

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΩΝ
ΨΥΧΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Χλόη Μπαμπουλή

Επιβλέπων Καθηγητής

Γιώργος Παναγής

Ρέθυμνο Ιανουάριο 2015

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναγνώριση των δυσμενών επιπτώσεων των φαρμακευτικών αγωγών, έχει στρέψει την προσοχή προς εναλλακτικές μεθόδους αντιμετώπισης των ψυχικών διαταραχών, όπως είναι η ψυχοθεραπεία. Μέσα από μελέτες, κυρίως νευροαπεικόνισης, φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας συνοδεύεται από τροποποιήσεις σε νευροβιολογικό επίπεδο. Προς υποστήριξη αυτής της θέσης, παρουσιάζονται κάποια στοιχεία του νευροβιολογικού υποστρώματος αντιπροσωπευτικών διαταραχών και της ψυχοθεραπείας τους, ξεκινώντας από εκείνη με την μεγαλύτερη αποκριτικότητα στην ψυχοθεραπεία. Στην περίπτωση της ειδικής φοβίας, ιδιαίτερα μέσα από την έκθεση, επιτυγχάνεται ομαλοποίηση στο νευρωνικό δίκτυο, το οποίο αποτελεί τη βάση της. Τα συμπτώματα της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής μπορούν να βελτιωθούν μέσα από την έκθεση και πρόληψη απόκρισης. Η συγκεκριμένη μέθοδος, μέσα από την εξοικείωση, μειώνει το άγχος του ασθενή, το οποίο προηγουμένως μπορούσε να μειωθεί μόνο μέσα από την πραγματοποίηση καταναγκασμών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση της ψυχοθεραπείας πάνω στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της μείζονος κατάθλιψης. Κυρίως εμπλέκεται στην αύξηση του ρυθμιστικού ελέγχου προμετωπιαίων περιοχών πάνω σε συναισθηματικές μεταιχμιακές περιοχές. Επίσης αποτελεσματική είναι η ψυχοθεραπεία στην περίπτωση της διπολικής διαταραχής, ωστόσο δεν είναι γνωστοί οι μηχανισμοί δράσης της. Τέλος ως συμπληρωματική στη φαρμακοθεραπεία, μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα σχιζοφρένειας, ιδιαίτερα μέσα από την αποκατάσταση γνωστικών ελλειμμάτων, ομαλοποιώντας ανωμαλίες σε αντίστοιχες εγκεφαλικές περιοχές.

Λέξεις κλειδιά: Νευροβιολογία, Ψυχοθεραπεία, Αγχώδεις Διαταραχές, Διαταραχές της Διάθεσης, Σχιζοφρένεια

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο πλαίσιο των πρόσφατων εξελίξεων στο πεδίο της ψυχιατρικής, της έμφασης στα ανθρώπινα δικαιώματα, του αποστιγματισμού των ψυχικά νοσούντων και της συνειδητοποίησης ότι η ασυλοποίηση δεν αποτελεί ικανοποιητική λύση, δίνεται έμφαση στην ανάγκη αποκατάστασης των ασθενών στην κοινωνία αντί για τα ψυχιατρεία. Η επίτευξη αυτού του εγχειρήματος έχει διευκολυνθεί από αντίστοιχες εξελίξεις στο χώρο της φαρμακοβιομηχανίας. Αναγνωρίζεται, ότι είναι απαραίτητες οι κατάλληλες φαρμακευτικές αγωγές, για την ομαλή καθημερινή λειτουργικότητα πολλών ατόμων με ψυχιατρικές ασθένειες. Ωστόσο δεν θα πρέπει να αγνοούνται κάποιες πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις τους.

Εκτός από προβλήματα σχετικά με την τήρηση της αγωγής και το ζήτημα ότι συχνά οι φαρμακοθεραπείες δεν αντιμετωπίζουν όλα τα συμπτώματα, έχουν αναφερθεί αρκετές παρενέργειες στην υγεία των ασθενών. Κάποιες από αυτές συμπεριλαμβάνουν μεταβολικές παρενέργειες όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, το αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και ο διαβήτης (Reynolds, & Kirk 2010). Παράλληλα παρατηρείται σε κάποιους υπέρταση, αναπνευστικές δυσκολίες, οστεοπόρωση, προβλήματα στη στοματική υγεία (κυρίως εξαιτίας ξηροστομίας) και ελλείμματα στη σεξουαλική λειτουργικότητα. Επίσης έχουν συσχετιστεί με επιπλοκές στη γέννα, στον τοκετό και στο αίσιμα του νεογνού (De Hert et al. 2011). Τέλος δικαιολογημένα ή όχι, συχνά υπάρχει στον ασθενή ο φόβος ανοχής και ακόλουθης επιδείνωσης της κατάστασής του, ιδιαίτερα μετά τη διακοπή της αγωγής

Εκτός από βιολογικές επιπτώσεις, μπορεί κανείς να αναφέρει πιθανές ψυχολογικές επιπτώσεις. Ο στιγματισμός θεωρείται μεγαλύτερος στην περίπτωση λήψης φαρμακευτικής αγωγής, η έλλειψη αυτοπεποίθησης και οι Moore, Glenmullen και Furberg (2010) αναφέρουν την αύξηση επεισοδίων βίαιης συμπεριφοράς προς άλλους ως πιθανή παρενέργεια των φαρμάκων. Επίσης δεν είναι απίθανο έμμεσα να προωθούνται αντίστοιχες, μορφές αυτό-θεραπείας, μέσα από τη χρήση ουσιών, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και άλλα.

Όσο αυξάνονται τα δεδομένα σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις των φαρμακευτικών αγωγών, τόσο αυξάνεται η ανάγκη αντιμετώπισής τους. Στην περίπτωση των βιολογικών παρενεργειών, αναμένεται ότι θα βοηθήσουν οι βελτιώσεις στο χώρο της φαρμακοβιομηχανίας. Παράλληλα όμως, ίσως αξίζει να γίνει στροφή προς άλλες μεθόδους

θεραπείας, όπως είναι οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Η ψυχοθεραπεία φαίνεται ελκυστική εναλλακτική, ανεξάρτητα από την αποτελεσματικότητά της. Ίσως αυτό να οφείλεται στο ότι μέσα από την ψυχοθεραπεία, προωθείται η ενεργητική εμπλοκή του ατόμου, ο οποίος με προσωπικό κόπο καταφέρνει να αυξήσει τον έλεγχο που έχει πάνω σε σκέψεις, συναισθήματα και συμπεριφορές του. Με αυτόν τον τρόπο αισθάνεται υπεύθυνος και αυτόνομος όχι μόνο όσον αφορά την ασθένειά του αλλά και τη ζωή του. Συνεπώς η συγκεκριμένη μέθοδος, δεν σχετίζεται μόνο με αντιμετώπιση συμπτωμάτων αλλά με αναδιαμόρφωση του τρόπου ζωής, της αντίληψης του περιβάλλοντος, και των δυνατοτήτων του εαυτού.

Επομένως, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη, η βελτίωση και η διαμόρφωση αποτελεσματικών ψυχοθεραπευτικών μεθόδων, εγχείρημα το οποίο μπορεί να διευκολυνθεί από την καλύτερη κατανόηση του νευροβιολογικού υποστρώματος των ψυχικών διαταραχών. Ένα παράδειγμα του τρόπου με τον οποίον μπορεί να εξυπηρετήσει αυτή η γνώση, αποτελεί ο προσδιορισμός πρώιμων βιολογικών δεικτών και σημάτων των διαταραχών, για την προώθηση παρεμβάσεων πρόληψης. Επίσης θα υποβοηθούσε στην εξατομίκευση της θεραπείας, ενώ παράλληλα ο εντοπισμός δυσλειτουργικών εγκεφαλικών περιοχών θα μπορούσε να υποδείξει στον ψυχοθεραπευτή, αντίστοιχα νευροψυχολογικά ελλείμματα. Από την οπτική των ασθενών, με τη βοήθεια του ψυχοθεραπευτή, θα μπορούσαν να ενημερωθούν κατάλληλα για τη διαταραχή τους, ώστε, εκτός άλλων, να πραγματοποιηθεί απομυθοποίηση των συμπτωμάτων τους.

Επίσης απαραίτητη είναι η κατανόηση του τρόπου με τον οποίον η ψυχοθεραπεία επηρεάζει τις νευροβιολογικές ανωμαλίες. Αυτή η γνώση θα εξυπηρετήσει στην εύρεση των κατάλληλων μεθόδων ανάλογα με το άτομο, το στάδιο της ασθένειας, τα συμπτώματα και άλλα. Επίσης, μπορεί να προσδιορίσει τη δράση συγκεκριμένων πτυχών της ψυχοθεραπείας και του ψυχοθεραπευτή, που συντελούν σε καλύτερη αποτελεσματικότητα. Αν ο ασθενής κατανοήσει τον τρόπο δράσης της ψυχοθεραπείας, θα παίρνει πιο ενημερωμένες αποφάσεις για την θεραπεία του και θα έχει καλύτερη εικόνα των αδυναμιών και των δυνατοτήτων της ψυχοθεραπείας και του εαυτού του.

Δεν είναι εφικτή η κάλυψη όλων των πτυχών της νευροβιολογίας των διαταραχών και της ψυχοθεραπείας τους, στο πλαίσιο μιας πτυχιακής εργασίας. Επομένως θα γίνει παρουσίαση κάποιων στοιχείων του, συγκεκριμένων αντιπροσωπευτικών διαταραχών. Σκοπός είναι να δοθεί μια γενική εικόνα του ρόλου που μπορεί να έχει η ψυχοθεραπεία στην ομαλοποίηση εγκεφαλικών ανωμαλιών.

3. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στο πλαίσιο του διαχωρισμού σώματος και νου, φαίνεται ασύλληπτη η δυνατότητα της σκέψης να επηρεάσει βιολογικές λειτουργίες, επομένως και της ψυχοθεραπείας να επηρεάσει νευροχημικούς και ανατομικούς παράγοντες του εγκεφάλου. Ωστόσο, σε αυξανόμενο βαθμό αναδεικνύονται δεδομένα στη βιβλιογραφία, τα οποία υποσκελίζουν αυτό το διαχωρισμό, ενισχύοντας παράλληλα τις δυνατότητες της σκέψης και της ψυχοθεραπείας. Ίσως το πιο ξεκάθαρο παράδειγμα της επίδρασης που μπορεί να έχουν οι πεποιθήσεις σε νευροχημικές διεργασίες του εγκεφάλου, είναι εκείνο των πλασέμπο.

Η ισχύς των πλασέμπο επιβεβαιώνεται συχνά στη βιβλιογραφία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το παράδειγμα της νόσου Πάρκινσον, η οποία σχετίζεται με προοδευτική απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στο ραχιαίο ραβδωτό συντελώντας σε ένδεια κινήσεων. Όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς πλασέμπο, αυξήθηκε η απελευθέρωση ενδογενής ντοπαμίνης στο ραβδωτό τους (de la Fuente-Fernández et al., 2001). Συχνά υποδεικνύεται ότι η προσδοκία αμοιβής μπορεί να προκαλέσει ντοπαμινική απελευθέρωση στον επικλινή πυρήνα (Garris et al., 1999), όπως και στο θάλαμο, σε άτομα τα οποία πιστεύουν λανθασμένα ότι τους έχει χορηγηθεί καφεΐνη, (Kaasinen, Aalto, Nägren & Rinne, 2004). Αντίστοιχη επίδραση έχει και ο αντίστροφος σχεδιασμός, σύμφωνα με τον οποίο μειώθηκε εργαστηριακά η διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα όλων των συμμετεχόντων, ενώ επιδείνωση στην κινητική ταχύτητα εμφανίστηκε μόνο σε εκείνους, οι οποίοι είχαν ενημερωθεί (Pollo et al., 2002). Φαίνεται ότι, σε ποικιλία περιπτώσεων, οι πεποιθήσεις και οι προσδοκίες μπόρεσαν να τροποποιήσουν αποτελέσματα που βασίζονταν σε καθαρά νευροβιολογικούς παράγοντες (Beauregard, 2009).

Έχουν προταθεί κάποιες εξηγήσεις για την επίδραση πλασέμπο. Κάποιες από αυτές βασίζονται στην κλασική εξαρτημένη μάθηση, υποδεικνύοντας το ρόλο πτυχών του κλινικού περιβάλλοντος. Άλλες δίνουν έμφαση στις προσδοκίες, βάση νήξεων, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν έναυσμα σε εσωτερικές μεταβολές, συντελώντας σε συγκεκριμένες εμπειρίες. Ίσως η προσδοκία να προκαλεί την ενεργοποίηση των έσω-μεταιχμιακών και έσω-φλοιωδών οδών και επομένως απελευθέρωση ντοπαμίνης, (Benedetti & Amanzio, 2011). Ανεξάρτητα από την εξήγηση, φανερώνεται ότι η υποκειμενική αντίληψη και ερμηνεία του εξωτερικού περιβάλλοντος, οι πεποιθήσεις, οι σκέψεις, οι προσδοκίες και άλλα, ενός ατόμου μπορούν να

επιηρεάσουν νευροβιολογικούς παράγοντες, γεγονός που προσφέρει νέα προοπτική για τις δυνατότητες της ψυχοθεραπείας.

Σε ψυχοθεραπευτικό επίπεδο, φαίνεται ότι τα πλασέμπο μπορούν να επιηρεάσουν τη συναισθηματική αντίληψη (Beauregard, 2009). Στη σχετική ανασκόπηση γίνεται αναφορά στη μελέτη των Petrovic et al. (2005), στην οποία οι συμμετέχοντες έπρεπε να βαθμολογήσουν πόσο δυσάρεστες ήταν κάποιες ουδέτερες και αρνητικές εικόνες. Παρατηρήθηκε μείωση στην υποκειμενική βαθμολόγηση δυσάρεστου στα άτομα τα οποία πίστευαν λανθασμένα ότι είχαν λάβει αγχολυτικό. Παράλληλα μειώθηκε σημαντικά η δραστηριότητα στις εκτός ραβδωτού οπτικές περιοχές ενώ αυξήθηκε στο δεξιό πλάγιο κογχομετωπιαίο φλοιό, στο ραμφοειδές πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό.

Είναι αναμενόμενο ότι η κατανόηση του τρόπου με τον οποίον η ψυχοθεραπεία επιηρεάζει νευροχημικούς παράγοντες, θα οδηγήσει στην ανάδειξη κάποιων πτυχών της ψυχοθεραπευτικής επιτυχίας και αποτυχίας. Ωστόσο δεν είναι εύκολος ο προσδιορισμός των σχετικών αιτιωδών μεταβλητών, ιδιαίτερα εφόσον η συσχέτιση δεν φανερώνει αιτιότητα. Στη συσχέτιση, για παράδειγμα, ανάμεσα στη θεραπευτική συμμαχία και τη θεραπευτική αλλαγή, μπορεί μια αρχική βελτίωση συμπτωμάτων να οδηγεί σε σχηματισμό θετικής συμμαχίας με το θεραπευτή. Παράλληλα, όσον αφορά τη γνωστική θεραπεία, δεν είναι δεδομένο ότι οι μεταβολές σε γνωστικά σχήματα αποτελούν αιτία βελτίωσης. Μπορεί η τροποποίηση συμπτωμάτων να προηγείται ή πραγματοποιείται ταυτόχρονα με γνωστικές μεταβολές. Αυτό το ζήτημα ίσως να μπορεί να ξεπεραστεί μέσα από τη λεπτομερή ανάλυση και περιγραφή των μηχανισμών που βρίσκονται στο υπόστρωμα της αλλαγής, ή μέσα από το χειρισμό των μεταβλητών. Σίγουρα θα είναι χρήσιμη η εμπειρική προσέγγιση του νευροβιολογικού υποστρώματος παραγόντων όπως η μάθηση, η εξάλειψη, η μνήμη, η πεποίθηση, ο έλεγχος, η ανακούφιση από το στρες, η προσδοκία και τα λοιπά (Kazdin, 2009).

Υποστηρίζεται ότι τα ευρήματα μελετών νευροαπεικόνισης μπορούν να παρέχουν γνώση η οποία θα καθοδηγεί τις ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, προσδιορίζοντας τις περιοχές των οποίων η δυσλειτουργία συντελεί σε συγκεκριμένα συμπτώματα. Η πλαστικότητα του εγκεφάλου βασίζεται στη μάθηση και τη μνήμη και αναφέρεται στην, κρίσιμη για την προσαρμογή, δυνατότητα τροποποίησης, διέγερσης, παραγωγής ή ρύθμισης νευρωνικών δομών και λειτουργιών. Θεωρείται ότι μέσα από την ψυχοθεραπευτική εμπειρία μπορεί να επιτευχθεί τροποποίηση νευρωνικών εκφάνσεων. Ποικίλα νευροεπιστημονικά δεδομένα

υποστηρίζουν τη σημασία των υποκειμενικών εμπειριών ως καθοριστικούς μεταβλητές των νευρωνικών συνδέσεων, οι οποίες έμμεσα εκφράζονται σε καθημερινές συμπεριφοριστικές αποκρίσεις. Γενικά, ο τρόπος με τον οποίον αντιλαμβανόμαστε και ερμηνεύουμε τον κόσμο αντανακλάται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και καθώς τροποποιούμε εκείνο προσλαμβάνονται νέα νευρωνικά κυκλώματα (Peres & Nasello, 2008).

