modulation of tryptophan hydroxylase-2 protein in raphe nuclei and 5-hydroxytryptophan concentrations in frontal cortex of C57/Bl6 mice. *Mol Psychiatry* . , 13, 498-506.
- Cohen, C. (1986). The case for the use of animals in biomedical research. *N Engl J Med* , 315, 865-70.
- Colle, L., & Wise, R. (1988). Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Research* , 459, 361-8.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* , 113, 1237-64.
- Coryell, W., Nopoulos, P., Drevets, W., Wilson, T., & Andreasen, N. (2005). Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *American Journal of Psychiatry* , 162, 1706-12.

Cryan, J., Mombereau, C., & Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev* , 29, 571-625.

Δαφέρμος, Μ. (2010). *Το Ιστορικό Γίνεσθαι της Ψυχολογίας*. Αθήνα: Gutenberg.

Damasio, R., Tranel, D., & Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behaviour caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res* , 41, 81-94.

David, V., Durkin, T., & Cazala, P. (2002). Differential effects of the dopamine D(2)/D(3) receptor antagonist sulpiride on self- administration of morphine into the ventral tegmental area or the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* , 160, 307-17.

Davidson, J., Wittchen, H., & Llorca, P. (2008). Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* , 18, 673-81.

Davidson, R., Pizzagalli, D., Nitschke, J., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology* , 53, 545-74.

Davis, M. (1992). The Role of the Amygdala in Conditioned Fear. Στο J. Aggleton, *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.

Davis, M., Walker, D., & Lee, Y. (1997). Roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. Possible relevance to PTSD. *Ann N Y Acad Sci* , 821, 305-331.

Davison, K. (2006). Historical Aspects of Mood Disorders. *Psychiatry* , 5, 115-8.

Dedic, N. Walser, S. M., Deussing, J. M. (2011). Mouse models of depression, Στο Uehara T. (επιμ.), *Psychiatric Disorders- trends and developments* (σσ. 185-222). Rijeka. InTech; 2011.

de Luca, V., Muller, D., Tharmalingam, S., & al., e. (2004). Analysis of the novel TPH2 gene in bipolar disorder and suicidality. *Mol Psychiatry* , 9, 896-7.

Depression Guideline Panel. (1999). *Depression in primary care. Vol. 2. Treatment of major depression. Clinical practice guideline. No. 5* . Rockville: Agency for Health Care Policy and Research.

- Dierckx, B., Heijnen, W., Van Den Broek, W., & Birkenhäger, T. (2012). Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: A meta-analysis. *Bipolar Disorders* , 12, 146-150.
- Dilsaver, S., Snider, R., & Alessi, N. (1986). Stress induces supersensitivity of a cholinergic system in rats. . *Biol Psychiatry* , 21, 1093-6.
- Dimidjan, S. (2006). Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Acute Treatment of Adults With Major Depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* , 74, 658-70.
- Domino, M., Burns, B., Silva, S., & al., e. (2008). Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: results from TADS. *Am J Psychiatry* , 165, 588-96.
- Dranovsky, A., & Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biological Psychiatry* , 59, 1136-43.
- Drevets, W. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* , 49, 341-61.
- Drevets, W. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology* , 11, 240-9.
- Drevets, W., Bogers, W., & Raichle, M. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology* , 12, 527-44.
- Drevets, W., Price, J., & Furey, M. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function* , 213, 93-118.
- Drevets, W., Thase, M., Moses-Kolko, E., Price, J., Frank, E., & Kupfer, D. (2007). Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol* , 34, 865-77.
- Drevets, W., Videen, T., Price, J., Preskorn, S., Carmichael, S., & Raichle, M. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* , 12, 3628-41.
- Dulawa, S., & Hen, R. (2005). Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav* , 29, 771-83.

- Duman, C. (2010). Models of depression. *Vitamins & Hormones* , 82, 1-21.
- Duman, R. (2004). Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* , 5, 11-25.
- Duman, R., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* , 25, 836-44.
- Ehlers, C., & Kupfer, D. (1987). Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. *Biol Psychiatry* , 22, 513-17.
- Fanselow, M. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* , 110, 73-81.
- Fanselow, M. (1994). Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychon Bull Rev* , 1, 429-38.
- FDA. (2011). FDA Executive Summary. Prepared for the January 27-28, 2011 meeting of the Neurological Devices Panel Meeting to Discuss the Classification of Electroconvulsive Therapy Devices (ECT).
- File, S., Elliott, J., Heal, D., & Marsden, C. (1992). *Experimental approaches to anxiety and depression*. Chichester, New York: John Wiley & Sons.
- Fournier, J., DeRubeis, R., Hollon, S., Dimidjian, S., Amsterdam, J., Shelton, R., και συν. (2010). Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. *JAMA* , 1, 47-53.
- Freud, S. (1984). Mourning and Melancholia. Στο A. Richards, *On Metapsychology: The Theory of Psychoanalysis*. Aylesbury, Bucks: Pelican.
- Friedman, A., Walsh, J., Juarez, B., Ku, S., Chaudhury, D., Wang, J., et al. (2014). Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science* , 344, 313-9.
- Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jager, M., Scupin, I., et al. (2008). Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* , 65, 1156-65.
- Furey, M., & Drevets, W. (2006). Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebocontrolled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* , 63, 1121-9.

- Gabbay, V., Mao, X., Klein, R., Ely, B., Babb, J., & Panzer, A. (2012). Anterior cingulate cortex  $\gamma$ -aminobutyric acid in depressed adolescents: relationship to anhedonia. *Arch Gen Psychiatry*, *69*, 139-49.
- Gamo, N., & Arnsten, F. (2011). Molecular modulation of prefrontal cortex: rational development of treatments for psychiatric disorders. *Behav Neurosci*, *125*, 282-96.
- Ganong, W. (2003). Neural Basis of Instinctual Behavior and Emotions. Στο *Review of Medical Physiology*, *21st Ed.* McGraw Hill Companies Inc.
- Gantke, T., Sriskantharajah, S., Sadowski, M., & Ley, S. (2012). IkappaB kinase regulation of the TPL-2/ERK MAPK pathway. *Immunol Rev*, *246*, 168–82.
- Gartlehner, G., Hansen, R., Morgan, L., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M., και συν. (2011). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, *155*, 772-85.
- Gelenberg, A., Lydiard, R., Rudolph, R., Aguiar, L., Haskins, J., & Salinas, E. (2000). Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA*, *283*, 3082-8.
- Gershon, S., & Shaw, F. (1961). Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*, *1*, 1371-4.
- Gluck, J., & Bell, J. (2003). Ethical issues in the use of animals in biomedical and psychopharmacological research. *Psychopharmacology*, *171*, 6-12.
- Godlewska, B., Near, J., & Cowen, P. (2015). Neurochemistry of major depression: a study using magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology*, *232*, 501–7.
- Gold, P., & Chrousos, G. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, *7*, 254–75.
- Gold, P., Drevets, W., & Charney, D. (2002). New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry*, *52*, 381–5.
- Goldman, N., Gleib, D., Lin, Y., & al., e. (2010). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. *Depress Anxiety*, *27*, 260-9.

- Goldstein, M., Plante, D., Hulse, B., Sarasso, S., Landsness, E., Tononi, G., και συν. (2012). Goldstein MR, Plante DT, Hulse BK, Sarasso S, Landsness EC, Tononi G, et al. Overnight changes in waking auditory evoked potential amplitude reflect altered sleep homeostasis in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:468-77. *Acta Psychiatr Scand* , 125, 468-77.
- Gould, N., Holmes, M., Fantie, B., Luckenbaugh, D., Pine, D., Gould, T., et al. (2007). Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients. *Am J Psychiatry* , 164, 516–9.
- Gourley, S., Wu, F., Kiraly, D., Ploski, J., Kedves, A., Duman, R., et al. (2008). Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant-sensitive chronic depression. *Biol Psychiatry* , 63, 353–9.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., και συν. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry* , 63, 369-76.
- Gross, C., Zhuang, X., Stark, K., Ramboz, S., Oosting, R., & Kirby, L. (2002). Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature* , 416, 396.
- Gutknecht, L., Waider, J., Kraft, S., Kriegebaum, C., Holtmann, B., Reif, A., και συν. (2008). Deficiency of brain 5-HT synthesis but serotonergic neuron formation in Tph2 knockout mice. *J Neural Transm* , 115, 1127-32.
- Haaren, F. (1993). *Methods in behavioral pharmacology*. New York: Elsevier Science.
- Haber, S., & Knutson, B. (2010). Therewardcircuit:linkingprimateanatomy and humanimaging. *Neuropsychopharmacology* , 35, 4-26.
- Haddjeri, N., Blier, P., & De Montigny, C. (1998). Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT1A receptors. *J Neurosci* , 18, 10150–6.
- Hajszan, T., Dow, A., Warner-Schmidt, J., Szigeti-Buck, K., Sallam, N., Parducz, A., και συν. (2009). Remodelling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biol Psychiatry* , 65, 392-400.

- Hamilton, J., Siemer, M., & Gotlib, I. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* , 13, 993-1000.
- Hammerness, P., Basch, E., Ulbricht, C., Barrette, E. P., Foppa, I., Basch, S., Bent, S., Boon, H., Ernst, E. (2003). St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*, 44(4), 271-82.
- Hansel, A., & von Kanel, R. (2008). The ventro-medial prefrontal cortex: a major link between the autonomic nervous system, regulation of emotion, and stress reactivity? *Biopsychosocial Medicine* , 2, 21.
- Hartford, J., Kornstein, S., & Liebowitz, M. (2007). Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. *Int Clin Psychopharmacol* , 22, 167–74.
- Hashimoto, K. (2010). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. . *Psychiatry Clin Neurosci* , 64, 341-57.
- Hashimoto, K. (2015). Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response. *Int J Mol Sci* , 16, 7796–801.
- Hasler, G., & Northoff, G. (2011). Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry* , 16, 604–19.
- Hasler, G., Van Der Veen, J., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* , 64, 193–200.
- Hergenhahn, B. R. (2008): *Εισαγωγή στην Ιστορία της Ψυχολογίας* (μτφρ. Ρ. Καρακατσάνη). Αθήνα: Λιβάνη.
- Herman, J., Patel, P., Akil, H., & Watson, S. (1989). Localization and regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat. *Mol. Mol Endocrinol* , 3, 1886–94.
- Heshmati, M., & Russo, S. (2015). Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* , 2, 146-53.
- Hikosaka, O., Bromberg-Martin, E., Hong, S., & Matsumoto, M. (2008). New insights on the subcortical representation of reward. *Curr Opin Neurobiol* , 18, 203-8.