Πριν από την εστίαση σε συγκεκριμένους μηχανισμούς ψυχοθεραπείας καλό θα είναι να γίνει σύντομη αναφορά στα γνωστικά σχήματα και τα εγκεφαλικά κυκλώματα που επηρεάζουν τη συμπεριφορά και τα οποία σχετίζονται άμεσα με ψυχοθεραπευτικές διαδικασίες. Ο εγκέφαλος δημιουργεί σχήματα βάση των αισθητηριακών πληροφοριών με τρόπους που αυξάνουν την επιβίωση. Οι πιο μικροί και απλοί εγκέφαλοι αναπτύσσουν μη-εύκαμπτους δεσμούς ανάμεσα σε αίσθηση και δράση, συντηρώντας ενέργεια, καθιστώντας πιο ταχείες τις αποκρίσεις και περιορίζοντας το φάσμα αποκρίσεων. Οι πιο μεγάλοι και πολύπλοκοι εγκέφαλοι έχουν πιο ευέλικτες συνδέσεις ερεθίσματος-απόκρισης, ώστε ακόμα και μια συμπεριφορά συνήθειας να περιλαμβάνει το σχηματισμό εσωτερικών σχημάτων για την οργάνωση εξωτερικών ερεθισμάτων, τον προσδιορισμό του νοήματός τους, και την απόκριση σε αυτά. Σε αυτήν τη δυνατότητα υπέρβασης της άμεσης καθοδηγούμενης από αμοιβή συμπεριφοράς έχει κεντρικό ρόλο ο προμετωπιαίος φλοιός, μέσα από τον οποίον προβάλλονται εσωτερικές και εξωτερικές συνθήκες, αναμνήσεις, κανόνες και προβεβλημένες συνέπειες. Βάση εμπειρικών δεδομένων αναδεικνύονται τρία κυκλώματα στον προμετωπιαίο φλοιό, τα οποία ρυθμίζουν την πολύπλοκη συμπεριφορά, εκείνο του φλοιού του προσαγωγίου, του κογχομετωπιαίου, και του ραχιαίου πλάγιου, ενώ κοινό τους λειτουργικό στοιχείο είναι η ρύθμιση του θαλάμου.

Το κύκλωμα του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου κυρίως ευθύνεται για την κινητοποίηση αποκρίσεων σε εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα. Ενοποιεί συναισθηματικές και γνωστικές πληροφορίες, ρυθμίζει την προσοχή για δράση και αναλαμβάνει την κινητική προετοιμασία και την επιτήρηση σύγκρουσης. Εκτελεί αυτές τις λειτουργίες προκαλώντας κατάλληλες σωματικές καταστάσεις, με τη βοήθεια του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, ο οποίος του παρέχει γνωστικά δεδομένα και στον οποίον μεταβιβάζει συναισθηματικές πληροφορίες για γνωστική επεξεργασία. Βλάβη στην έλικα του προσαγωγίου μπορεί να οδηγήσει σε κατάσταση απάθειας. Το κύκλωμα του φλοιού του προσαγωγίου-επικλινή πυρήνα ενισχύει σήματα του εφικτού της αμοιβής κινητοποιώντας την επιδίωξη απολαύσεων και για αυτό θυμίζει το 'Αυτό' του Φρόντ. Έχει κόμβους στο

θάλαμο, στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, στον κερκοφόρο, στο κέλυφος, στον επικλινή πυρήνα, στο οσφρητικό φύμα και στην ωχρά σφαίρα.

Το κογχομετωπιαίο κύκλωμα από την άλλη, ρυθμίζει την επιδίωξη αμοιβής εστιάζοντας σε παράγοντες ρίσκου, πλαισίου και πιθανών συνεπειών. Με τη βοήθεια της αμυγδαλής αυτό το κύκλωμα διακρίνει τα σημαντικά από τα ουδέτερα ερεθίσματα, και ρυθμίζει ανάλογα το αυτόνομο. Βλάβες σε αυτό το κύκλωμα συντελούν σε μεταβολές της προσωπικότητας, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την υψηλή παρορμητικότητα, την ακατάλληλη κοινωνική συμπεριφορά, την εκρηκτική συμπεριφορά, αδιαφορία για κανόνες και συνέπειες, και την ανικανότητα χρήσης αποστροφικών συναισθημάτων για την αναστολή ριποκίνδυνης συμπεριφοράς. Φαίνεται ότι ο κογχομετωπιαίος φλοιός εξελίχθηκε για το σκοπό της αποφυγής βλάβης κατά την επιδίωξη αμοιβής αφού προωθεί την επιδίωξη αμοιβών χαμηλού ρίσκου και την αποφυγή αμοιβών υψηλού ρίσκου. Επομένως το κύκλωμα κογχομετωπιαίου-αμυγδαλής θεωρείται ότι αντιστοιχεί στο 'Υπερεγώ' του Φρόντ, έχοντας το ρόλο μετρίασης της επιδίωξης αμοιβής μέσα από σκέψεις πλαισίου και ρίσκου και μεταβίβασης εντερικών συναισθημάτων τιμωρίας ή ντροπής. Έχει κόμβους στο θάλαμο, στον κογχομετωπιαίο φλοιό, στον κερκοφόρο, στην ωχρά σφαίρα και στη φαιά ουσία.

Το τρίτο κύκλωμα είναι εκείνο του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και εμπλέκεται στη ρύθμιση εκτελεστικών λειτουργιών, όπως είναι η οργάνωση, η επίλυση προβλημάτων, η μνήμη εργασίας, η ανάκληση αναμνήσεων, ο αυτό-προσανατολισμός, η ικανότητα αντιμετώπισης καινούριων καταστάσεων, και η χρήση γλώσσας για την καθοδήγηση συμπεριφοράς. Επειδή αυτή η περιοχή είναι σημαντική για τον προχωρημένο συλλογισμό και για τη ρύθμιση της συμπεριφοράς μέσα από τη χρήση λέξεων, έχει σημαντικό ρόλο σε λεχτικές ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Επίσης έχει φανεί ότι πιθανώς σε συνδυασμό με την έλικα του προσαγωγίου, παίζει ρόλο στην καταστολή ανεπιθύμητων αναμνήσεων. Αυτό το κύκλωμα ταιριάζει με το 'Εγώ' του Φρόντ επειδή προωθεί εκτελεστικές λειτουργίες όπως είναι η ενοποίηση αντιληπτικών πληροφοριών, επίλυση προβλημάτων και λήψη αποφάσεων. Έχει κόμβους στο θάλαμο, στον κερκοφόρο, στην ωχρά σφαίρα και στη φαιά ουσία.

Υποστηρίζεται ότι η ψυχοθεραπεία βασίζεται στο συνδυασμό αυτών των τριών κυκλωμάτων. Χρειάζεται πρόσληψη του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου κυκλώματος για να μπορέσει ο ψυχοθεραπευτής να χρησιμοποιήσει λέξεις ως εργαλεία για τη διαμόρφωση συμπεριφοράς. Το κύκλωμα της έλικας του προσαγωγίου χρησιμοποιείται για τη διαμόρφωση κινητοποιητικών και συναισθηματικών καταστάσεων κατάλληλων προς το πλαίσιο.

Αντίστοιχα είναι απαραίτητο το κύκλωμα κορχομετωπιαίου-αμυγδαλής για τη ρύθμιση του αυτόνομου και άλλων υπό-φλοιώδη περιοχών ώστε να ανταποκρίνονται στις αναπαραστάσεις αντίξοων συνεπειών (Viamontes & Beitman, 2009).

Έχοντας υπόψη αυτή τη γενική εικόνα, ένα καλό σημείο εκκίνησης για την κατανόηση πιο συγκεκριμένων πτυχών της νευροβιολογικής επίδρασης της ψυχοθεραπείας, είναι η εξέταση του υποστρώματος βασικών εννοιών της, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη θεμελίωση συμμαχίας, την αυτό-επίγνωση, την αναζήτηση σχήματος, την αλλαγή, τον τερματισμό, τη μεταβίβαση, την αντί-μεταβίβαση και την αντίσταση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσα από τη νευροβιολογική ανάλυση σταδίων μιας τυπικής θεραπευτικής διαδικασίας. Ένα παράδειγμα θα ξεκινούσε από την πρώτη συνάντηση του ασθενή, στην οποία θα έχει άγχος και αβεβαιότητα για τη δυνατότητα του θεραπευτή να καταλάβει τη δυσάρεστη νοητική κατάσταση του. Αυτό μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση του αυτόνομου, μέσα από τη συνδυαστική δράση του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, ο οποίος παρέχει τα γνωστικά περιεχόμενα, και της έλικας του προσαγωγίου, η οποία ενεργοποιεί το αυτόνομο βάση αυτών των γνωστικών περιεχομένων.

Αφού θεμελιωθεί θεραπευτική συμμαχία και μειωθεί αυτή η ένταση, ο ασθενής θα συνδυάσει το θεραπευτή με τη μείωση συμπτωμάτων και με θετικά συναισθήματα, ενεργοποιώντας το κύκλωμα αμοιβής. Ο ασφαλής δεσμός έχει συσχετιστεί με μείωση της ενεργοποίησης αμυγδαλής και των πυροδοτήσεων κορχομετωπιαίου φλοιού (πιθανόν μείωση αναστολών) και αύξηση στη δραστηριότητα του επικλινή πυρήνα. Σε αυτή τη συνθήκη ασφαλούς δεσμού, κυκλώματα που συσχετίζονται με αρνητικά συναισθήματα, κοινωνική κρίση, και νοητικοποίηση μπορούν να ενεργοποιηθούν λεχτικά, με ελεγχόμενο τρόπο, ώστε να μπορεί να γίνει ανάλυση των αιτιών τους, ίσως απελευθερώνοντας τον ασθενή από παρελθοντικούς περιορισμούς, ώστε να του δοθεί η δυνατότητα εξέτασης νέων διαπροσωπικών εννοιών. Σε αυτή τη διαδικασία, θεωρείται ότι εμπλέκονται οι καθρεπτικοί νευρώνες, ώστε η υποκειμενική εμπειρία αβάσταχτου συναισθήματος και η θεραπευτική της μεταμόρφωση στο καθρεπτισμένο περιβάλλον της ηρεμίας του θεραπευτή, να παρέχουν στον ασθενή πρόσβαση σε νέο σύνολο κυκλωμάτων για τη συναισθηματική ανοχή και διαχείριση (Viamontes & Beitman, 2009)

Σε αυτό το πλαίσιο, η ψυχαναλυτική διαδικασία ελεύθερου συνειρμού, μπορεί να θεωρηθεί μέθοδος, μέσα από την οποία ο ψυχοθεραπευτής αποκτά πρόσβαση στο δίκτυο της διασυνδεδεμένης μνήμης, για να προωθήσει τη τροποποίηση προβληματικών συναπτικών

συνδέσεων και τη δημιουργία νέων. Πιο συγκεκριμένα, μια νευρωτική διαταραχή μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας της αλληλεπίδρασης παιδιού και περιβάλλοντος, συντελώντας στη δημιουργία δυσλειτουργικών συνάψεων, σε ελλείμματα γονιδιακής ενεργοποίησης, σε ανώμαλη δραστηριότητα διαύλων ασβεστίου, και στην έλλειψη απαραίτητων ενζύμων. Αυτού του είδους οι βιολογικές τροποποιήσεις θεωρείται ότι αποτελούν τη βάση δυσπροσαρμοστικών σχημάτων σκέψης, συναισθημάτων και αλληλεπιδράσεων. Σκοπός του ψυχοθεραπευτή επομένως είναι η αποκατάσταση αυτών των ελλειμμάτων, παρέχοντας περιβάλλον κατάλληλο για τη διαμόρφωση και αλληλεπίδραση νέων νευρώνων. Επομένως αναδεικνύεται ότι κάποιοι από τους μηχανισμούς μέσα από τους οποίους η ψυχοθεραπεία μπορεί να μεταβάλει ανατομικά και λειτουργικά τον εγκέφαλο, συμπεριλαμβάνουν την επεξεργασία των πληροφοριών που έχουν συλλεχθεί μέσα από εμπειρίες, την αλλαγή της διεργασίας παγίωσης αναμνήσεων οδηγώντας σε επίμονη συναπτική τροποποίηση, την αναδιαμόρφωση φλοιωδών σχηματισμών, και τη δημιουργία νέων εσωτερικών αναπαραστάσεων του εαυτού (Bueno, Nora & Vansan, 2007).

Ενδιαφέρον για τη νευροβιολογία των απωθημένων αναμνήσεων παρουσιάζει η συζήτηση των Roffman et al. (2005) για την απώθηση ή ασυνείδητη *λήθη* απειλητικών ιδεών ή εμπειριών. Αναφέρουν μια μελέτη (Anderson et al., 2004), στην οποία ζητήθηκε από υγιή άτομα να θυμηθούν ή να ξεχάσουν λέξεις στόχους. Όταν στη συνέχεια, τα άτομα προσπαθούσαν να θυμηθούν τις απωθημένες λέξεις, δυσκολεύονταν περισσότερο και παρατηρήθηκε αύξηση της ενεργοποίησης του προμετωπιαίου φλοιού και μείωση της ενεργοποίησης στον ιππόκαμπο. Σημειώνουν οι ίδιοι ότι αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με εκείνα της μελέτης των Bunge et al. (2001), στην οποία βρέθηκε επίσης ότι η πρόσθια έλικα του προσαγωγίου κατευθύνει την προσοχή μακριά από ανεπιθύμητες αναμνήσεις.

Στρέφοντας προς συγκεκριμένες μορφές ψυχοθεραπείας οι Frewen, Dozois, & Lanius (2008) αναφέρονται στους ευρείς θεραπευτικούς σκοπούς της γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας και της διαπροσωπικής θεραπείας. Έμφαση δίνεται στον τρόπο με τον οποίον οι ασθενείς αντιμετωπίζουν στρεσογόνα γεγονότα της ζωής. Τα νευροβιολογικά δεδομένα που σχετίζονται με αυτόν το στόχο εμπλέκουν υψηλής τάξης εκτελεστικές λειτουργικές διαδικασίες όπως είναι η μνήμη εργασίας και η γνωστική ευελιξία, υποδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού. Ο δεύτερος στόχος αποτελεί τις προβληματικές διαπροσωπικές σχέσεις και σχετίζεται με την αλλαγή του τρόπου με τον οποίο σκέφτονται οι ασθενείς για τους εαυτούς τους (αυτό-αναπαράσταση) και τις σχέσεις τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι στην επεξεργασία πληροφοριών που σχετίζονται με τον εαυτό,

εμπλέκονται συλλογικά περιοχές που συμπεριλαμβάνουν τον κοιλιακό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, το ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, κοιλιακές και ραχιαίες υποπεριοχές του έσω προμετωπιαίου φλοιού, τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, και το προσφηνοειδές λοβίο. Ο τρίτος στόχος συμπεριλαμβάνει την προσπάθεια να βοηθηθούν οι ασθενείς να ρυθμίσουν οδυνηρές συναισθηματικές καταστάσεις. Αυτές οι παρεμβάσεις μπορεί να επηρεάσουν εγκεφαλικές λειτουργίες που σχετίζονται με τη συναισθηματική επεξεργασία, όπως είναι η νήσος, η αμυγδαλή, ο κοιλιακός και ραχιαίος πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, το ραχιαίο και κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και το κοιλιακό και ραχιαίο έσω προμετωπιαίο φλοιό.

Οι ίδιοι υποστηρίζουν ότι διαφορετικές προσεγγίσεις ψυχοθεραπείας μπορεί να εμπλέκουν διαφορετικά νευρωνικά κυκλώματα. Για παράδειγμα, σε μια ψυχοδυναμική θεραπεία μπορεί να αναζητηθούν αναμνήσεις με εστιασμένο τρόπο, ενεργοποιώντας λεχτικές περιοχές όπως την περιοχή Broca και την αριστερή μετωπιαία καλύπτρα. Από την άλλη αναφέρουν μια μελέτη στην οποία φαίνεται ότι ο ελεύθερος συνειρμός του ασθενή, ενεργοποιεί το συνειρμικό φλοιό σε μετωπιαίες, βρεγματικές και κροταφικές περιοχές (Andreasen et al., 1995). Η γνωστική προσέγγιση μπορεί να εμπλέκει το ραχιαίο προμετωπιαίο κύκλωμα μέσα από τεχνικές επανεκτίμησης, ενώ η συμπεριφοριστική, η οποία σχετίζεται με την απόσβεση μπορεί να ενισχύει τη δραστηριότητα του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού ή να εξασθενίζει την αμυγδαλή.

Κεντρικό ρόλο σε οποιαδήποτε ψυχοθεραπευτική διαδικασία αποτελεί η συναισθηματική αυτό-ρύθμιση. Όπως αναφέρει ο Beauregard (2007), πρόκειται για την ικανότητα ατόμων μέσα από γνωστικές διεργασίες να επηρεάσουν το μέγεθος, την ένταση, τη στιγμή εκδήλωσης, τη διάρκεια και την έναρξη των συναισθημάτων τους. Επιχειρείται η συναισθηματική αυτό-ρύθμιση μέσα από ποικίλες μεθόδους, όπως είναι γνωστικές στρατηγικές, οι οποίες είναι λιγότερο ή περισσότερο συνειδητές, κοπιαστικές και ελεγχόμενες, για παράδειγμα η εκλογίκευση, η επανεκτίμηση και η καταστολή. Τα πέντε σημεία της διαδικασίας παραγωγής συναισθήματος στα οποία θεωρείται ότι μπορεί να ρυθμιστεί το συναίσθημα είναι: 1) επιλογή της κατάστασης, 2) τροποποίηση της κατάστασης, 3) ανάπτυξη της προσοχής, 4) τροποποίηση των γνωστικών σχημάτων και 5) διαμόρφωση των εμπειρικών, συμπεριφοριστικών, ή φυσιολογικών αποκρίσεων. Θεωρείται ότι οι πρώτες τέσσερις γνωστικές διεργασίες είναι εστιασμένες στο προηγούμενο ενώ η πέμπτη είναι εστιασμένη στην απόκριση.

Ο ίδιος δίνει έμφαση σε τρεις μελέτες, οι οποίες σχετίζονται με τη ρύθμιση συναισθήματος. Η πρώτη (Lévesque et al., 2003), εξετάζει τις νευρωνικές συνδέσεις της συνειδητής και σκόπιμης ρύθμισης της λύπης. Πραγματοποιήθηκε σάρωση 20 υγιών γυναικών κατά τη διάρκεια μιας λυπητερής συνθήκης και μιας συνθήκης καταστολής. Καθώς οι γυναίκες προσπαθούσαν να καταστείλουν τη λύπη τους, αυξήθηκε η δραστηριότητα στο δεξιό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, περιοχή η οποία εμπλέκεται στη σκόπιμη δράση βάση πληροφοριών. Επίσης αυξήθηκε στο δεξιό κογχομετωπιαίο φλοιό, ο οποίος βρίσκεται στο σημείο ένωσης του προμετωπιαίου συνειρμικού φλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος, επομένως θεωρείται ότι εμπλέκεται στην ενοποίηση εντερικών-αυτονομικών διεργασιών με γνωστικές και συμπεριφοριστικές διεργασίες. Ο κογχομετωπιαίος φλοιός στέλνει εκτενείς συνδέσεις στον υποθάλαμο, πράγμα που ενισχύει τη θέση ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση των εντερικών αποκρίσεων σε ερεθίσματα και γεγονότα.

Η δεύτερη μελέτη (Schaefer et al. 2002), αναφέρεται στο υπόστρωμα της αυτό-ρύθμισης της απόκρισης σε αρνητικές εικόνες. Παρουσιάστηκαν σε επτά υγιείς γυναίκες συναισθηματικά ουδέτερες και αρνητικές εικόνες. Ζητήθηκε από αυτές είτε να διατηρήσουν σε όλη τη διάρκεια της παρουσίασης, την αρχική συναισθηματική απόκριση, είτε να παρακολουθήσουν παθητικά τις εικόνες χωρίς να ρυθμίσουν το συναίσθημα. Φάνηκε ότι η πρόκληση αρνητικών συναισθημάτων στις γυναίκες συσχετίστηκε με ενεργοποίηση της αμυγδαλής, με τη μεγαλύτερη ενεργοποίηση να εμφανίζεται κατά τη συνθήκη διατήρησης. Επομένως οι συνειδητές γνωστικές διεργασίες, οι οποίες τροποποίησαν τις συναισθηματικές αποκρίσεις, εμπλέκουν αλλαγή στο βαθμό ενεργοποίησης της αμυγδαλής, υποδεικνύοντας ότι η δραστηριότητα αμυγδαλής μπορεί να ρυθμιστεί συνειδητά και σκόπιμα.

Στην τρίτη μελέτη (Oschner et al., 2002) η επανεκτίμηση αρνητικών εικόνων, μείωσε το αρνητικό συναίσθημα. Νευρωνικά, η επανεκτίμηση συσχετίστηκε με ενεργοποίηση των ραχιαίων και κοιλιακών περιοχών του αριστερού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού όπως και του ραχιαίου έσω προμετωπιαίου φλοιού, περιοχές οι οποίες σχετίζονται με την εργαζόμενη μνήμη και με δοκιμασίες που απαιτούν την αντίσταση σε περισπασμούς και τη διατήρηση πληροφοριών στην αντίληψη. Επίσης συσχετίστηκε με μείωση της ενεργοποίησης της αμυγδαλής και έσω κογχομετωπιαίου φλοιού. Για τους ερευνητές αυτής της μελέτης, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι κατά την επανεκτίμηση, ο πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός μέσα από τον κογχομετωπιαίο φλοιό μπορεί να επηρεάζει τις συναισθηματικές αποκρίσεις της αμυγδαλής. Συνεπώς η επανεκτίμηση μπορεί να επηρεάσει νευροβιολογικές διεργασίες που

εμπλέκονται στην αξιολόγηση της συναισθηματικής σημασίας ενός ερεθίσματος ανάλογα με το πλαίσιο.

Αποτελεί γενική παραδοχή ότι η επίδραση της γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας πάνω στον εγκέφαλο κυρίως παίρνει τη μορφή ρύθμισης των υπερδραστικών μεταχιακικών δομών, μέσα από την ενεργοποίηση προμετωπιαίων δομών (Karlsson , 2011). Ωστόσο οι Taylor & Liberzon, (2007) υποστηρίζουν ότι η συναισθηματική ρύθμιση, στην ψυχοπαθολογία, πρόκειται για πιο πολύπλοκη αλληλεπίδραση από τον έλεγχο κοιλιακών περιοχών από ραχιαίες. Μια ένδειξη για αυτό φαίνεται από την ποικιλομορφία των μεθόδων μέσα από τις οποίες επιτυγχάνεται θεραπευτική αλλαγή. Δεν είναι απαραίτητο να εμπλέκουν και να τροποποιούν με γνωστικό τρόπο τα συναισθηματικά σχήματα. Για παράδειγμα υπάρχουν συμπεριφοριστικές τεχνικές, οι οποίες αποδεικνύονται εξίσου αποτελεσματικές. Η απλή έκθεση, όπως στην ειδική φοβία ή την ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή, μπορεί να οδηγήσει στο να χάσουν την ισχύ τους τα προβληματικά συναισθήματα. Αυτού του είδους συμπεριφοριστικές τεχνικές μέσα από τη σκόπιμη τροποποίηση της συμπεριφοράς, επιφέρουν αλλαγές και σε συναισθηματικά σχήματα και γνωστικές διεργασίες.

Συμπερασματικά η υπόθεση ότι η ψυχοθεραπεία μπορεί να επιδράσει σε νευροβιολογικούς παράγοντες, ενισχύεται σε αυξανόμενο βαθμό από εμπειρικά δεδομένα. Οι μελέτες πλασέμπο επιδεικνύουν τη νευροχημική επίδραση που μπορούν να έχουν οι πεποιθήσεις και οι προσδοκίες. Θα περάσει αρκετός καιρός μέχρι να προσδιοριστούν ικανοποιητικά οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους επιτυγχάνονται αυτού του είδους μεταβολές μέσα από την ψυχοθεραπεία, ωστόσο αναμένεται ότι θα έχει σημαντικό ρόλο η νευρωνική πλαστικότητα όπως η παραγωγή, η ρύθμιση και διαμόρφωση νέων νευρώνων και νευρωνικών σχηματισμών. Σε σχέση με συγκεκριμένες έννοιες ψυχοθεραπευτικών διαδικασιών, ιδιαίτερα σημαντικός φαίνεται να είναι ο σχηματισμός ασφαλούς θεραπευτικού δεσμού, για να μπορέσει το άτομο σε κλίμα ήρεμο και υποστηρικτικό να εντοπίσει, να αποκαλύψει και να τροποποιήσει δυσπροσαρμοστικά σχήματα σκέψης και συναισθημάτων. Παρά την ποικιλομορφία των ψυχοθεραπευτικών μορφών, στόχων και αντίστοιχων εγκεφαλικών περιοχών, η συναισθηματική αυτό-ρύθμιση φαίνεται να αποτελεί κοινός παρανομαστής. Στο πλαίσιο αυτών των προκαταρκτικών παρατηρήσεων σχετικά με τη βάση της ψυχοθεραπείας, θα παρουσιαστεί το νευροβιολογικό υπόστρωμα κάποιων διαταραχών και της ψυχοθεραπείας τους, ξεκινώντας από εκείνη με την μεγαλύτερη αποκριτικότητα στην ψυχοθεραπεία.

4. ΑΓΧΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Σύμφωνα με το DSM 5, οι αγχώδεις διαταραχές είναι εκείνες οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπερβολικό φόβο, άγχος και σχετικές συμπεριφοριστικές αντιδράσεις. Διαφέρουν μεταξύ τους ανάλογα με το είδος αντικειμένων ή καταστάσεων που προκαλούν αυτές τις αποκρίσεις. Αυτό που τις καθιστά διαταραχές είναι η υπερβολή σε ένταση ή διάρκεια. Ο Etkin (2010), θεωρεί ότι βασίζονται σε ένα κύκλωμα μεταιχμιακού συστήματος- έσω προμετωπιαίου φλοιού, το οποίο σχετίζεται με την επεξεργασία αρνητικού συναισθήματος. Θα γίνει σύντομη αναφορά σε αυτό το κύκλωμα το οποίο θα αποτελέσει πλαίσιο για την εξέταση του νευροβιολογικού υποστρώματος της ειδικής φοβίας και της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής.

Αναφέρει ο ίδιος τρεις λειτουργικές ομάδες. Η κεντρική μεταιχμιακή ομάδα ευθύνεται για την καταγραφή των συναισθηματικών ερεθισμάτων και για την έναρξη συντονισμένων φυσιολογικών και συμπεριφοριστικών αποκρίσεων και συμπεριλαμβάνει την αμυγδαλή, τη νήσο, τον υποθάλαμο και την περί-υδραγωγός φαιά. Η δεύτερη ομάδα εμπλέκεται σε πιο εκτενής αξιολόγηση του συναισθήματος και πιθανώς στην πρόσβασή του στη συνειδητή επίγνωση, και εμπλέκει το ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Η τρίτη ομάδα, εμπλέκεται στην κατάλληλη ρύθμιση του συναισθήματος ανάλογα με το πλαίσιο και τη βασική μεταιχμιακή επεξεργασία και περιλαμβάνει το ραμφοειδή και υπογενή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, και τον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό. Αντλεί μια άλλη συμπληρωματική ομάδα από τη μελέτη των Kober et al. (2008) τη γνωστική-κινητική. Φαίνεται ότι εμπλέκει διεργασίες προσοχής ή εκτελεστικές διεργασίες που εμπλέκονται στο συναίσθημα αλλά δεν είναι ειδικευμένες σε αυτό. Αποτελείται από τον οπίσθιο έσω προμετωπιαίο φλοιό (συμπληρωματική προκινητική περιοχή) και δομές του πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού. Η παρουσίαση με τρόπο κατανοητό, του νευροβιολογικού υποστρώματος συγκεκριμένων αγχωδών διαταραχών αποτελεί δύσκολο και πολύπλοκο εγχείρημα. Ίσως διευκολυνθεί λίγο η εξέτασή του σε αυτό το γενικό πλαίσιο του ρόλου αυτών των λειτουργικών ομάδων.

4.1. Η ειδική φοβία

Οι ειδικές φοβίες συντελούν σε φοβικές αντιδράσεις ως απόκριση σε συγκεκριμένο ερέθισμα ή κατάσταση όπως είναι τα μικρά ζώα, τα ύψη, το νερό, οι κλειστοί χώροι και άλλα.

Η δημοφιλέστερη, ίσως, εξήγηση για την εμφάνιση της ειδικής φοβίας, βασίζεται στην υπόθεση εξαρτημένης μάθησης, σύμφωνα με την οποία κάποιο επίφοβο παρελθοντικό γεγονός, ή κάποιος ουδέτερος παράγοντας που συνδέθηκε με επίφοβο, συντελεί στην εμφάνιση της διαταραχής. Ωστόσο, συχνά παρατηρούνται περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι δεν έχουν κάποια τέτοια παρελθοντική εμπειρία. Επίσης δεν καταλήγουν όλα τα άτομα, με όμοιες εμπειρίες, να εμφανίζουν ειδική φοβία. Επομένως οι Mineka & Zinbarg (2006) στρέφονται προς το ρόλο της αντιπροσωπευτικής εξαρτημένης μάθησης, μέσα από την παρατήρηση των αντιδράσεων άλλων και της απλής νοητικής επανάληψης των σχέσεων εξαρτημένου-ανεξάρτητου ερεθίσματος. Αναφέρουν η εμφάνιση της διαταραχής εξαρτάται και από άλλους μεταβλητές για παράδειγμα από το αν το άτομο πιστεύει ότι μπορεί να αντιμετωπίσει το αποτρεπτικό γεγονός ή όχι.

Παρά το ρόλο που μπορεί να έχουν σχετικές εμπειρίες, η βιβλιογραφία φαίνεται να υποστηρίζει ότι οι ειδικές φοβίες βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε κληρονομημένες πτυχές ιδιοσυγκρασίας. Αν η συγκεκριμένη φοβία δεν είναι μαθημένη αλλά υπάρχει, έστω ως προδιάθεση, κληρονομικά συνεπάγεται η πιθανότητα να πρόκειται για προϊόν εξέλιξης. Πράγματι φαίνεται ότι στους ανθρώπους έχει εξελιχθεί ένα νευρωνικό δίκτυο ειδικά σχεδιασμένο για την αξιολόγηση απειλών από μικρά ζώα και άλλα. Αυτό το δίκτυο μπορεί να αναπαριστά το νευρωνικό υπόστρωμα των ειδικών φοβιών, (Rauch, Shin & Wright, 2003).

4.1.1 Η νευροβιολογία της ειδικής φοβίας

Καλό σημείο εκκίνησης, για την εξέταση του νευροβιολογικού υποστρώματος της ειδικής φοβίας, αποτελεί ο προσδιορισμός ανατομικών διαφορών ανάμεσα σε άτομα με τη φοβία και σε άτομα ομάδας ελέγχου. Αυξημένο πάχος φλοιού έχει εντοπιστεί στον παράμεταιχμιακό φλοιό, στον φλοιό της νήσου η οποία εμπλέκεται στη σπλαχνική αίσθηση και αντίληψη αποστροφής, στον προγενή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, ο οποίος σχετίζεται με την επεξεργασία συναισθηματικών πληροφοριών και την καταστολή της προσοχής ή της απόκρισης σε αυτές και στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, ο οποίος εμπλέκεται στο συναίσθημα και στην αξιολόγηση, ιεράρχηση και ανάμνηση οπτικών ερεθισμάτων. Επίσης έχει παρατηρηθεί αυξημένος αισθητηριακός φλοιός, στον ινιακό και στον αριστερό ινιακό-κροταφικό φλοιό, εντός του κοιλιακού οπτικού ρεύματος, ο οποίος εμπλέκεται στον

εντοπισμό οπτικών ερεθισμάτων βάση των φυσικών χαρακτηριστικών τους. Η ανατομική ανωμαλία σε αυτές τις περιοχές είναι σε συμφωνία με τα κλινικά χαρακτηριστικά της ειδικής φοβίας ζώων, όπως είναι η έντονη ευαισθησία σε συγκεκριμένα ερεθίσματα, η υπερβολική απόδοση απειλητικής αξίας σε αυτά και η ανικανότητα καταστολής υπερβολικών αποκρίσεων άγχους που περιλαμβάνουν συναισθηματικά, σπλαχνικά, γνωστικά στοιχεία και στοιχεία του αυτόνομου και προσοχής (Rauch et al., 2004).