- Himmerich, H., Fischer, J., Bauer, K., Kirkby, K., Sack, U., & Krugel, U. (2013). Stress-induced cytokine changes in rats. *Eur Cytokine Netw* , 24, 97–103.
- Hodes, G., Pfau, M., Leboeuf, M., Golden, S., Christoffel, D., Bregman, D., et al. (2014). Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci USA* , 111, 16136–41.
- Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social defeat as an animal model for depression. *ILAR J* , 55, 221-32.
- Ikemoto, S., & Wise, R. (2002). Rewarding effects of carbachol and neostigmine in the posterior ventral tegmental area. *J Neurosci* , 22(22), 9895-9904.
- Iniguez, S., Vialou, V., Warren, B., Cao, J., Alcantara, L., Davis, L., et al. (2010). Extracellular signal-regulated kinase-2 within the ventral tegmental area regulates responses to stress. *J Neurosci* , 30, 7652–63.
- Ιπποκράτης. (2004). *Αφορισμοί*. Αθήνα: Στιγμή.
- Isaacson, R. (1982). *The Limbic System*. New York: Plenum.
- Jackson, S. (1983). Melancholia and mechanical explanation in eighteenth-century medicine. *Journal of the History of Medical and Allied Sciences* , 38, 298-319.
- Jacquart, D. (1996). The Influence of Arabic Medicine in the Medieval West.
- Janowsky, D., Davis, J., El-Yousef, M., & Sekerke, H. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* , 2, 632-5.
- Janowsky, D., El-Yousef, M., & Davis, J. (1974). Acetylcholine and depression. . *Psychos Med* , 36, 248-57.
- Janowsky, D., Overstreet, D., & Nurnberger, J. (1994). Is cholinergic sensitivity a genetic marker for the affective disorders? *Am J Med Genet* , 54, 335–44.
- Jelovac A, e. a. (2013). Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* , 38, 2467–74.
- Johnson, S., & North, R. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. . *J Neurosci* , 12, 483-8.

- Jokela, M., Keltikangas-Jarvinen, L., Kivimaki, M., & al., e. (2007). Serotonin receptor 2A gene and the influence of childhood maternal nurturance on adulthood depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 64:356–360.
- Κωστομητσόπουλος, Ν., Αρβανίτη, Α., Δηλέ, Χ., Παπαδόπουλος, Η., Παπασίρος, Β., & Κυριάκης, Σ. (2007). Νομοθεσία για την προστασία, την υγεία και την ευζωΐα των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και εκπαιδευτικούς σκοπούς. *Περιοδικό της Ελληνικής Κτηνιατρικής Εταιρείας*, 58.
- Kallivas, P., & Duffy, P. (1995). D1 receptors modulate glutamate transmission in the ventral tegmental area. *J Neurosci*, 15, 5379-88.
- Kapp, B., Whalen, P., Supple, W., & Pascoe, J. (1992). Amygdaloid contributions to conditioned arousal and sensory information processing. Στο J. Aggleton, *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.
- Kaster, M., Gadotti, V., Calixto, J., Santos, A., & Rodrigues, A. (2012). Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor-alpha in mice. *Neuropharmacology*, 62, 419–26.
- Katz, R. (1982). Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behav*, 16, 965-8.
- Katz, R., Roth, K., & Carroll, B. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 5, 247-51.
- Kavcic, P., Rojc, B., Dolenc-Groselj, L., Claustrat, B., Fujs, K., & Poljak, M. (2011). The impact of sleep deprivation and nighttime light exposure on clock gene expression in humans. *Croat Med J*, 52, 594–603.
- Kendler, K., Gatz, M., Gardner, C., & Pedersen, N. (2006). A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. *Am J Psychiatry*, 163 (1), 109-114.
- Kieseppa, T., Eerola, M., & Mantyla, R. (2010). Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *J Affect Disord*, 120, 240–4.
- Kim, M., Loucks, R., Palmer, A., Brown, A., Solomon, K., Marchante, A., et al. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*, 223, 403-10.

- Kimbrell, T., Ketter, T., George, M., Little, J., Benson, B., Willis, M., και συν. (2002). Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biological Psychiatry* , 51, 237-52.
- Kinn, A., Gronli, J., Fiske, E., Kuipers, S., Ursin, R., Murison, R., et al. (2008). A double exposure to social defeat induces sub-chronic effects on sleep and open field behaviour in rats. *Physiol Behav* , 95, 553-61.
- Kirsch, I., & al., e. (2002). Antidepressants and placebos: Secrets, revelations, and unanswered questions. *Prevention & Treatment* , 5, 1-14.
- Kirsch, I., Deacon, B., Huedo-Medina, T., Scoboria, A., Moore, T., & Johnson, B. (2008). Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* , 5(2), 260-268.
- Koolschijn, M., van Haren Neeltje, E., & Gerty, J. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* , 30, 3719–35.
- Koponen H, A. C. (2007). Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* , 9, 100–7.
- Kotter, R., & Meyer, N. (1992). The limbic system: a review of its empirical foundation. *Behav Brain Res* , 52, 105-27.
- Krishnan, V., Han, M., Graham, D., Berton, O., Renthal, W., Russo, S., et al. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* , 131, 391–404.
- Krishnan, V., & Nestler, E. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature* , 455, 894-902.
- Krystal, J., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D., & Marek, G. e. (2002). Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* , 7, 71–80.
- Kuhn, R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* , 115(5), 459-64.

- Lakhan, S., & Callaway, H. (2010). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Research Notes* , 3(1), 1-9.
- Lambert, G., Johansson, M., Agren, H., & Friberg, P. (2000). Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* , 57, 787–93.
- Lambert, K., Buckelew, S., Staffiso-Sandoz, G., Gaffga, S., Carpenter, W., Fisher, J., και συν. (1998). Activity-stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats. *Physiology and Behavior* , 65, 43-9.
- Lavater, J. (1789-98). *Essays on physiognomy, designed to promote the knowledge and the love of mankind*. London: J. Murray, H. Hunter and T. Holloway.
- LeDoux, J. (1987). Emotion. Στο F. Plum, *Handbook of Physiology. 1: The Nervous System*. Bethesda: Am Physiol Soc.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* , 44, 1229-38.
- LeDoux, J., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romanski, L. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* , 10, 1062-9.
- Lesch, K., Bengel, D., Heils, A., & al., e. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* , 274, 1527–1531.
- Levinson, D. (2003). Levinson DF (2003): Molecular genetics of schizophrenia: A review of the recent literature. *Curr Opin Psychiatry* , 16, 157-170.
- Levinson, D. (2006). The Genetics of Depression: A Review. *Biological Psychiatry* , 60, 84-92.
- Li, J., Bunney, B., Meng, F., Hagenauer, M., Walsh, D., Vawter, M., et al. (2013). Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* , 110, 9950–5.
- Li, Y., Mu, Y., & Gage, F. (2009). Development of neural circuits in the adult hippocampus. *Curr Top Dev Biol* , 87, 149–74.

- Liu, Y. R., Jiang, Y. L., Huang, R. Q., Yang, J. Y., Xiao, B. K., & Dong, J. X. (2014). Hypericum Perforatum L. preparations for menopause: A meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric*, *17*, 325-335.
- Lohoff, F. (2010). Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*, *12*, 539-46.
- Lohoff, F., & Berrettini, W. (2008). Genetics of mood disorders. Στο D. Charney, *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press.
- Lohoff, F., & Ferraro, T. (2010). Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother.*, *11*, 423-39.
- Longe, O., Senior, C., & Rippon, G. (2009). The lateral and ventromedial prefrontal cortex work as a dynamic integrated system: evidence from fMRI connectivity analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*, 141-54.
- Lopez, V., Detera-Wadleigh, .., Cardona, I., & al., e. (2007). Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder, and suicide attempts. *Biol Psychiatry*, *61*, 181-6.
- Lopez-Munoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*, *15*, 1563-86.
- Luppa M, H. S.-H. (2007). Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord.*, *98*, 29-43.
- MacLean, P. (1949). Psychosomatic disease and the “visceral brain”: recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom*, *11*, 338-53.
- MacLean, P. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *4*, 407-18.
- MacQueen, G., Campbell, S., McEwen, B., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R., et al. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, *100*, 1387-92.
- Mahableshwarkar, A., Jacobsen, P., Chen, Y., & Simon, J. (2014). A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of

vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract* , 28, 49–59.

Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice* , 61, 2030-40.

Malone, D., Dougherty, D., Rezai, A., Carpenter, L., Friehs, G., & Eskandar, E. (2009). Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* , 65, 267-75.

Manji, H., Drevets, W., & Charney, D. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* , 7, 541-7.

Mapother, E. (1920). Discussion of Manic-Depressive Psychosis. *British Medical Journal* , 2, 872-9.

Marangell, L., Martinez, M., Jurdi, R., & Zboyan, H. (2007). Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Avta Psychiatr Scand* , 116, 174-81.

March, J., Silva, S., & Petrycki, S. (2004). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* , 807-20.

Mascagni, F., MacDonald, A., & Coleman, J. (1993). Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience* , 687-715.

McClung, C. (2007). Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* , 114, 222–32.

McDonald, A. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol* , 55, 257-332.

McEwen, B. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* , 933, 265-77.

McEwen, B. (2006). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism* , 55, S20-3.

- McLoughlin, D., Mogg, A., Eranti, S., & al., e. (2007). The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis. *Health Technology Assessment* , 11, 1-54.
- Meyer, J., Ginovart, N., & Boovariwala, A. (2006). Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: An explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of General Psychiatry* , 63, 1209-16.
- Meyer, J., Wilson, A., & Sagrati, S. (2004). Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Amer J Psychiatry* , 161, 826–35.
- Micallef-Trigona, B. (2014). Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatm. *Depress Res Trea* , 2014, 1-9.
- Midgeley, M. (1984). *Animals and why they matter*. Athens, Georgia: University of Georgia Press.
- Miller, A., Ancoli-Israel, S., Bower, J., Capuron, L., & Irwin, M. (2008). Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol.* , 26, 971-82.
- Miller, J., Brennan, K., & Ogden, T. (2009). Elevated serotonin 1a binding in remitted major depressive disorder: evidence for a trait biological abnormality. *Neuropsychopharmacology* , 34, 2275–84.
- Milne, E., & Grafman, J. (2001). Ventromedial prefrontal cortex lesions in humans eliminate implicit gender stereotyping. *Journal of Neuroscience* , 21, 150.
- Mitchell, P., & Mitchell, M. (1994). The management of depression. Part 2. The place of the new antidepressants. *Aust Fam Physician* , 1771-3.
- Moncrieff, J., & al., e. (2010). Active placebo versus antidepressants for depression. *The Cochrane Collaboration* , 1, 1-28.
- Montoya, A., Bruins, R., Katzman, M., & Blier, P. (2016). The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* , 12, 541-57.