Η εμπλοκή της νήσου στην ειδική φοβία είναι αναμενόμενη, εκτός άλλων εξαιτίας της εμπλοκής της στην ικανότητα υγιών ατόμων να αντιλαμβάνονται τον καρδιακό χτύπο τους, (δείκτης εσωδεκτικής ευαισθησίας) η οποία σχετίζεται με την ευαισθησία στο άγχος (Wiens, Mezzacappa & Katkin, 2000). Σε σχετική μελέτη βρέθηκε ότι το μέγεθος του δεξιού πρόσθιου φλοιού της νήσου συσχετίζεται με την ευαισθησία στο άγχος σε άτομα με ειδική φοβία (Rosso et al., 2010). Επίσης έχει φανεί ότι η πρόσθια νήσος εμπλέκεται στη ρύθμιση συναισθηματικών και ομοιοστατικών καταστάσεων, ενώ η οπίσθια νήσος συσχετίζεται περισσότερο με οπτικές, κινητικές και σωματοαισθητηριακές λειτουργίες (Critchley et al., 2004).

Γενικά το αυξημένο πάχος φλοιού ή φαιάς ουσίας, θεωρείται ότι αναπαριστά αυξημένο αριθμό δομικών και λειτουργικών συνδέσεων. Υποστηρίζεται ότι η πρακτική εξάσκηση σε συγκεκριμένες γνωστικές και κινητικές δεξιότητες συσχετίζεται με αυξημένη φαιά ουσία του φλοιού στις αντίστοιχες εγκεφαλικές περιοχές. Ωστόσο η αιτιότητα δεν προσδιορίζεται πάντα με σιγουριά. Στην περίπτωση μας μια μεγαλύτερη πρόσθια νήσος μπορεί να οδηγεί κάποια άτομα στο να ανταποκρίνονται με περισσότερη ετοιμότητα σε σήματα άγχους ώστε να αναπτύσσουν υψηλή ευαισθησία στο άγχος. Ωστόσο μπορεί αντίστροφα να ισχύει ότι σε άτομα με πιο υψηλή ευαισθησία στο άγχος, μπορεί να ενεργοποιείται πιο συχνά η πρόσθια νήσος, συντελώντας σε αυξήσεις φαιάς ουσίας (Rosso et al., 2010).

Εκτός από ανατομικές διαφορές, έχουν συσχετιστεί επίσης κάποιες λειτουργικές ανωμαλίες με το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ειδικής φοβίας. Πρόκειται κυρίως για περιοχές οι οποίες εμπλέκονται στη συναισθηματική αντίληψη και πρώιμη ενίσχυση, όπως είναι η αμυγδαλή, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο θάλαμος και η νήσος. Επίσης ανώμαλη δραστηριότητα εντοπίζεται σε περιοχές συναισθηματικής ρύθμισης όπως είναι ο προμετωπιαίος και κογχομετωπιαίος φλοιός και οι οπτικοί φλοιοί (Del Casale et al., 2012). Ακόμα και κατά την προσμονή φοβογόνου ερεθίσματος (χωρίς δηλαδή έκθεση στο ερέθισμα) άτομα με ειδική φοβία εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα στον πρόσθιο φλοιό του

προσαγωγίου, στη νήσο, στο θάλαμο στον πυρήνα κοίτης της τελικής ταινίας και στις εξωραβδωτές οπτικές περιοχές του φλοιού (Straube, Mentzel & Miltner, 2007). Επίσης βρέθηκε εμπλοκή της νήσου, του κογχομετωπιαίου και της αμυγδαλής στην απόκριση ασθενών σε ερεθίσματα σχετικά με τη φοβία, αλλά όχι στην απόκριση τους σε άσχετα φοβογόνα ερεθίσματα (Dilger et al., (2003).

Σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, φάνηκε ότι γυναίκες με αραχνοφοβία έχουν ανεβασμένη ευαισθησία σε απειλητικά και αηδιαστικά ερεθίσματα, με μεγαλύτερη εμπλοκή της αμυγδαλής. Συγκεκριμένα βρέθηκε αυξημένη ενεργοποίηση του οπτικού συνειρμικού φλοιού, της αμυγδαλής και (ίσως εξαιτίας της εμπλοκής μνημονικών διεργασιών) του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου φαίνεται ότι δίνουν έμφαση στο γνωστικό μέρος της επεξεργασίας φοβογόνων ερεθισμάτων, εφόσον η ενεργοποίηση σε αυτά περιορίζονταν σε αισθητηριακές εγκεφαλικές περιοχές και στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, εμπλέκοντας λειτουργίες όπως προσοχή και εντοπισμό ερεθίσματος (Schienle, Schäfer, Walter, Stark, & Vaitl, 2005).

Είναι γνωστό ότι η ενεργοποίηση της αμυγδαλής σχετίζεται με αρνητικά συναισθηματικά ερεθίσματα, επομένως ο ρόλος της στην ειδική φοβία δεν αποτελεί έκπληξη. Ένδειξη της εμπλοκής της αποτελεί το ότι ο ερεθισμός της αμυγδαλής με τη χρήση μικρό-ηλεκτροδίων παράγει υποκειμενικές αναφορές φόβου και άγχους (Lanteaume et al., 2007). Η αμυγδαλή έχει σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία υλικού φόβου, αφού ρυθμίζει την απόκριση του αυτόνομου στην απειλή, ενοποιώντας πληροφορίες από αισθητηριακά δεδομένα, από το πλαίσιο, και από προηγούμενες εμπειρίες, μέσα από φλοιώδεις και υποφλοιώδεις εισροές. Υποστηρίζεται ότι η δραστηριότητα αμυγδαλής ρυθμίζεται από έσω προμετωπιαίες περιοχές, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τον κογχομετωπιαίο φλοιό, τον υπογενή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, όπως και τον ιππόκαμπο. Δίνεται έτσι η δυνατότητα στη συνειδητή αυτό-ρύθμιση και σε σχετικές πληροφορίες όπως είναι το πλαίσιο και μνημονικές αναπαραστάσεις, να επηρεάσουν την απόκριση στην απειλή (Mathew, Price & Charney, 2008).

Μέχρι και λέξεις οι οποίες σχετίζονται με το φοβογόνο ερέθισμα προκαλούν όμοιες διαφορές στην ενεργοποίηση. Σε μια μελέτη νευροαπεικόνισης 11 γυναικών με αραχνοφοβία και 11 υγιών γυναικών ομάδας ελέγχου, παρουσιάστηκαν λέξεις σχετικές με τη φοβία και άσχετες με τη φοβία. Στα άτομα χωρίς φοβία δεν φάνηκε σημαντική διαφοροποίηση στην εγκεφαλική δραστηριότητα ανάμεσα στις ομάδες λέξεων, ενώ στις γυναίκες με φοβία παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα σε κάποιες περιοχές. Η αυξημένη δραστηριότητα

στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, αν δεν οφείλονταν στη μνημονική επεξεργασία των πληροφοριών, μπορεί να οφείλονταν στη σύνδεσή του με τον επίσης υπερδραστήριο, οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, ο οποίος θεωρείται ότι εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση ανάμεσα στο συναίσθημα και τη μνήμη. Επίσης αυξημένη δραστηριότητα φάνηκε στην κάτω μετωπιαία έλικα, η οποία σχετίζεται με τη συναισθηματική ποιότητα ερεθισμάτων και στη νήσο, η οποία εμπλέκεται στην ενοποίηση της σημασίας αντιληπτών απειλητικών σημάτων με σωματικές καταστάσεις διέγερσης. Δεν φάνηκε διαφορά στην ενεργοποίηση αμυγδαλής, πράγμα που οι ίδιοι πιστεύουν ότι μπορεί να οφείλεται στην εξοικείωση ή στην προσμονή εξαιτίας του σχεδιασμού (Straube et al. 2004).

Οι Britton, Gold, Deckersbach & Rauch (2009), επίσης δεν βρήκαν αυξημένη ενεργοποίηση αμυγδαλής στα άτομα με ειδική φοβία ενώ φάνηκε αυξημένη στα άτομα ομάδας ελέγχου. Επειδή βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα στο δεξιό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, όπως και αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα αυτής της περιοχής με την αμυγδαλή, οι ίδιοι συμπεραίνουν ότι μπορεί το υψηλό σήμα απειλής των φοβικών λέξεων σε φοβικούς να μεταφέρθηκε στο ραμφοειδές πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, ενώ το μηδαμινό σήμα απειλής στα άτομα ομάδας ελέγχου παρέμεινε εντός αμυγδαλής. Επίσης, όπως ισχυρίζονται, μπορεί οι λέξεις να ενεργοποιούν την αμυγδαλή μέσα από ένα μηχανισμό από πάνω προς τα κάτω αντί για την από κάτω προς τα πάνω επεξεργασία εικόνων.

Η αμυγδαλή φαίνεται ότι ενεργοποιείται ακόμα και όταν η προσοχή δεν είναι εστιασμένη στο φοβογόνο ερέθισμα. Συγκεκριμένα σε μια μελέτη (Straube et al., 2006), συγκρίθηκαν δύο ομάδες στην πρώτη από τις οποίες η προσοχή ήταν εστιασμένη σε εικόνες που σχετίζονται με φοβογόνο ερέθισμα και στη δεύτερη ήταν εστιασμένη σε έργο απόσπασης της προσοχής. Το γεγονός ότι η αμυγδαλή ενεργοποιήθηκε και στις δύο συνθήκες, υποδεικνύει ότι εμπλέκεται στην άμεση και αυτόματη επεξεργασία της απειλής που σχετίζεται με τη φοβία. Αντίθετα η ενεργοποίηση του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, και της νήσου ήταν πιο έντονη στο έργο εστίασης στην εικόνα. Επομένως φαίνεται ότι, στην ειδική φοβία, η αμυγδαλή εμπλέκεται κυρίως στην πρόκληση της απόκρισης φόβου αντί για τη διατήρησή της. Υποστηρίζουν οι ίδιοι πως οι ταχείες αποκρίσεις αμυγδαλής μπορεί να επηρεάζουν τη συναισθηματική ρύθμιση της ενεργοποίησης οπτικών περιοχών οδηγώντας σε ενισχυμένη ικανότητα οπτικού εντοπισμού και ανάλυσης απειλής. Πράγμα που, στη συνέχεια, μπορεί να επηρεάζει τις λειτουργίες αξιολόγησης και τις συναισθηματικές αντιδράσεις, οι οποίες σχετίζονται με τη νήσο και έσω μετωπιαίες περιοχές. Αναφέρουν επίσης ότι επειδή προμετωπιαίες περιοχές και ιδιαίτερα ο έσω προμετωπιαίος

φλοιός και ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου ρυθμίζουν τη δραστηριότητα της αμυγδαλής, οι αποκρίσεις της θα καταστέλλονται σε συνθήκες διατηρημένης επεξεργασίας ερεθισμάτων, στις οποίες η συμπεριφορά φόβου θα εξαρτάται λιγότερο από αυτόματες, αισθητηριακά καθοδηγούμενες διεργασίες αμυγδαλής.

Είναι πιθανό ότι ο χρόνος έναρξης και κορύφωσης της ενεργοποίησης της αμυγδαλής στα αρχικά στάδια της επεξεργασίας ερεθίσματος είναι αυτό που διακρίνει τους φοβικούς από τους μη φοβικούς. Οι Larson et al. (2006) σημειώνουν ότι σε άτομα με ειδική φοβία η ενεργοποίηση της αμυγδαλής πραγματοποιείται πιο γρήγορα και έντονα, ενώ σε υγιή άτομα εμφανίζεται πιο ήπια, σταθερή δραστηριότητα η οποία διαρκεί κάποια δευτερόλεπτα. Αναφέρουν οι ίδιοι τη θεωρία του Le Doux (2000) σύμφωνα με την οποία η αμυγδαλή μπορεί να ενεργοποιείται μέσα από μια άμεση οδό θαλαμικών πυρήνων, οι οποίοι έχουν ελάχιστες εισροές από φλοιώδεις περιοχές. Σε αυτή τη περίπτωση η οδός θαλάμου-αμυγδαλής μπορεί να ειδικεύεται στην επεξεργασία ακατέργαστων φοβικών ερεθισμάτων.

Παρά τη δεδομένη εμπλοκή της αμυγδαλής στην ειδική φοβία, υπάρχει πιθανότητα ότι απλά να υπηρετεί ως διακριτής πρώτου σταδίου για κινητοποιητικά ερεθίσματα, ενώ η νήσος μάλλον είναι πιο εξειδικευμένη για τη συγκεκριμένη διαταραχή. Η υπόθεση ενισχύεται από το ότι αυξάνεται η ενεργοποίηση της αμυγδαλής και στην περίπτωση άσχετων με τη φοβία συναισθηματικών ερεθισμάτων. Επίσης στην αμυγδαλή βρίσκονται αρκετοί υπό-πυρήνες, όπως η βάσο-πλάγια αμυγδαλή η οποία υπηρετεί ως περιοχή εισροής και ο κεντρικός πυρήνας ο οποίος εμπλέκεται στην οργάνωση κινητοποίησης αμυντικής απόκρισης. Επομένως είναι δύσκολο να εξακριβωθεί αν η ενεργοποίησή της οφείλεται σε αύξηση της προσοχής ή σε κινητοποίηση αμυντικής απόκρισης. Ενώ η ενεργοποίηση της νήσου φάνηκε να είναι ειδικά συνδεδεμένη με την ενεργοποίηση απόκρισης άμυνας. Επίσης με δεδομένο το ρόλο της νήσου στην αναπαράσταση της εσωτερικής σωματικής κατάστασης και στην εσωδεκτικότητα, φαίνεται ότι εμπλέκεται στην ενοποίηση των σχετικών συναισθηματικών πληροφοριών με τις επιδράσεις που μπορεί να έχουν αυτά τα ερεθίσματα στη σωματική κατάσταση (Wendt, Lotze, Hosten, & Hamm, 2008).

Οι Paulus & Stein (2006) αναλύουν περισσότερο το ρόλο της νήσου στην ειδική φοβία, διαμορφώνοντας μια υπόθεση σχετικά με την εσωδεκτικότητα ως αιτία της επιρρέπειας προς το άγχος. Αναφέρουν αρχικά ότι η εσωδεκτικότητα είναι η αίσθηση της φυσιολογικής κατάστασης του σώματος και συμπεριλαμβάνει τη θερμοκρασία, τον πόνο, το ξύσιμο, την πείνα, τη δίψα, εντερικά αισθήματα και τα λοιπά. Το νευρωνικό της υπόστρωμα λειτουργεί

σαν ομοιοστατικό σύστημα που μεταφέρει προσαγωγούς νευρώνες και δημιουργεί την εσωτερική αναπαράσταση όλου του σώματος. Ο φλοιός της νήσου έχει διπλής κατεύθυνσης συνδέσεις με την αμυγδαλή και τον επικλινή πυρήνα όπως και με τον κορχομετωπιαίο φλοιό. Επομένως, ο φλοιός της νήσου είναι τοποθετημένος κεντρικά για να λαμβάνει πληροφορίες για την αξία (ορεκτική και αποστροφική) του ερεθίσματος και να ενοποιεί αυτές τις πληροφορίες με την επίδραση που μπορεί να έχουν στη σωματική κατάσταση. Οι πληροφορίες για την εσωδεδκτική κατάσταση, των οποίων η επεξεργασία γίνεται στην πρόσθια νήσο, προβάλλονται στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, το οποίο, ως μέρος του κεντρικού εκτελεστικού συστήματος, μπορεί να παράγει ένα σήμα σφάλματος (διαφορά ανάμεσα στην παρατηρούμενη σωματική κατάσταση και σε αυτή που αναμένεται), το οποίο είναι κρίσιμο για την κατανομή πόρων προσοχής.

Επομένως η εσωδεδκτικότητα περιλαμβάνει την επιτήρηση των αισθήσεων οι οποίες είναι σημαντικές για την ακεραιότητα της εσωτερικής σωματικής κατάστασης και τη σύνδεση με συστήματα που είναι σημαντικά για την κατανομή προσοχής, την αξιολόγηση πλαισίου και το σχεδιασμό δράσης. Η νήσος εστιάζει στον τρόπο με τον οποίον η αξία ερεθισμάτων μπορεί να επηρεάσει τη σωματική κατάσταση. Συνεχίζουν υποστηρίζοντας ότι άτομα, τα οποία είναι επιρρεπή προς το άγχος, επιδεικνύουν αλλοιωμένο εσωδεδκτικό προβλεπτικό σήμα, δηλαδή βιώνουν αυξημένη σηματοδότηση της διαφοράς ανάμεσα στην παρατηρούμενη και την αναμενόμενη σωματική κατάσταση. Θεωρείται ότι έχουν φυσιολογική εσωδεδκτική κατάσταση στην αρχή αλλά η υπερβολική αναμενόμενη σωματική κατάσταση συντελεί σε μεγαλύτερο σήμα σφάλματος. Το αυξημένο προβλεπτικό σήμα πιθανής αντίξοης σωματικής κατάστασης προκαλεί αύξηση σε άγχος, αγχωδών σκέψεων και άλλων συμπεριφορών αποφυγής.

Παράλληλα με την ελλειμματική αίσθηση αυξημένου κινδύνου, δίνεται έμφαση στην ελλειμματική συναισθηματική ρύθμιση, στην ειδική φοβία. Οι Herman et al. (2009) βρήκαν ότι στην αυτόματη ρύθμιση, μετά από έκθεση σε ερεθίσματα της φοβίας, εμφανίστηκε μειωμένη δραστηριότητα, και καθυστερημένη απενεργοποίηση, στον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό. Θεωρούν οι ίδιοι ότι αυτό το έλλειμμα σχετίζεται πιθανόν με μια από κάτω προς τα πάνω επίδραση της αμυγδαλής στον προμετωπιαίο φλοιό. Αναφέρουν τη θέση των Milad et al. (2007) ότι αυτού του είδους η υποβάθμιση σήματος μπορεί να είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση έκφρασης φοβικών αποκρίσεων.

Οι ίδιοι (Herman et al., 2009) σημειώνουν πως η σκόπιμη μειορρυθμίστη των σχετικών με τη φοβία συναισθημάτων, σχετίζονταν με μειωμένη δραστηριότητα στο ραχιαίο έσω προμετωπιαίο φλοιό και με αυξημένη δραστηριότητα σε πλάγιες προμετωπιαίες περιοχές. Η συγκεκριμένη περιοχή δεν έχει πολλές άμεσες συνδέσεις με την αμυγδαλή επομένως μάλλον λειτουργεί επηρεάζοντας κοιλιακές έσω προμετωπιαίες περιοχές και το ραμφοειδές πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Βάση της παρατήρησης του Phelps (2006) ότι οι μηχανισμοί σκόπιμης συναισθηματικής ρύθμισης, επηρεάζουν τις υποφλοιώδεις δομές μέσα από την επίδρασή τους σε νευρωνικά συστήματα αυτόματων διεργασιών όπως είναι η εξάλειψη, υποστηρίζουν ότι το έλλειμμα έγκειται στη δυσκολία πρόσληψης αυτών των συστημάτων στην περίπτωση φοβικού υλικού. Επομένως ανωμαλίες σε μηχανισμούς συνειδητής συναισθηματικής ρύθμισης σε απόκριση σε φοβικό υλικό μπορεί να σχετίζονται με δυσκολίες στην πρόσληψη του ραχιαίου έσω προμετωπιαίου φλοιού και του ραμφοειδούς πρόσθιο φλοιού του προσαγωγίου κατά τη ρύθμιση προς τα κάτω.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν είναι ακριβώς το ίδιο το νευροβιολογικό υπόστρωμα όλων των ειδικών φοβιών. Στη σύγκριση φοβίας φιδιού και φοβίας αίματος-ενέσεων και τραυματισμών κατά την παρατεταμένη συναισθηματική επεξεργασία, οι αντιδράσεις των ατόμων της πρώτης ομάδας καθοδηγούνταν από μεταιχμιακές και παρά-μεταιχμιακές περιοχές, ενώ οι διεργασίες αξιολόγησης στη δεύτερη ελέγχονταν από κογχομετωπιαίες περιοχές (Lueken et al., 2011). Επίσης έχει βρεθεί ότι οι αραχνοφοβικοί εμφανίζουν σημαντικά αυξημένη ενεργοποίηση στο ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στην πρόσθια νήσο σε σύγκριση με τους φοβικούς αίματος-ενέσεων και τραυματισμών όπως και μειωμένη ενεργοποίηση στην έσω μετωπιαία έλικα που εκτείνονται προς τα πίσω έως το ραμφοειδές πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Επίσης στους δεύτερους κυρίως παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση σε αμφίπλευρες ινιακές-βρεγματικές περιοχές και στο θάλαμο (Caseras et al., 2010). Ωστόσο υποδεικνύεται ότι η διαφοροποίηση σχετίζεται με την αξιολόγηση της απειλής αντί για μια πιο άμεση αντίληψή της και με διεργασίες συναισθηματικής ρύθμισης αντί για την αρχική φοβική απόκριση, η οποία φαίνεται να εμπλέκει όμοια εγκεφαλική απόκριση. Για παράδειγμα, τα άτομα με τη φοβία αίματος-ενέσεων-τραυματισμών εμφάνισαν αυξημένη δραστηριότητα στον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, που μπορεί να φανερώνει μεγαλύτερη μειορρυθμίστη της απόκρισης (Caseras, Mataix-Cols et al., 2010)

Τέλος, ως παράδειγμα βιοχημικού μεταβλητή θα αναφερθεί συνοπτικά ο ρόλος του υποδοχέα NMDA. Η πλάγια αμυγδαλή θεωρείται ότι ευθύνεται για τη σταθεροποίηση της

μνήμης και την πλαστικότητα στην εξαρτημένη μάθηση φόβου, η οποία βασίζεται στη μακρόχρονη πρόκληση δυναμικού. Η παγίωση της μνήμης θεωρείται ότι πραγματοποιείται μέσα από μια διαδικασία κατά την οποία ασβέστιο εισάγεται στο κύτταρο μέσα από N-μεθύλ-D-ασπαρτάτη (NDMA) υποδοχείς και μέσα από διαύλους ασβεστίου ελεγχόμενους από τάση. Αν μπλοκάρουμε τους ελεγχόμενους από τάση διαύλους ασβεστίου, τότε διαταράσσεται η βραχύχρονη μνήμη όχι η μακρόχρονη, πράγμα που δείχνει ότι σε αυτήν την οδό χρειάζεται να είναι ενεργοί μόνο υποδοχείς NMDA. Μελέτες γονιδίων δείχνουν την υψηλή έκφραση υποδοχέων NMDA στον υπόκαμπο επίσης, υποδεικνύοντας τη σημασία αυτής της εγκεφαλικής δομής στην εξαρτημένη μάθηση. Βάση αυτών των προ-κλινικών ευρημάτων θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ανταγωνιστές υποδοχέων NMDA και αναστολείς διαύλων ασβεστίου για να βλάψουν την παγίωση μνήμης και να θεραπεύσουν συμπτώματα άγχους (Garakani, Mathew & Charney, 2006). Ωστόσο, τουλάχιστον σε αυτήν τη διαταραχή δεν προτιμάται η χορήγηση φαρμάκων, πράγμα που μπορεί να οφείλεται στην αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας. Με φανερή τη κλινική αποτελεσματικότητά της, θα έχει ενδιαφέρον η παρουσίαση των νευροβιολογικών μεταβολών που προκαλεί.

4.1.2 Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της ειδικής φοβίας

Η βέλτιστη μορφή ψυχοθεραπείας για τις ειδικές φοβίες χαρακτηρίζεται από τεχνικές, οι οποίες βασίζονται στην έκθεση. Παρά το γεγονός ότι *in vivo* έκθεση είναι πιο αποτελεσματική, ακόμα και η έκθεση μέσα από εικόνες μπορεί να μειώσει την απόκριση φόβου. Μια τυπική θεραπευτική διαδικασία ειδικής φοβίας συμπεριλαμβάνει κάποιες αρχικές συνεδρίες, στις οποίες ο θεραπευτής πληροφορείται για τα συναισθήματα, τις σκέψεις και τις συμπεριφορές του ασθενή σε σχέση με τη διαταραχή. Στη συνέχεια, αφού ενημερωθεί ο ασθενής ότι οι εκθέσεις θα είναι προβλέψιμες και ελεγχόμενες, ακολουθούν συστηματικές εκθέσεις με σκοπό την απευαισθητοποίηση. Ο θεραπευτής διδάσκει κάποιες στρατηγικές αντιμετώπισης και μαζί με τον ασθενή διαμορφώνουν ένα σχέδιο θεραπείας βάση μιας ιεραρχίας φοβικών καταστάσεων (Nathan & Gorman, 2007).

Ο Atkin (2010), με τη βοήθεια δεδομένων της μελέτης του Gross (2002), επιχειρεί να εξηγήσει κάποιους παράγοντες της συναισθηματικής ρύθμισης κατά τη θεραπευτική διαδικασία. Αναφέρει στρατηγικές, οι οποίες στοχεύουν στην τροποποίηση συναισθηματικών

αποκρίσεων πριν την έναρξη της απόκρισης φόβου όπως είναι η σκόπιμη αποσύνδεση, ο περισπασμός, και η γνωστική επανεκτίμηση. Επίσης στρατηγικές εστίασης στην απόκριση, οι οποίες καταστέλλουν την έκφραση συναισθήματος, όπως είναι η σκόπιμη καταστολή θετικών ή αρνητικών συναισθηματικών αντιδράσεων. Αυτές οι στρατηγικές μπορεί να είναι σκόπιμες, απαιτώντας συνειδητή από πάνω προς τα κάτω πρόθεση, ή μπορεί να είναι έμμεσες, εμπλέκοντας ρύθμιση χωρίς συνειδητή πρόθεση.

Η σκόπιμη ρύθμιση συναισθήματος χαρακτηρίζεται από συνεχή ενεργοποίηση του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού. Ο ρόλος του μεταιχμιακού- έσω προμετωπιαίου φλοιού, μαζί με το ραμφοειδή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, διαφέρει από το ρόλο του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου, πιθανώς επειδή δεν απαιτεί συνειδητή εντολή. Σχετικά με τον υπόκαμπο ο Atkin (2010) αναφέρει το εύρημα των Bannerman et al. (2004) ότι σε τρωκτικά, βλάβες ή απενεργοποίηση του κοιλιακού υπόκαμπου (συνδέεται με την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο), αλλά όχι του ραχιαίου (σχετίζεται με μνήμη και άλλες γνωστικές λειτουργίες), συντελούν σε μείωση ενδογενής συμπεριφοράς τύπου άγχους.

Το υπόστρωμα της ρύθμισης αρνητικού συναισθήματος ήδη έχει αναφερθεί. Εν συντομία να υπενθυμιστεί ότι η καταγραφή και η απόκριση σε αρνητικό συναισθηματικό ερέθισμα πραγματοποιούνται στην αμυγδαλή και τη νήσο, οι οποίες μπορούν να κατευθύνουν και να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα σε άλλες περιοχές όπως στην περί-υδραγωγός φαιά, στον υποθάλαμο, στον υπόκαμπο και στον αισθητηριακό φλοιό. Περαιτέρω επιτήρηση και αξιολόγηση των αρνητικών συναισθημάτων πραγματοποιείται από το ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και το ραχιαίο έσω προμετωπιαίο φλοιό, οι οποίοι ενημερώνονται άμεσα από βασικές μεταιχμιακές δομές και έμμεσα μέσα από προβολές από κοιλιακές πρόσθιες περιοχές που λαμβάνουν εφοδιασμό νευρών από βασικές μεταιχμιακές δομές. Η εμπλοκή αυτών των ραχιαίων δομών οδηγεί σε λεπτομερή εκτίμηση του συναισθηματικού ερεθίσματος που δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί από την αμυγδαλή και τη νήσο, και μπορεί να εμπλέκει συνειδητή επίγνωση αυτής της συναισθηματικής εκτίμησης. Πληροφορίες για το ερέθισμα αναμεταδίδονται σε ρυθμιστικές περιοχές στον κοιλιακό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (ραμφοειδές και υπογενή) και στον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό, είτε μέσα από άμεσες προβολές από βασικές μεταιχμιακές περιοχές, ή μέσα από προβολές από το ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και το ραχιαίο έσω προμετωπιαίο φλοιό. Αυτές οι ρυθμιστικές περιοχές με τη σειρά τους παρέχουν ανατροφοδότηση σε βασικές μεταιχμιακές περιοχές, συντελώντας σε κατάλληλη ρύθμιση, που μπορεί να είναι αναστολή ή ενίσχυση της μεταιχμιακής επεξεργασίας. Αυτό το κύκλωμα

διαφέρει από εκείνο της σκόπιμης συνειδητής ρύθμισης. Εφόσον οι πλάγιες προμετωπιαίες δομές έχουν λίγες άμεσες προβολές σε βασικές μεταιχμιακές περιοχές, οι ενδείξεις υποστηρίζουν ότι ο γνωστικός έλεγχος του συναισθήματος από τον πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό επιτυγχάνεται με την εμπλοκή έσω προμετωπιαίων περιοχών εντός του κυκλώματος μεταιχμιακού-έσω προμετωπιαίου φλοιού.

Οι Shin & Liberzon (2010) αναφέρονται στην εξάλειψη, η οποία πραγματοποιείται όταν ένα εξαρτημένο ερέθισμα το οποίο προηγουμένως προέβλεπε ανεξάρτητο ερέθισμα, πλέον δεν το κάνει. Η μάθηση εξάλειψης φαίνεται ότι σχετίζεται με την ενεργοποίηση του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού. Επίσης μπορεί να διαμορφωθεί από το πλαίσιο, διαδικασία στην οποία έχει ρόλο ο ιππόκαμπος μέσα από τις αλληλεπιδράσεις του με τον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό. Η υπερβολική αποκριτικότητα της αμυγδαλής, του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και του πρόσθιου φλοιού της νήσου, ομαλοποιούνται μετά από την εξάλειψη του εξαρτημένου φόβου μέσα από την ψυχοθεραπεία. Ωστόσο να σημειωθεί ότι τα δεδομένα σχετικά με το ραμφοειδή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου είναι αμφίσημα διότι κάποια δεδομένα δείχνουν αυξημένη ενεργοποίηση και κάποια μειωμένη.

Σε αυτό το πλαίσιο αναμένεται ότι θα γίνουν πιο κατανοητά τα ευρήματα των μελετών της νευροβιολογικής επίδρασης της ψυχοθεραπείας στην ειδική φοβία. Οι Paquette et al. (2003) διεξήγαγαν μια μελέτη στην οποία εξέταζαν τις επιδράσεις της γνωστικής-συμπεριφοριστικής θεραπείας στο νευρωνικό υπόβαθρο της αραχνοφοβίας. Συμμετείχαν 12 άτομα με αραχνοφοβία και 13 άτομα της ομάδας ελέγχου. Η θεραπευτική διαδικασία συμπεριλάμβανε σταδιακή έκθεση σε αράχνες με τη χρήση καθοδηγούμενης εκμάθησης, και εκπαίδευσης για τη διόρθωση λανθασμένων πεποιθήσεων. Χωρισμένοι σε δύο ομάδες οι συμμετέχοντες με τη φοβία συναντήθηκαν με το θεραπευτή τους για εντατικές ομαδικές συνεδρίες τριών ωρών, για τέσσερις εβδομάδες. Κατά την πρώτη συνεδρία πραγματοποιήθηκε έκθεση σε βιβλίο με 50 εικόνες αραχνών, η οποία ακολουθήθηκε από συνεδρία έκθεσης σε αποσπάσματα ταινιών με αράχνες, στην οποία δόθηκε επίσης εργασία αυτό-έκθεσης για το σπίτι. Στην τρίτη συνεδρία εκτέθηκαν σε αράχνες και στην τελευταία έπρεπε να ακουμπήσουν μια ταραντούλα. Όλα τα άτομα αποκρίθηκαν επιτυχώς στη θεραπεία και υποβλήθηκαν πάλι σε fMRI μια βδομάδα μετά την τελευταία θεραπεία.

Πριν από τη θεραπεία ήταν αυξημένη η ενεργοποίηση στην παραιπποκάμπια έλικα, στο συνειρμικό οπτικό φλοιό και στο δεξιό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (σκόπιμη ρύθμιση). Η παραιπποκάμπια έλικα μάλλον σχετίζεται με μια ακούσια επανενεργοποίηση της ανάμνησης πλαισιακού φόβου η οποία συντέλεσε στην ανάπτυξη και διατήρησης της φοβίας.

Όσον αφορά το κοιλιακό ρεύμα του οπτικού συστήματος (αυξημένη ενεργοποίηση στην αριστερή κάτω ινιακή έλικα, αριστερή ατρακτοειδή έλικα, και δεξιά μέση ινιακή έλικα) συχνά παρατηρείται ότι συναισθηματικά φορτισμένα συναισθηματικά ερεθίσματα προκαλούν ενεργοποίηση σε αυτήν την περιοχή.