- Moret, C., & Briley, M. (2000). The possible role of 5-HT(1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol* , 404, 1-12.
- Mork, A., Pehrson, A., & Brennum, L. (2012). Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Therapeut* , 340, 666–75.
- Morris, J., Ohman, A., & Dolan, R. (1996). A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1680-5.
- Museo, E., & Wise, R. (1994). Place preference conditioning with ventral tegmental injections of cytosine. *Life Sci* , 55, 1179-86.
- Musselman, D., & Nemeroff, C. (1993). The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Psychiatr Ann* , 23, 676–81.
- National Center for Biotechnology Information. (2016, 04 30). *Major Depression*. Ανάκτηση από Major Depression: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024767/>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2016, 05 26). *Deep brain stimulation for Parkinson's Disease information page*. Ανάκτηση από Deep brain stimulation for Parkinson's Disease information page.: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/deep\\_brain\\_stimulation/deep\\_brain\\_stimulation.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/deep_brain_stimulation/deep_brain_stimulation.htm)
- National Research Council. (1985). *The guide for the care and use of laboratory animals*. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Service, National Institute of Health.
- Nauta, W., & Karten, H. (1970). A general profile of the vertebrate brain, with sidelights on the ancestry of cerebral cortex. Στο F. Schmitt, *Neurosciences: Second study program*. New York: Rockefeller University Press.
- Nestler, E., & Carlezon, W. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* , 59, 1151–9.
- Nestler, E., & Hyman, S. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* , 13, 1161-9.
- Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* , 15, 7539-47.



- Nicolini, H., Bakish, D., & Duenas, H. (2009). Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med* , 39, 267–76.
- Norrholm, S., & Ouimet, C. (2001). Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse* , 42, 151-63.
- Nutt, D. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* . , 69, 4-7.
- Nutt, D. (2006). The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* , 67, 3–8.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* , 47, 419-27.
- O'Leary, O. F., Cryan, J. F. (2013). Towards translational rodent models of depression. *Cell Tissue Res.*, 141-53. doi: 10.1007/s00441-013-1587-9.
- Ongur, D., & Price, J. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* , 10, 206-19.
- Orlans, F. (2002). Ethical themes of the national regulations governing animal experiments: an international perspective. Στο J. Gluck, T. DiPasquale, & F. Orlans, *Applied ethics in animal research: philosophy, regulation, and laboratory applications*. West Lafayette: Purdue University.
- Overmier, J., & Seligman, M. (1967). Effects of inescapable shock on subsequent escape and avoidance learning. *J Comp Physiol Psychol* , 63, 28-33.
- Overstreet, D. (1986). Selective breeding for increased cholinergic function: development of a new animal model of depression. *Biol Psychiatry* , 21, 49-58.
- Overstreet, D., & Griebel, G. (2004). Antidepressant-like effects of CRF1 receptor antagonist SSR125543 in an animal model of depression. *Antidepressant-like effects of CRF1 receptor antagonist SSR125543 in an animal model of depression* , 497, 49–53.
- Overstreet, D. (1993). The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. . *neurosci Biobehav Rev* , 17, 51-68.

- Overstreet, D., & Russell, R. (1982). Selective breeding for diisopropyl fluorophosphate-sensitivity: behavioural effects of cholinergic agonists and antagonists. *Psychopharmacology*, 78, 150-5.
- Overstreet, D., Rezvani, A., & Janowsky, D. (1990). Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Psych Behav*, 47, 787-788.
- Παναγής, Γ. (2010). *Νευροεπιστήμη της συμπεριφοράς: Βασικές αρχές, μέθοδοι, τεχνικές & εργαστηριακές ασκήσεις*. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης
- Panahi, Y., Badeli, R., Karami, G. R., Sahebkar., A. (2015). Investigation of the Efficacy of Adjunctive Therapy with Bioavailability-Boosted Curcuminoids in Major Depressive Disorder. *Phytotherapy Research*, 29 (1), 17-21.
- Papez, J. (1995). A proposed mechanism of emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7, 103-12.
- Pariante, C., & Miller, A. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 49, 391–404.
- Parsey, R., Oquendo, M., & Ogden, R. (2006). Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study*, 59, 106–13.
- Paul, I., & Skolnick, P. (2003). Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 250–72.
- Peluso, M., Glahn, D., Matsuo, K., Monkul, E., Najt, P., Zamarripa, F., et al. (2009). Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res*, 173, 158-61.
- Perez-Caballero, L., Perez-Egea, R., Romero-Grimaldi, C., Puigdemont, D., Molet, J., Caso, J., et al. (2014). Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry*, 19, 607–14.
- Phillips, M., Chase, H., Sheline, Y., Etkin, A., Almeida, J., & Deckersbach, T. (2015). Identifying predictors, moderators and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am. J. Psychiatry*, 172, 124-38.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression. *B J Psych*, 6, 486-92.