Το σχήμα εγκεφαλικής ενεργοποίησης των φοβικών μετά τη θεραπεία ήταν όμοιο με εκείνη των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Η απουσία αυξημένης δραστηριότητας στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και στην παραιπποκάμπια έλικα μετά από γνωστική-συμπεριφοριστική θεραπεία, ενισχύει την υπόθεση ότι η θεραπεία μειώνει τη φοβική αποφυγή μέσα από την εξάλειψη του πλαισιακού φόβου, το οποίο παγιώθηκε σε επίπεδο ιπποκάμπιας-παραιπποκάμπιας περιοχής, και με το να μειώνει τα λανθασμένα γνωστικά σχήματα και τον καταστροφικό τρόπο σκέψης σε επίπεδο του προμετωπιαίου φλοιού. Αυτή η διαδικασία αντιστροφής της εξαρτημένης μάθησης είναι πιθανό ότι εμποδίζει την επανεμφάνιση των τραυματικών αναμνήσεων, με το να ενισχύει τη δυνατότητα των ατόμων να τροποποιήσουν την αντίληψή τους για τα ερεθίσματα. Αυτός ο μετασχηματισμός της αντίληψης των φοβογόνων ερεθισμάτων τα καθιστά μη-απειλητικά. Επομένως η γνωστική αναδόμηση θα καθιστούσε περιττή την ενεργοποίηση των περιοχών που συσχετιζόνταν προηγουμένως με την αντίδραση φόβου. Συμπεραίνει ότι μια ψυχοθεραπευτική προσέγγιση έχει τη δυνατότητα να τροποποιήσει το δυσλειτουργικό νευρωνικό κύκλωμα που σχετίζεται με τις αγχώδεις διαταραχές. Αλλαγές που γίνονται σε επίπεδο νου λειτουργικά ξανά-καλωδιώνουν τον εγκέφαλο.

Ο Roffman (2005) συμπληρώνει ότι μετά τη θεραπεία, πραγματοποιήθηκε μετατόπιση της δραστηριότητας προς τον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, η οποία προκάλεσε τη μειορρύθμιση της μεταιχμιακής δραστηριότητας, μετριάζοντας έτσι την απόκριση φόβου. Ο ίδιος υποστηρίζει βάση των δεδομένων ότι η ρύθμιση της μεταιχμιακής ενεργοποίησης, η οποία ακολουθεί την πρόκληση φόβου, μπορεί να συμπεριλαμβάνει είτε τη μείωση της ενεργοποίησης μεταιχμιακών και συνδεδεμένων παραμεταιχμιακών περιοχών, είτε την αύξηση της ενεργοποίησης στον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, ή και τις δύο. Σημειώνει, σχετικά με αυτήν τη μελέτη, ότι χρησιμοποίησαν τα ίδια τμήματα ταινιών κατά τη νευροαπεικόνιση που είχαν χρησιμοποιηθεί κατά τις συνεδρίες θεραπείας. Συνεπώς οι μεταβολές, μπορεί να οφείλονταν στην επανάληψη αντί για την ίδια τη θεραπεία έκθεσης.

Μια μελέτη η οποία αντιμετώπισε αυτόν τον περιορισμό είναι εκείνη των Straube et al. (2006). Σε αυτήν, μια απεικόνιση πριν από τη θεραπεία ακολουθήθηκε από μια δύο

εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Από τις 25 γυναίκες με αραχνοφοβία οι 13 έλαβαν τετράωρες-πεντάωρες συνεδρίες γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας, δύο ημέρες μετά την πρώτη απεικόνιση. Οι 12 αποτελούσαν την ομάδα λίστας αναμονής και άλλες 14 γυναίκες υπήρχαν στην ομάδα ελέγχου. Η θεραπεία αποτελούνταν από την ψυχο-εκπαίδευση και από ένα πρωτόκολλο έκθεσης, στο τέλος της οποίας αναμενόταν ότι θα μπορούν τα άτομα να πιάσουν με ένα γυάλινο ποτήρι και να αγγίξουν ζωντανές κινούμενες και ακίνητες αράχνες χωρίς υπερβολικό αυτό-αναφερόμενο φόβο, όπως και να κρατήσουν μια ζωντανή ταραντούλα για 10 λεπτά. Κατά την έκθεση έβλεπαν βίντεο κινούμενης αράχνης ή, ως δοκιμασία ελέγχου, έναν κινούμενο μαύρο κύλινδρο. Αρχικά εμφάνιζαν αυξημένη δραστηριότητα στην πρόσθια νήσο και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Μετά τη θεραπεία η δραστηριότητα σε αυτές τις περιοχές μειώθηκε σε φυσιολογικά επίπεδα πράγμα που δεν ισχύει για την αυξημένη δραστηριότητα στον αριστερό ινιακό φλοιό ίσως επειδή σχετίζονται άλλοι παράγοντες με αυτήν την περιοχή όπως η καινοτομία, η προσοχή και η γενική σημασία του ερεθίσματος. Στο ραχιαίο έσω προμετωπιαίο φλοιό και στο θάλαμο φάνηκε μεγαλύτερη ενεργοποίηση στη δεύτερη νευροαπεικόνιση στις γυναίκες της λίστας αναμονής σε σχέση με την ομάδα θεραπείας.

Οι Frewen, Dozois & Lanius (2008) αναφέρονται στις δύο προαναφερθέντες μελέτες (Paquette et al., 2003 & Straube et al., 2006), υπογραμμίζοντας ότι κατά τη σύγκριση των μελετών υποδεικνύονται σημαντικές διαφορές στην εγκεφαλική ενεργοποίηση πριν και μετά τη γνωστική-συμπεριφοριστική θεραπεία. Τα ευρήματα τους, γενικά είναι σε συμφωνία με τη βελτιωμένη ρύθμιση και αντιμετώπιση του συναισθήματος, στο πλαίσιο της έκθεσης σε ένα προηγουμένως φοβογόνο ερέθισμα. Μια εξήγηση που προτείνουν οι ίδιοι για τη διαφορά είναι ότι οι συμμετέχοντες της πρώτης ομάδας κατά την έκθεση, εφάρμοσαν στρατηγική ελεγχόμενης αναπνοής, επομένως στρατηγική συναισθηματικής αυτό-ρύθμισης. Από την άλλη είναι πιθανό η διαφορά να οφείλεται σε άλλα μεθοδολογικά ζητήματα εφόσον δεν ήταν ακριβώς όμοια τα πειράματα. Ο Linden (2006), συμπληρώνει ότι δεν παρατηρήθηκε μείωση στη δραστηριότητα της αμυγδαλής μετά από τη θεραπεία. Ίσως αυτό να εξηγείται από το ότι η αμυγδαλή θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην απόκριση φόβου, ενώ η από πάνω προς τα κάτω ρύθμιση από τον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό έχει υποτεθεί ότι μεσολαβεί στη διεργασία μακροπρόθεσμης απόσβεσης.

Οι Hauner, Mineka, Voss & Paller (2012) δείχνουν ότι ακόμα και μια επιτυχής δίωρη συνεδρία έκθεσης μπορεί να συντελέσει σε αναδιοργάνωση της νευρωνικής επεξεργασίας φόβου, η οποία φάνηκε να διαρκεί μετά από έξι μήνες. Πριν από τη θεραπεία ως απόκριση σε

φοβογόνα ερεθίσματα παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα σε ένα δίκτυο περιοχών το οποίο συμπεριλάμβανε την αμυγδαλή τη νήσο, και το φλοιό του προσαγωγίου. Μετά από τη θεραπεία μειώθηκε η ενεργοποίηση σε αυτό το δίκτυο ενώ αυξήθηκε στον προμετωπιαίο φλοιό. Ύστερα από έξι μήνες η μειωμένη δραστηριότητα στο ευαίσθητο στο φόβο δίκτυο είχε διατηρηθεί αλλά χωρίς την παράλληλη εμπλοκή του προμετωπιαίου. Ιδιαίτερα φάνηκε ο χρονικά περιορισμένος ρόλος του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού. Η συγκεκριμένη περιοχή θεωρείται ότι αντανακλά θεραπευτικές τεχνικές προώθησης του σκόπιμου ελέγχου, ιδιαίτερα με την επαναξιολόγηση, επομένως όταν παγιωθεί η εξάλειψη, αυτού του είδους οι τεχνικές δεν είναι απαραίτητες και δεν εμφανίζεται η αντίστοιχη αυξημένη δραστηριότητα.

Στη συνέχεια ο Linden (2006) στρέφεται προς τη σύγκριση της ψυχοθεραπείας με τη φαρμακευτική αγωγή στην ειδική φοβία. Αναφέρεται συγκεκριμένα στη μελέτη των Furmark et al. (2002), ατόμων με κοινωνική φοβία, στην οποία υποδεικνύεται ότι οι δύο μέθοδοι μετριάζουν τη μεταιχμιακή απόκριση μέσα από διαφορετικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα συμμετείχαν μια ομάδα η οποία έλαβε ομαδική γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία, μια της οποίας χορηγήθηκε κιταλοπράμη και μια ομάδα ελέγχου λίστας αναμονής. Ζητήθηκε από τους ασθενείς να διαβάσουν έναν λόγο για μια προσωπική εμπειρία μπροστά από ένα κοινό 6-8 παρατηρητών, ενώ παρατηρούνταν από μια βιντεοκάμερα, η οποία βρισκόταν σε κοντινή απόσταση. Πριν από τη θεραπεία, τα άτομα εμφάνισαν σημαντική ενεργοποίηση σε μεταιχμιακές δομές, όπως στην αμυγδαλή, στον υπόκαμπο και στον παράπλευρο κροταφικό φλοιό. Μετά τη θεραπεία, μειώθηκε η δραστηριότητα σε αυτές τις περιοχές και στις δύο ομάδες ασθενών, σε σύγκριση με την ομάδα λίστας αναμονής. Στην ομάδα γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στη δραστηριότητα του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, η οποία μειώθηκε στους ασθενείς της ομάδας κιταλοπράμης. Επίσης οι ασθενείς που έλαβαν γνωστική θεραπεία έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα στην περιυδραγωγός φαιά, η οποία έχει συσχετιστεί με συμπεριφορές άμυνας, ενώ στην ομάδα κιταλοπράμης μειώθηκε η δραστηριότητα στο θάλαμο, ίσως αντανακλώντας μειώσεις στην αισθητηριακή εισροή προς την αμυγδαλή.

Συνοπτικά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα άτομα με ειδική φοβία εμφανίζουν ελλείμματα σε περιοχές, τα οποία ομαλοποιούνται μετά από αποτελεσματική ψυχοθεραπεία, ιδιαίτερα γνωστικής και συμπεριφοριστικής προσέγγισης. Συγκεκριμένα όταν τους παρουσιάζεται φοβογόνο ερέθισμα, εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα στην αμυγδαλή, στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στο φλοιό της νήσου. Μετά από γνωστικές και συναισθηματικές μεταβολές εξαιτίας της θεραπείας και ιδιαίτερα της εξάλειψης φόβου

μειώνεται η δραστηριότητα στην αμυγδαλή, στο φλοιό της νήσου, στο θάλαμο και στον ιππόκαμπο ενώ αυξάνεται στον έσω κορχομετωπιαίο φλοιό (Almeida et al., 2013). Άλλη διαταραχή της οποίας η ψυχοθεραπεία σχετίζεται με την εξάλειψη είναι εκείνη της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής. Ωστόσο η συγκεκριμένη διαταραχή είναι πιο πολυπαραγοντική και σχετίζεται με πιο σύνθετα συμπτώματα επομένως η ψυχοθεραπεία από μόνη της δεν είναι πάντα αποτελεσματική και συχνά αποσκοπεί στη μείωση απλά της σοβαρότητας των συμπτωμάτων.

4.2. Η ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή

Η ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή συμπεριλαμβάνεται στις αγχώδεις διαταραχές και χαρακτηρίζεται από ψυχαναγκασμούς, οι οποίοι αναφέρονται σε παρεισφρητικές ιδέες που προκαλούν άγχος και καταναγκασμούς, δηλαδή επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, οι οποίες είναι αγχολυτικές. Οι δύο παράγοντες έχουν δυσμενείς επιδράσεις στην ποιότητα της ζωής του ατόμου και παρεμβάλλονται σε καθημερινές δραστηριότητες και διαπροσωπικές σχέσεις. Ο ασθενής στις περισσότερες περιπτώσεις έχει επίγνωση της άλογης και υπερβολικής συμπεριφοράς του. Η συγκεκριμένη διαταραχή αποτελεί καλό παράδειγμα νεύρο-ψυχιατρικής διαταραχής η οποία μεσολαβείται από δυσλειτουργίες σε συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα, στα οποία έχουμε πρόσβαση μέσα από ψυχο-φαρμακευτικές και ψυχοθεραπευτικές μεθόδους (Podea, 2012).

Υποστηρίζεται ότι αποτελείται από συμπτώματα τεσσάρων παραγόντων (Bloch, Landeros-Weisenberger, Rosario, Pittenger, & Leckman, 2008). Ο πρώτος αποτελεί τον παράγοντα συμμετρίας με ψυχαναγκασμούς συμμετρίας και καταναγκασμούς ταξινόμησης, επανάληψης και αρίθμησης/μέτρησης. Ο παράγοντας απαγορευμένων σκέψεων περιέχει ψυχαναγκασμούς επιθετικότητας, σεξουαλικούς και θρησκευτικούς, ενώ εκείνος της καθαριότητας χαρακτηρίζεται από ψυχαναγκασμούς μόλυνσης και καταναγκασμούς πλυσίματος. Τέλος ο παράγοντας θησαύρισης έχει αντίστοιχους ψυχαναγκασμούς και καταναγκασμούς συσσώρευσης.

Οι Julien, O'Connor & Aardema (2007) υποστηρίζουν πως οι παρεισφρητικές σκέψεις είναι μέρος της φυσιολογικής εμπειρίας και ότι κλιμακώνονται σε ψυχαναγκασμούς όταν η ερμηνεία που δίνεται στην ύπαρξη και στο περιεχόμενο αυτών, βασίζεται σε δυσλειτουργικές

σκέψεις. Μια διαφορά των ψυχαναγκασμών από απλά παρειασθητικές σκέψεις είναι ότι εμφανίζονται σε ακατάλληλα πλαίσια ή χωρίς αντίστοιχο ερέθισμα. Για παράδειγμα σε ένα υγιές άτομο η θέα ενός ατόμου που φτερνίζεται στο χέρι του μπορεί να προκαλέσει τη σκέψη ότι το χερούλι της πόρτας έχει μικρόβια. Ενώ ένα άτομο με ψυχαναγκαστική καταναγκαστική διαταραχή μπορεί να σκεφτεί το ίδιο πράγμα χωρίς τη νύξη. Για την αποτελεσματικότερη θεραπεία της είναι απαραίτητη η καλύτερη κατανόηση του νευροβιολογικού υπόβαθρου της διαταραχής, πράγμα που ενισχύεται από δεδομένα μελετών διδύμων τα οποία υποστηρίζουν ότι τα συμπτώματα μπορούν να κληρονομηθούν (Van Grootheest, Cath, Beekman & Boomsma, 2005).

4.2.1. Η νευροβιολογία της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής

Για να διευκολυνθεί ο εντοπισμός των νευροβιολογικών παραγόντων της διαταραχής καλό θα είναι να προσδιοριστούν πρώτα τα νευροψυχολογικά ελλείμματα, των οποίων αποτελούν τη βάση. Οι Olley, Malhi & Sachdev (2007), υποστηρίζουν ότι το κύριο έλλειμμα στην ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή είναι εκείνο της εκτελεστικής δυσλειτουργίας. Ιδιαίτερα η φτωχή επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης φαίνεται ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αποτυχία παραγωγής και εφαρμογής οργανωτικών στρατηγικών κατά την κωδικοποίηση. Σε αντίστοιχες δοκιμασίες οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από αυξημένες καθυστερήσεις απαντήσεων, διατήρηση προηγούμενων λανθασμένων αποκρίσεων, και δυσκολίες στην αποτελεσματική χρήση ανατροφοδότησης για την προσαρμογή σε νέες συνθήκες και περιβάλλοντα. Δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ελλείμματα είναι δευτερεύοντα στη γενική επιβράδυνση της γνωστικής ταχύτητας, στην αυξημένη συμπεριφορά ελέγχου, στην ανικανότητα να παράγουν αυθόρμητα εναλλακτικές λύσεις και οργανωτικές στρατηγικές, ή απλά οφείλονται σε αναποφασιστικότητα.

Αυτά τα ελλείμματα αντιστοιχούν σε ανωμαλίες στην ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών. Για παράδειγμα η δυσκολία στη μετατόπιση της προσοχής ανάλογα με το πλαίσιο, θεωρείται ότι βασίζεται σε ραχιαίες και κοιλιακές πλάγιες προμετωπιαίες περιοχές πιο πολύ από ότι σε κογχιαίες προμετωπιαίες περιοχές. Η χωρική προσοχή και οι διεργασίες μνήμης εργασίας φαίνεται ότι σχετίζονται με ένα κύκλωμα το οποίο περιλαμβάνει προβολές από το ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και οπίσθιες βρεγματικές περιοχές, στην κεφαλή του

κερκοφόρου, καταλήγοντας, μέσα από την ωχρά σφαίρα και το δικτυωτό τμήμα μέλαινας ουσίας, στο πρόσθιο θάλαμο (Menzies et al., 2008).