- Pies, R. (2010). Antidepressants Work, Sort of-Our System of Care Does Not. *J Clin Pharmacol* , 30, 101-4.
- Pitkanen, A., Savander, V., & LeDoux, J. (1997). Organization of intra-amygdaloid circuitries: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* , 20, 517-23.
- Pollak, D., Rey, C. E., Monje, F. J. (2010). Rodent models in depression research: classical strategies and new directions. *Ann Med*, 42, 252-264.
- Post, R. (2007). Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res* , 41, 979-90.
- Potter, W., & al., e. (2006). Tricyclics, tetracyclics, and monoamine oxidase inhibitors. Στο D. Stein, D. Kupfer, & A. Shatzberg, *Textbook of mood disorders*. Washington DC: APA Publishing.
- Preskorn, H., Ross, R., & Stanga, C. (2004). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Στο S. Preskorn, H. Feighner, C. Stanga, & R. Ross, *Antidepressants: Past, Present and Future*. Berlin: Springer.
- Preuss, N., Salehi, B., van der Veen, J., Shen, J., Drevets, W., & Hodgkinson, C. (2013). Associations between prefrontal  $\gamma$ -aminobutyric acid concentration and the tryptophan hydroxylase isoform 2 gene, a panic disorder risk allele in women. *Int J Neuropsychopharmacol* , 16, 1707–17.
- Price, J. (2003). Comparative aspects of amygdala connectivity. *Ann N Y Acad Sci* , 985, 50-8.
- Price, J., & Drevets, W. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn.Sci.* , 16, 61-71.
- Price, R., Shungu, D., Mao, X., Nestadt, P., Kelly, C., & Collins, K. (2009). Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* , 65, 792–800.
- Pucilowski, O., Overstreet, D., Rezvani, A., & Janowsky, D. (1993). Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression. *Psych Behav* , 54, 1215-1220.

- Rada, P., Mark, G., Yeomans, J., & Hoebel, B. (2000). Acetylcholine release in ventral tegmental area by hypothalamic self-stimulation, eating, and drinking. *Pharmacol. Biochem. Behav.* , 65 (3), 375-9.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S., Meltzer, H., και συν. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* , 45, 1085-98.
- Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C., & Miguel- Hidalgo, J. (2007). GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* , 32, 471–82.
- Rang, H. e. (2007). *Rang and Dale's Pharmacology (6th edition)*. Philadelphia: Elsevier.
- Ravindran, L., Kim, D., Letamendi, A., & Stein, M. (2009). A randomized controlled trial of atomoxetine in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* , 29, 561–4.
- Reul, J., & deKloet, E. (1986). Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J Steroid Biochem* , 24, 269–72.
- Reus, G., Stringari, R., Ribeiro, K., Cipriano, A., Panizzutti, B., & Stertz, L. (2011). Maternal deprivation induces depressive-like behaviour and alters neurotrophin levels in the rat brain. *Neurochem Res.* , 36, 460-6.
- Rick, C., & Lacey, M. (1994). Rat substantia nigra pars reticulata neurons are tonically inhibited via GABAA, but not GABAB, receptors in vitro. *Brain res* , 659, 133-7.
- Rickels, K., Etemad, B., Khalid-Khan, S., Lohoff, F., Rynn, M., & Gallop, R. (2010). Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Arch Gen Psychiatry* , 67, 1274–81 .
- Risch, N., & Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* , 273, 1516 –1517.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., & al., e. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5- HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. . *JAMA* , 301, 2462-71.
- Risch, S., Kalin, N., & Janowsky, D. (1981). Cholinergic challenges in affective illness: behavioral and neuroendocrine correlates. *J Clin Psychopharmacol* , 1, 186-192.

- Roceri, M., Cirulli, F., Pessina, C., & al., e. (2004). Postnatal repeated maternal deprivation produces agedependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. . *Biol Psychiatry* , 55, 708-14.
- Rolls, E. (1992). Neurophysiology and functions of the primate amygdala. Στο J. Aggleton, *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.
- Romanski, L., & LeDoux, J. (1992). Equipotentiality of thalamo-amygdala and thalamocortico- amygdala projections as auditory conditioned stimulus pathways. *J Neurosci* , 12, 4501-9.
- Romanski, L., & LeDoux, J. (1993). Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat. *Cereb Cortex* , 3, 515-32.
- Roozendaal, B., McEwen, B., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* , 10, 423-33.
- Rotermann, M. (2007). Marital breakdown and subsequent depression. *Health Rep* , 18, 33-44.
- Roy-Byrne, P. (2014). Treatment in nonresponsive patients with social anxiety: back to the future with benzodiazepines. *Am J Psychiatry* , 171, 1-4.
- Rudorfer, M., Henry, M., & Sackeim, H. (2003). Electroconvulsive therapy. Στο A. Tasman, J. Kay, & J. Lieberman, *Psychiatry, Second Edition*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Ruf, B., & Bhagwagar, Z. (2009). The 5-HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets* , 10, 1118-38.
- Ruhé, H., Huyser, J., Swinkels, J., & Schene, A. (2006). Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. . *J Clin Psychiatry* , 67, 1836-55.
- Rushworth, M., Behrens, T., Rudebeck, P., & Walton, M. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in Cognitive Sciences* , 11, 168-76.
- Rygula, R. A.-R. (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behavioural brain research* , 162, 127-34.