Για την ανάδειξη πιθανών ενδοφαινότυπων της διαταραχής εξετάστηκαν άτομα με τη διαταραχή (κυρίως πλύσιμου/ελέγχου), συγγενείς τους και υγιή άτομα ομάδας ελέγχου (Menzies et al., 2007) επιχειρούν να αναδείξουν ενδοφαινότυπους της διαταραχής. Η καθυστερημένη αναστολή απόκρισης, ατόμων με τη διαταραχή και συγγενών τους, συσχετίστηκε με μειωμένη φαιά ουσία σε κογχομετωπιαίες και δεξιές κάτω μετωπιαίες περιοχές και με αυξημένη φαιά ουσία στο φλοιό του προσαγωγίου, σε βρεγματικές περιοχές και σε περιοχές του ραβδωτού. Επίσης σε αυτά τα άτομα παρατηρήθηκαν ανωμαλίες λευκής ουσίας σε μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές. Επομένως ίσως δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες σε εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στον ανασταλτικό έλεγχο να αποτελούν υποψήφιους ενδοφαινότυπους της διαταραχής.

Άλλες περιοχές στις οποίες έχει δοθεί έμφαση συμπεριλαμβάνουν το κύκλωμα φλοιού-ραβδωτού και ιδιαίτερα εκείνο του κογχομετωπιαίου-ραβδωτού-θαλάμου. Όπως έχει αναφερθεί ο κογχομετωπιαίος φλοιός εκτός άλλων σχετίζεται με συναισθηματικές πτυχές και πτυχές κινήτρου της συμπεριφοράς, έχοντας ρόλο στην απόδοση αξίας σε αμοιβές και στην εποπτεία αλλαγών σε αυτήν. Βλάβες σε αυτήν την περιοχή προκαλούν συμπεριφοριστικές μεταβολές που σχετίζονται με το ακατάλληλο συναίσθημα, την άρση αναστολών, και την ελλειμματική λήψη αποφάσεων. Επίσης οδηγούν σε ελλείμματα μάθησης βάση αμοιβής και αποστροφής, πιθανόν επειδή δεν αλλάζει κατάλληλα η κινητοποιητική αξία των ερεθισμάτων ώστε να τροποποιείται ανάλογα η συμπεριφορά.

Έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες σε ποικίλες περιοχές του κυκλώματος φλοιού-ραβδωτού-θαλάμου. Αυξημένη δραστηριότητα σε ολόκληρα τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, στις κογχιαίες έλικες και στις κεφαλές των κερκοφόρων πυρήνων, οι οποίοι έμμεσα επιδρούν στην εκούσια κίνηση, μάθηση, μνήμη, στον ύπνο και στην κοινωνική συμπεριφορά. Φαίνεται ότι εμπλέκονται και τα βασικά γάγγλια, τα οποία σχετίζονται με την επιλογή δράσης, ιδιαίτερα εφόσον ανωμαλίες στο ραβδωτό ή στην ωχρά σφαίρα συντελούν σε έντονες ψυχαναγκαστικές και καταναγκαστικές συμπεριφορές. Το ραβδωτό εμπλέκεται στη ρύθμιση κινήσεων, στην εξισορρόπηση κινήτρων και επιδρά στη μάθηση, ενώ η ωχρά σφαίρα κυρίως σχετίζεται με την εκούσια κίνηση και έχει ανασταλτική επίδραση. Η βαθιά εγκεφαλική διέγερση στον κοιλιακό κερκοφόρο έχει φανεί ότι θεραπεύει την ανθεκτική ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή. Εκτός από αυτό το κύκλωμα έχει παρατηρηθεί ανώμαλη

ενεργοποίηση σε πλάγιους μετωπιαίους φλοιούς, στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, σε έσω ινιακούς και βρεγματικούς φλοιούς και στην παρεγκεφαλίδα.

Δεν είναι βέβαιο πώς ελλείμματα σε αυτό το κύκλωμα συντελούν στα συμπτώματα της διαταραχής. Αναφέρουν πως ίσως η απάντηση σε αυτό να σχετίζεται με το μοντέλο φλοιού-βασικών γαγγλίων των Graybiel και Rauch (2000), σύμφωνα με το οποίο τα βασικά γάγγλια επηρεάζουν τους 'δημιουργούς κινητικών σχημάτων' στο νωτιαίο μυελό και στο εγκεφαλικό στέλεχος και αντίστοιχα επηρεάζουν υποτιθέμενους 'δημιουργούς γνωστικών σχημάτων' στον εγκεφαλικό φλοιό. Θεωρούν επομένως ότι η δραστηριότητα σε κυκλώματα μετωπιαίου φλοιού-ραβδωτού μπορεί να εμπλέκεται στη θεμελίωση γνωστικών συνηθειών όπως εμπλέκεται στην ανάπτυξη κινητικών συνηθειών. Μια ανισορροπία ανάμεσα στις άμεσες, διεγερτικές και έμμεσες, ανασταλτικές οδούς αυτού του κυκλώματος, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ψυχαναγκαστικών και καταναγκαστικών συμπεριφορών (Menzies et al., 2008).

Στον προσδιορισμό του νευροβιολογικού υποστρώματος της διαταραχής δεν θα πρέπει να αγνοηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις μορφές της. Οι van den Heuvel et al. (2009) εξετάζουν τα νευρωνικά συστήματα των κύριων διαστάσεων των συμπτωμάτων της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής. Υψηλές βαθμολογίες στη διάσταση μόλυνσης/καθαρισμού συσχετίστηκαν αρνητικά με τον όγκο των ραχιαίων τμημάτων του κερκοφόρου πυρήνα και με τον όγκο λευκής ουσίας σε περιοχές βρεγματικού φλοιού. Ίσως η αντιληπτή έλλειψη ελέγχου, εξαιτίας της δυσλειτουργίας ραχιαίου ραβδωτού να συντελεί σε ενισχυμένες τελετές καθαρισμού, οι οποίες συνοδεύονται από σχετικά αυξημένη εμπλοκή του κοιλιακού ραβδωτού.

Η διάσταση βλάβης/ελέγχου συσχετίζονται αρνητικά με τον όγκο φαιάς και λευκής ουσίας στους πρόσθιους κροταφικούς πόλους. Τα πρόσθια τμήματα των κροταφικών λοβών, τα οποία συμπεριλαμβάνουν την αμυγδαλή και τους παραιποκάμπιους φλοιούς, έχουν στενές συνδέσεις με τον ιπποκάμπιο σχηματισμό, με έσω προμετωπιαίες, με κογχομετωπιαίες περιοχές και με το κοιλιακό ραβδωτό. Ο μειωμένος όγκος κροταφικού λοβού γίνεται κατανοητός στο πλαίσιο της νευροψυχολογικής υπόθεσης της τροποποιημένης μνημονικής λειτουργίας σε ασθενείς με τελετές ελέγχου κυρίως. Πιθανώς να συνδέονται με την ανικανότητα να θυμηθεί το άτομο με ακρίβεια αν μια δραστηριότητα ολοκληρώθηκε σωστά.

Το αντίθετο παρατηρείται σχετικά με τη διάσταση συμμετρίας/ταξινόμησης η οποία συσχετίστηκε θετικά με τοπικούς όγκους φαιάς και λευκής ουσίας στους πρόσθιους

κροταφικούς πόλους, αναδεικνύοντας ότι η πρόσληψη διαφορετικών δειγμάτων ασθενών μπορεί να συντελέσει σε διαφορετικά αποτελέσματα. Η συγκεκριμένη διάσταση συσχετίστηκε αρνητικά με το συνολικό όγκο φαιάς ουσίας, με μια τάση στην ίδια κατεύθυνση για τη συνολική λευκή ουσία. Εκτός από ολικούς όγκους, συσχετίστηκε αρνητικά με όγκο τοπικής φαιάς ουσίας στους κινητικούς, βρεγματικούς φλοιούς και στο φλοιό της νήσου. Οι ανωμαλίες κινητικών και σωματοαισθητικών περιοχών είναι σε συμφωνία με το ότι συχνά αυτά τα συμπτώματα συνοδεύονται από συννοσηρά τικ ή από σύνδρομο τουρέτ. Επίσης ο βρεγματικός φλοιός εμπλέκεται σε διεργασίες προσοχής και οπτικό-χωρικές διεργασίες όπως και σε ποικίλες εκτελεστικές λειτουργίες όπως είναι η εναλλαγή δοκιμασίας, ο σχεδιασμός, και η μνήμη εργασίας, επομένως η δυσλειτουργία σε αυτήν την περιοχή μπορεί να συνεισφέρει στα γνωστικά ελλείμματα κάποιων ασθενών.

Εκτός από διαφορές ανάλογα με συγκεκριμένες διαστάσεις της διαταραχής, παρατηρείται διαφορά στην ανθεκτικότητα της διαταραχής στους ασθενείς. Ο Atmaca, (2011) βασίζεται στα προαναφερθέντα ευρήματα και συμπεριλαμβάνει το σύμπλεγμα ιππόκαμπου-αμυγδαλής εξαιτίας των ισχυρών συνδέσεων που έχει με τον κογχομετωπιαίο φλοιό. Θεωρεί ότι αυτό το σύμπλεγμα συνδέει εγκεφαλικές περιοχές ρύθμισης πληροφοριών οι οποίες εμπλέκονται στην έναρξη συμπεριφοριστικών αποκρίσεων μικρής συνειδητής επίγνωσης. Αυτό το σύμπλεγμα φαίνεται να εμπλέκεται στην ανθεκτικότητα της διαταραχής. Επίσης ο κογχομετωπιαίος φλοιός ανθεκτικών ασθενών είναι μικρότερος από εκείνον ατόμων που αποκρίνονται στη θεραπεία και ο όγκος θαλάμου διαφέρει ανάμεσα σε ασθενείς που αποκρίνονται και σε ανθεκτικούς. Ο ίδιος υποστηρίζει ότι ο κογχομετωπιαίος φλοιός και ο θάλαμος είναι βασικές περιοχές ανθεκτικότητας, ενώ το σύμπλεγμα ιππόκαμπου-αμυγδαλής μπορεί να σχετίζεται με την ανθεκτικότητα σε διαθέσιμες στρατηγικές θεραπείας.

Πριν να επιχειρηθεί η σύνδεση των δεδομένων σε ενοποιημένο μοντέλο, αξίζει να γίνει εκτενέστερη αναφορά στο ρόλο του κογχομετωπιαίου και του έσω κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, του ραχιαίου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και των βασικών γαγγλίων. Ο πλάγιος κογχομετωπιαίος φλοιός φαίνεται ότι σχετίζεται με την επεξεργασία αρνητικού σθένους, για παράδειγμα είναι κρίσιμος στην απόκριση σε τιμωρία και σε διαφυγή από κίνδυνο, και μπορεί να εμπλέκεται σε συμπεριφορές τελετής. Η υπερδραστηριότητά του συσχετίζεται με τη σοβαρότητα συμπτωμάτων. Αντίθετα ο έσω κογχομετωπιαίος φλοιός σχετίζεται με την επεξεργασία θετικού σθένους και εμπλέκεται στη συναισθηματική ρύθμιση και την επεξεργασία αμοιβής. Η υπερδραστηριότητά του συσχετίζεται αντίστροφα με τη σοβαρότητα συμπτωμάτων. Ο κοιλιακός έσω προμετωπιαίος φλοιός, εκτεινόμενος στον έσω

κογχομετωπιαίο φλοιό εμπλέκεται στη ρύθμιση φόβου, ιδιαίτερα κατά την ανάκληση αναμνήσεων ασφάλειας. Η δραστηριότητα επομένως του έσω κογχομετωπιαίου φλοιού και του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού συσχετίζονται με το μέγεθος μνήμης εξάλειψης φόβου, ίσως αυτό να υποδεικνύει ότι ο αυξημένος φόβος και άγχος στη διαταραχή μπορεί να είναι αποτέλεσμα αποτυχίας ενεργοποίησης του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού/κογχομετωπιαίου φλοιού. Ωστόσο τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα συνεπή (Myers-shultz & Koenigs, 2011).

Ο ραχιαίος πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου εμπλέκεται στον εντοπισμό της παρουσίας γνωστικής σύγκρουσης, και στον εντοπισμό και εποπτεία σφαλμάτων. Η ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα σε αυτήν την περιοχή και στη συνδεσιμότητα της με το ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, υποστηρίζοντας την υπόθεση ανώμαλης επεξεργασίας σφάλματος σε ασθενείς. Επίσης αυτή η περιοχή μπορεί να είναι κρίσιμη για την έκφραση εξαρτημένου φόβου. Βλάβες του ραχιαίου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου φάνηκαν να μειώνουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Παράλληλα, η θεραπεία με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης φάνηκε ότι μειώνει το μεταβολισμό του ραχιαίου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου. Ίσως η υπερδραστηριότητα του ραχιαίου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου να μεσολαβεί σε ελλειμματικά σήματα σφάλματος που συνεισφέρουν στους ψυχαναγκασμούς. Εναλλακτικά, μπορεί να μεσολαβεί στο αυξημένο φόβο και άγχος της διαταραχής (Milad & Rauch, 2012).

Τα βασικά γάγγλια ειδικεύονται στην εκλεκτική προώθηση προσαρμοστικών κινητικών δράσεων, ενώ καταστέλλουν άλλες και επηρεάζουν την παραγωγή κινητικών σχημάτων στο στέλεχος και στο νωτιαίο μυελό, και γνωστικών σχημάτων στον εγκεφαλικό φλοιό. Σχετίζονται με δύο οδούς, την άμεση οδό με κυρίως διεγερτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D1, και την έμμεση με κυρίως ανασταλτικούς υποδοχείς D2. Θεωρείται ότι η ενίσχυση, μέσα από την αύξηση ντοπαμίνης, μπορεί να προδιαθέσει τα βασικά γάγγλια προς μελλοντική ενεργοποίησης της συμπεριφοράς που έλαβε αμοιβή. Συγκεκριμένα η υπερενεργοποίηση της άμεσης οδού στα βασικά γάγγλια σε σχέση με την έμμεση οδό, μπορεί να συντελέσει σε κογχομετωπιαία-υποφλοιώδης υπερδραστηριότητα. Κοινωνικό-χωρικά ερεθίσματα μπορεί να συλλαμβάνουν το πιο εύκολα το σύστημα, ίσως εξαιτίας υπερβολικού 'τόνου' στην άμεση κογχομετωπιαία-υποφλοιώδη οδό (σε σχέση με την έμμεση), επιτρέποντας διάφορες ανησυχίες για τον κίνδυνο, βία, υγιεινή, τάξη και το σεξ να στερεώσουν προσοχή στις ίδιες. (Huey et al., 2008).

Φαίνεται ότι εμπλέκονται αρκετές περιοχές και ανάλογα με την οπτική διάφορα μοντέλα δίνουν έμφαση στις αντίστοιχες. Για παράδειγμα εκείνα, τα οποία εστιάζουν στην ελλειμματική δυνατότητα αναστολής ή στη δυσλειτουργία μηχανισμών αμοιβής δίνουν έμφαση στον κογχομετωπιαίο φλοιό, ενώ αν δίνεται έμφαση στον ελλειμματικό εντοπισμό σφάλματος ενοχοποιείται ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου. Άλλη προσέγγιση δίνει έμφαση στο ρόλο των βασικών γαγγλίων σε σχέση με την απελευθέρωση συμπεριφορών, οι οποίες ευρύνονται από απλές κινητικές στερεοτυπίες σε πιο πολύπλοκα συμπεριφοριστικά προγράμματα. Ο προμετωπιαίος φλοιός αποκτά σημασία στο πλαίσιο εκτέλεσης και ενίσχυσης πολύπλοκων συμπεριφορών, όπως είναι τα δομημένα συμπλέγματα γεγονότων, τα οποία θεωρείται ότι εξελίχθηκαν από πιο απλά κινητικά προγράμματα οπίσθιου φλοιού.

Οι Huey et al. (2008), επιχειρούν την ενοποίηση αυτών των δεδομένων σε ένα μοντέλο του νευροβιολογικού υποστρώματος της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής. Όπως υποστηρίζουν η έναρξη ενός δομημένου συμπλέγματος γεγονότων συνοδεύεται από σήμα κινητοποίησης (πιθανόν διαμορφωμένο από την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δομές αμοιβής και μεταιχμιακές δομές), το οποίο βιώνεται ως κινητοποιητικό άγχος. Αυτό το άγχος υπάρχει για να κινητοποιήσει το άτομο να ολοκληρώσει απαραίτητα δομημένα συμπλέγματα γεγονότων. Η ολοκλήρωση του δομημένου συμπλέγματος γεγονότων συνοδεύεται από σήμα αμοιβής, το οποίο βιώνεται ως ανακούφιση από το άγχος. Φαίνεται ότι άτομα με ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή έχουν ελάττωμα σε αυτόν το μηχανισμό. Μπορεί να λαμβάνουν μόνο τμήμα της πλήρης ανακούφισης από το άγχος. Επομένως, ακόμα και όταν εκτελέσει το δομημένο σύμπλεγμα, ο ασθενής έχει το δυσάρεστο αίσθημα ότι δεν έχει ολοκληρωθεί.