- Rynn, M., Russell, J., & Erickson, J. (2008). Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* , 25, 182–9.
- Safarinejad, M. (2010). Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacology* , 25, 370-8.
- Salzman, C., & Fusi, S. (2010). Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* , 33, 173-202.
- Samuelson, K. (2011). Post-traumatic stress disorder and declarative memory functioning: a review. *Dialogues Clin Neurosci* , 13, 346-51.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., & Dulawa, S. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* , 301, 805–9.
- Sapolsky, R. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* , 57, 925-35.
- Sargent, P., Kjaer, K., & Bench, C. (2000). Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C] WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* , 57, 174–80.
- Schlidkraut, J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* , 122, 509-22.
- Schneider, K. (1920). Zeitschrift fur die Gesante. *Neurol Psychiatr* , 59, 281-6.
- Schultz, W. (2015). Neuronal reward and decision signals: from theories to data. . *Physiol Rev* , 95, 853-951.
- Schumacher, J., Jamra, R., Becker, T., & al., e. (2005). Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry* , 58, 307-14.
- Scoville, W., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Psychol* , 20, 11-21.

Sequeira, A., Morgan, L., Walsh, D., Cartagena, P., Choudary, P., Li, J., et al. (2012). Gene expression changes in the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and nucleus accumbens of mood disorders subjects that committed suicide. *PLoS ONE* , 7, e35367.

Serretti, A., Kato, M., de Ronchi, D., & al., e. (2007). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. . *Mol Psychiatry* , 12, 247-57.

Setnik, B., de Souza, F., d'Almeida, V., & Nobrega, J. (2004). Increased homocysteine levels associated with sex and stress in the learned helplessness model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* , 77, 155-61.

Shaw, A., Brealy, J., Richardson, H., Muthukumaraswamy, S., Edden, R., & John Evans, C. (2013). Marked reductions in visual evoked responses but not  $\gamma$ -aminobutyric acid concentrations or  $\gamma$ -band measures in remitted depression. *Biol Psychiatry* , 73, 691-8.

Shelton, R., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D., et al. (2011). Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry* , 16, 751–62.

Shulman, R., Rothman, D., Behar, K., & Hyder, F. (2004). Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci* , 27, 489–95.

Sidor, M. M. (2014). Timing matters: using optogenetics to chronically manipulate neural circuitry and rhythms. *Front Behav Neurosci* , 8, 41.

Siegle, G., Thompson, W., Carter, C., Steinhauer, S., & Thase, M. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological Psychiatry* , 61, 198-209.

Simon, G., Chisholm, D., Treglia, M., & Bushnell, D. (2002). Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *General Hospital Psychiatry* , 24, 328-35.

Small, S., Schobel, S., Buxton, R., Witter, M., & Barnes, C. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci* , 12, 585–601.

Smith, S., & Vale, W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. . *Dialogues Clin Neurosci* , 8, 383-95.

- Sobocki, P., Ekman, M., Agren, H., Runeson, B., & Jonsson, B. (2006). The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract.* , 60, 791-8.
- Spates, C., Pagoto, S., & Kalata, A. (2006). A Qualitative And Quantitative Review of Behavioral Activation Treatment of Major Depressive Disorder. *The Behavior Analyst Today* , 7, 508–18.
- Spencer, S., Falcon, E., Kumar, J., Krishnan, V., Mukherjee, S., Birnbaum, S., et al. (2013). Circadian genes Period 1 and Period 2 in the nucleus accumbens regulate anxiety-related behavior. *Eur J Neurosci* , 37, 242–50.
- Spiers, H., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., & O'Keefe, J. (2001). Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching. *Hippocampus* , 11, 715–25.
- Stefani, M., & Moghaddam, B. (2006). Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci* , 26, 8810-8.
- Steger, M., & Kashdan, T. (2009). Depression and Everyday Social Activity, Belonging, and Well-Being. *J Couns Psychol* , 56, 289-300.
- Stockmeier, C., Mahajan, G., Konick, L., Overholser, J., Jurjus, G., & Meltzer, H. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* , 56, 640–50.
- Stuber, G., Sparta, D., Stamatakis, A., van Leeuwen, W., Hardjoprajitno, J., & Cho, S. (2011). Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature* , 475, 377-80.
- Sullivan, G., Oquendo, M., & Milak, M. (2015). Positron emission tomography quantification of serotonin(1A) receptor binding in suicide attempters with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* , 72, 169–78.
- Sullivan, P., Neale, M., & Kendler, K. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and metaanalysis. *Am J Psychiatry.* , 157, 1552–62.



- Surtees, P., Wainwright, N., Willis-Owen, S., & al., e. (2007). No association between the BDNF Val66Met polymorphism and mood status in a non-clinical community sample of 7389 older adults. *J Psychiatr Res* , 404-941.
- Swanson, L. (1983). The hippocampus and the concept of the limbic system. Στο W. Seifert, *Neurobiology of the Hippocampus*. London: Academic.
- Swerdlow, N., & Koob, G. (1987). Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: toward a unified hypothesis of cortico-striatothalamic function. *Behav Brain Sci* , 10, 197–245.
- Taylor, M., Mannie, Z., Norbury, R., Near, J., & Cowen, P. (2011). Elevated cortical glutamate in young people at increased familial risk of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* , 14, 255–9.
- Teicher, M., Glod, C., & Cole, J. (1993). Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf* , 8, 186-212.
- Tizabi, Y., Rezvani, A., Russell, L., Tyler, K., & Overstreet, D. (2000). Depressive characteristics of FSL rats: involvement of central nicotinic receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* , 66, 73-7.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* , 53, 865–71.
- Tullberg, M., Fletcher, E., & DeCarli, C. (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* , 63, 246–53.
- Tye, K., & Deisseroth, K. (2012). Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nat Rev Neurosci* , 13, 251-66.
- Tye, K., Mirzabekov, J., Warden, M., Ferenczi, E., Tsai, H., Finkelstein, J., et al. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature* , 493, 537–41.
- Uher, R., & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry* , 15, 18-22.
- Uher, R., Farmer, A., Maier, W., & al., e. (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med.* , 38, 289-300.

- Underwood, E. (2013). Short-Circuiting Depression. *Science* , 342, 548-551.
- Vaswani, M., Linda, F., & Ramesh, S. (2003). Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* , 27, 85-102.
- Versiani, M., Cassano, G., & Perugi, G. (2002). Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* , 63, 31–7.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry* , 161, 1957-66.
- Volkman, J., J., H., Kopper, F., & Deuschl, G. (2002). Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* , 17, 181-7.
- Von Der Heide, R., Skipper, L., Klobusicky, E., & Olson, I. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* , 136, 1692-1707.
- Vreeburg, S., Hoogendijk, W., van Pelt, J., Derijk, R., Verhagen, J., van Dyck, R., et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* , 66, 617–26.
- Walther, D., & Bader, M. (2003). A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* , 66, 1673-80.
- Wanat, M., Hopf, F., Stuber, G., Phillips, P., & Bonci, A. (2008). Corticotropin-releasing factor increases mouse ventral tegmental area dopamine neuron firing through a protein kinase C-dependent enhancement of I<sub>h</sub>. *J Physiol* , 586, 2157–70.
- Weissman, M., Wickramaratne, P., Adams, P., & al., e. (1993). The relationship between panic disorder and major depression. A new family study. *Arch Gen Psychiatry* , 50, 767-780.
- Whalley, K. (2013). Synaptic plasticity: balancing firing rates in vivo. *Nat Rev Neurosci* , 14, 820–1.
- Wichers, M., & al., e. (2008). Reduced stress-sensitivity or increased reward experience? The psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* , 34, 923-31.

- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioral-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychology*, *52*, 90-110.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, *134*, 319-29.
- Willner, P., & Mitchell, P. (2002). The validity of animal models of predisposition to depression. *Behav Pharmacol*, *13*, 169-88.
- Wirz-Justice, A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, *21*, 11-5.
- Wise, R., & Hoffman, D. (1992). Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections. *Synapse*, *10*, 247-63.
- Wisor, J., Pasumarthi, R., Gerashchenko, D., Thompson, C., Pathak, S., Sancar, A., et al. (2008). Sleep deprivation effects on circadian clock gene expression in the cerebral cortex parallel electroencephalographic differences among mouse strains. *J Neurosci*, *28*, 7193-201.
- Wong, M., & Licino, J. (2004). From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov*, *3*, 136-51.
- World Health Organization. (n.d.). *World Health Organization*. Ανάκτηση από [www.euro.who.int/mentalhealth](http://www.euro.who.int/mentalhealth).
- Wu, W., Wang, G., Ball, S., Desai, D., & Ang, Q. (2011). Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chin Med J (Engl)*, *124*, 3260-8.
- Yan, H. C., Cao, X., Das, M., Zhu, X. H., Gao, T. M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*, *26* (4), 327-337. doi: 10.1007/s12264-010-0323-7.
- Yeomans, J., Koffman, O., & McFarlane, V. (1985). Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *329*, 19-26.
- You, Z., Tzschentke, T., Brodin, E., & Wise, R. (1998). Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystikinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *J. Neurosci.*, *18*, 6492-500.

- Zarate, C., Payne, J., Singh, J., Quiroz, J., Luckenbaugh, D., & Denicoff, K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, *56*, 54–60.
- Zhang, J., & Shapiro, M. (2012). Activity-dependent transcriptional regulation of M-Type (Kv7) K(?) channels by AKAP79/150- mediated NFAT actions. *Neuron*, *76*, 1133–46.
- Zhang, X., Gainetdinov, R., Beaulieu, J., & al., e. (2005). Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. . *Neuron*, *45*, 11-6.
- Zhu, X., Wang, X., & Xiao, J. (2011). Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain Res*, *1369*, 223–9.
- Zill, P., Baghai, T., Zwanzger, P., Schule, C., Eser, D., Rupprecht, R., και συν. (2004). SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. . *Mol Psychiatry*, *9*, 1030-6.