Βάση αυτής της υπόθεσης η εμπειρία των συμπτωμάτων συμπεριλαμβάνει τη διαμόρφωση δομημένων συμπλεγμάτων γεγονότων στον προμετωπιαίο φλοιό, το σήμα άγχους σε αντίστοιχες δομές και στον κογχομετωπιαίο φλοιό, την ουδό ενεργοποίησης των δομημένων συμπλεγμάτων γεγονότων στα βασικά γάγγλια, τη συναισθηματική σχετικότητα από μεταιχμιακές δομές, και το σήμα σφάλματος από τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Αναφέρουν το παράδειγμα του ενεργού ψυχαναγκασμού μόλυνσης σε ασθενή. Πρώτα παράγεται σήμα σφάλματος μιας ανολοκλήρωτης εργασίας στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, η τιμωρία για αυτό αναπαρίσταται στον κογχομετωπιαίο φλοιό και σε δομές αμοιβής με την ακόλουθη συναισθηματική εμπειρία άγχους να προκαλείται σε μεταιχμιακές δομές. Στα βασικά γάγγλια η ουδός για ενεργοποίηση αντισταθμιστικού δομημένου συμπλέγματος γεγονότων χαμηλώνει, ώστε να πραγματοποιηθεί η ενεργοποίησή του

αντισταθμιστικού δομημένου συμπλέγματος γεγονότων, ο οποίος περιέχεται στον προμετωπιαίο φλοιό.

Η γνωστική ερμηνεία της αίσθησης ότι αφέθηκε ένα δομημένο σύμπλεγμα γεγονότων ανολοκλήρωτο, σχηματίζει τη βάση ενός ψυχαναγκασμού. Το αίσθημα είναι ασυνείδητο, αλλά ο ασθενείς επιχειρεί να του αποδώσει αιτία και να το μειώσει μέσα από συνειδητή δράση. Η ερμηνεία μπορεί να επηρεάζεται από ατομικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά. Ασθενείς με τη διαταραχή μπορεί να λαμβάνουν ένα ποσοστό του συνολικού σήματος αμοιβής κάθε φορά που εκτελούν το δομημένο σύμπλεγμα γεγονότων. Τα βασικά γάγγλια θέτουν την ουδό ενεργοποίησής τους και αν αυτή η ουδός χαμηλωθεί, τα δομημένα συμπλέγματα γεγονότων μπορούν να υπερενεργοποιηθούν συντελώντας σε υπερβολική κινητική δραστηριότητα, όπως τα τικ, και/ή υπερβολική ενεργοποίηση στερεοτυπικών κινήσεων ή συνόλων πράξεων. Επομένως βλάβη στα βασικά γάγγλια που συντελεί σε μείωση των ανασταλτικών εκροών τους στον κογχομετωπιαίο φλοιό μπορεί να συντελέσει σε συμπτώματα ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής.

Χωρίς να γίνει επέκταση, εξαιτίας έλλειψης χώρου εργασίας, αξίζει να αναφερθούν επιγραμματικά κάποιοι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε αυτού του είδους νευροανατομικές ανωμαλίες. Εκτός από την εγκεφαλική βλάβη και τον πυρετό, φαίνεται ότι περιπλοκές πριν και κατά τον τοκετό μπορούν να παίξουν ρόλο και έχει φανεί εμπλοκή τραυματικών συναισθηματικών εμπειριών. Οι Selek et al., (2008) υποστηρίζουν ρόλο της οξειδωτικής ανισορροπίας με οξειδωτική μείωση και αντιοξειδωτική αύξηση, πράγμα που μπορεί να οφείλεται σε αντιδραστική αύξηση ως μηχανισμός άμυνας.

Γονίδια που επηρεάζουν την ανάπτυξη, συνδεσιμότητα, και νευροδιαβίβαση σε κυκλώματα φλοιού-ραβδωτού-θαλάμου-φλοιού αποτελούν σημεία εστίασης του ενδιαφέροντος. Βάση του ότι αυτό το κύκλωμα χρησιμοποιεί γλουταμινικό και GABA ως κύριους νευροδιαβιβαστές του, οι Pittenger, Bloch & Williams, (2011) υποστηρίζουν ότι διαταραχές γλουταμινικού συστήματος θα έχουν σημαντικό ρόλο. Πράγματι γενετικές μελέτες έχουν υποδείξει συσχέτιση ανάμεσα στη διαταραχή και σε πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τον υποδοχέα NMDA και άλλους σχετικούς παράγοντες. Σε σχέση με το γονίδιο μεταφορέα σεροτονίνης, κάποιες μελέτες ενοχοποιούν το μακρύ αλληλόμορφο στην ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή, όπως εκείνη των Kim, Lee & Kim, (2005) στην οποία βρέθηκε σε μια συσχέτιση μακρύ με θρησκευτικό/σωματικό παράγοντα. Άλλες

μελέτες εμπλέκουν το κοντό αλληλόμορφο, όπως εκείνη των Hasler, Kazuba & Murphy, (2006), στην οποία συσχετίστηκε με παράγοντα συμμετρίας/ταξινόμησης. Οι Bloch et al. (2008) βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό του μεταφορέα σεροτονίνης και την υποομάδα πρώιμης έναρξης της διαταραχής ή τη διαταραχή που σχετίζεται με τικ. Σε μελέτη ποντικών οι Welch et al., (2007), έδειξαν ότι σε συνθήκες εξάλειψης του γονιδίου *Serap3* τα ποντίκια εκδήλωσαν αυξημένο άγχος και καταναγκαστικές συμπεριφορές περιποίησης και ελλείμματα σε φλοιό-ραβδωτές συνάψεις.

Η θεραπεία με φάρμακα χορηγείται εύκολα και είναι αποτελεσματική με πιο πολύπλοκες και σοβαρές περιπτώσεις ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής. Η πρόσθεση γνωστικής και συμπεριφοριστικής θεραπείας σε φαρμακολογική θεραπεία μειώνει το ποσοστό υποτροπής μετά τον τερματισμό των φαρμάκων. Οι βενζοδιαζεπίνες φαίνεται να μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας, επομένως αρκετοί κλινικοί προτιμούν να ξεκινήσουν τη διαδικασία με εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης και όταν αρχίσουν να φανερώνονται οι επιδράσεις, ξεκινούν την ψυχοθεραπεία για τη διατήρηση και βελτίωση της απόκρισης. Η ψυχοθεραπεία από μόνη της είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε περιστατικά ήπιων συμπτωμάτων και φαίνεται ότι ομαλοποιεί κάποιες ανωμαλίες του νευροβιολογικού υποστρώματος της διαταραχής (Podea, 2012). Ίσως αυτό υπαινίσσεται ότι καθώς αναπτύσσονται νέες πιο αποτελεσματικές ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι θα μειώνεται η ανάγκη της χορήγησης φαρμάκων ακόμα και για τις σοβαρές περιπτώσεις. Προς αυτόν το σκοπό εξυπηρετεί η καλύτερη κατανόηση της επίδρασης που έχει η ψυχοθεραπεία.

4.2.2 Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής

Η ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή για μεγάλο χρονικό διάστημα θεωρούνταν χρόνια διαταραχή, η οποία αντιστέκεται στη θεραπεία. Πλέον αναγνωρίζεται ότι κατά τα τελευταία είκοσι χρόνια αποτελεί την ψυχική διαταραχή με την περισσότερη πρόοδο στο πλαίσιο ψυχο-φαρμακευτικής και ψυχοθεραπευτικής θεραπείας. Η αρχική πεσιμιστική οπτική οφείλονταν σε αποτυχία της ψυχαναλυτικής θεραπείας, η οποία μέχρι σήμερα αναγνωρίζεται ως ακατάλληλη για τη θεραπεία της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής θεραπείας. Πιο αποτελεσματικές αναδεικνύονται η γνωστική- συμπεριφοριστική

ψυχοθεραπεία και η φαρμακολογική θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Στόχος αυτών των μεθόδων είναι η μείωση των συμπτωμάτων και η αύξηση της λειτουργικότητας των ασθενών, εφόσον σε ελάχιστους θα εξαφανιστούν πλήρως τα συμπτώματα (Podea, 2012).

Σύμφωνα με τις συμπεριφοριστικές προσεγγίσεις, οι καταναγκασμοί διατηρούνται εξαιτίας της αρνητικής ενίσχυσης. Επομένως θεραπευτικός στόχος αυτής της διαδικασίας είναι να παρεμβληθεί στη σχέση ανάμεσα στον ψυχαναγκασμό και το ακόλουθο άγχος και να εξαλείψει τη σύνδεση ανάμεσα στην ολοκλήρωση του καταναγκασμού και τη μείωση του άγχους. Κάποιες μορφές παρέμβασης συμπεριλαμβάνουν τη συστηματική απευαισθητοποίηση, τη μοντελοποίηση, τη μυϊκή χαλάρωση και άλλα, ενώ η βέλτιστη φαίνεται ότι είναι η έκθεση και πρόληψη απόκρισης. Κατά την έκθεση, τα άτομα έρχονται αντιμέτωποι με τη δράση, σκέψη ή οντότητα που τους προκαλεί άγχος. Το συμπεριφοριστικό στοιχείο είναι η πρόληψη απόκρισης, σύμφωνα με την οποία γίνεται προσπάθεια καθυστέρησης ή μείωσης του σχετικού καταναγκασμού. Η αποτελεσματικότητα της πρόληψης απόκρισης βασίζεται στην εξοικείωση. Καθώς περνάει ο καιρός, η έκθεση με ακόλουθη έλλειψη απόκρισης συντελεί σε μειωμένα συναισθήματα άγχους και φόβου και σε εξοικείωση με το ερέθισμα. Οι ψυχαναγκασμοί θα εξαλειφθούν καθώς μειώνονται τα συναισθήματα που σχετίζονται με τον ψυχαναγκασμό και η ενίσχυση που σχετίζεται με τον καταναγκασμό (Hill & Beamish, 2007).

Όπως σημειώνει η Podea (2012) υπάρχουν ποικίλες εκδοχές της μεθόδου έκθεσης και πρόληψης απόκρισης, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν έκθεση επιτηρημένη από το θεραπευτή ή από τον εαυτό, ατομικές συνεδρίες ή ομαδικές και διαφορετικές εντάσεις σε σχέση με τη συχνότητα και περίοδο των συνεδριών. Η έκθεση μπορεί να γίνει στην πραγματικότητα ή στη φαντασία, όπως γίνεται στην περίπτωση ασθενών με ψυχαναγκασμούς επιθετικού ή θρησκευτικού περιεχομένου. Γενικά υποστηρίζεται ότι απαιτούνται 12-16 θεραπευτικές συνεδρίες, ωστόσο η περίοδος εξαρτάται από το είδος συμπτωμάτων και τη σοβαρότητά τους. Η διαδικασία ξεκινάει με τη συλλογή πληροφοριών κατά τις πρώτες 2-3 συνεδρίες, βάση της οποίας σχηματίζεται μια ιεραρχία των καταστάσεων που προκαλούν τον ψυχαναγκασμό. Η ιεράρχηση βασίζεται σε υποκειμενική βαθμολόγηση στρες. Στη συνέχεια ο ασθενής εκτίθεται για περίπου 90 λεπτά σε καταστάσεις πρόκλησης άγχους μέτριας έντασης ενώ παράλληλα προσπαθεί να μην αντιδράσει εκτελώντας τον καταναγκασμό. Οι εκθέσεις πραγματοποιούνται κατά τις συνεδρίες και ως εργασία για το σπίτι στο πλαίσιο γραπτών γενικών και συγκεκριμένων κανόνων ανάλογα με τα συμπτώματα.

Ως συγκεκριμένο παράδειγμα τεχνικής, η ίδια αναφέρει τη *μέθοδο των τεσσάρων βημάτων* (Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin & Phelps, 1996). Ο *επαναπροσδιορισμός*, αποτελεί το πρώτο βήμα και αποσκοπεί στο να μάθει ο ασθενής να αναγνωρίζει τους ψυχαναγκασμούς και καταναγκασμούς του και να τους ορίζει. Ζητείται από το άτομο να εκλάβει τους ψυχαναγκασμούς τους ως λανθασμένα μηνύματα που προέρχονται από τον εγκέφαλο. Στη συνέχεια, κατά την *επανεργμηνεία*, γίνεται προσπάθεια να υιοθετήσει ο ασθενής την ιδέα ότι η ένταση των ψυχαναγκασμών του οφείλεται σε βιοχημική ανισορροπία στον εγκέφαλο. Για να εμπεδωθεί η σκέψη αυτή, ενθαρρύνεται να απεικονίσει νοητικά τις περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες εμφανίζεται δυσλειτουργία. Ο σκοπός του τρίτου βήματος, η *επανεστίαση*, είναι να μάθει ο ασθενής να ξεπερνάει τους ψυχαναγκασμούς, εστιάζοντας την προσοχή του σε εναλλακτική συμπεριφορά, όπως οικοδομητικές και ευχάριστες ή σωματικές δραστηριότητες, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν βόλτες, μουσική, χειροτεχνία και τα λοιπά. Κατά το τελευταίο βήμα γίνεται *επαναξιολόγηση* των ψυχαναγκασμών στο πλαίσιο απόδοσης αξίας σε άλλες πτυχές της ζωής του ασθενή, ώστε να θεωρεί πλέον ανάξιους περισπασμούς τους ψυχαναγκασμούς και καταναγκασμούς. Κάποια μειονεκτήματα της θεραπευτικής μεθόδου έκθεσης και πρόληψης απόκρισης συμπεριλαμβάνουν το γεγονός ότι περίπου 25-30% των ασθενών αρνούνται να εκτελέσουν τις εκθέσεις, 29% παραιτούνται από τη διαδικασία, και έχει χαμηλή αποτελεσματικότητα στις περιπτώσεις ασθενών με νοητικούς καταναγκασμούς, με συμπτώματα αποθησαύρισης ή με θρησκευτικούς και σεξουαλικούς ψυχαναγκασμούς.

Για αυτού του είδους τα συμπτώματα μάλλον είναι καταλληλότερη η γνωστική θεραπεία. Η αναφέρει ότι αρχικά η γνωστική προσέγγιση βασιζόταν στην ιδέα ότι αυτό που διαφοροποιεί τους ασθενείς από τον υπόλοιπο πληθυσμό δεν είναι η εμπειρία παρεισφρητικών σκέψεων αλλά η ερμηνεία τους. Έχουν προσδιοριστεί ποικίλες πεποιθήσεις ασθενών, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες, όπως είναι η εσφαλμένη εκτίμηση κινδύνου και των συνεπειών του (*αν αγγίξω το χερούλι της πόρτας του μπάνιου μπορεί να κολλήσω θανατηφόρα ασθένεια*), η υπερβολική αίσθηση προσωπικής ευθύνης (*μπορεί να προκαλέσω ατύχημα αν δεν αφαιρέσω από το δρόμο αυτό το κομμάτι γυαλί*), η υπερεκτίμηση της σημασίας των σκέψεων (*μάλλον έχω ασυνείδητη τάση προς την επιθετικότητα, για αυτό συχνά έχω επιθετικές εμμονές*), η συγχώνευση σκέψης-δράσης (*αν σκεφτώ ότι ο πατέρας μου θα πάθει ατύχημα, αυξάνεται η πιθανότητα να πάθει*), η δυσανεξία αβεβαιότητας (*δεν μπορώ να ανεχτώ αμφιβολία σχετικά με το ότι έκλεισα το φούρνο*) η δυσανεξία άγχους (*πρέπει να υποκύψω στον πειρασμό της εκτέλεσης ενός καταναγκασμού*

αλλιώς το άγχος θα αυξηθεί), η τελειομανία (*πρέπει να βρω το τέλειο δώρο για τα γενέθλια του φίλου μου*) (Podea 2012).

Οι γνωστικές παρεμβάσεις προωθούν την εναντίωση σε αυτού του είδους τις πεποιθήσεις και τις τάσεις υπερβολικής ευθύνης και τελειομανίας. Επίσης, η γνωστική αναδόμηση στοχεύει στο συγκεκριμένο φόβο, ο οποίος συνδέεται με τον ψυχαναγκασμό και τον καταναγκασμό. Η αντιμετώπιση παράλογων σκέψεων γίνεται στο πλαίσιο του συμβάντος που τις ενεργοποιεί, των πεποιθήσεων και των συνεπειών. Μια γνωστική τεχνική είναι ο εμποδισμός σκέψεων, σύμφωνα με την οποία όταν εμφανιστεί ο παρεισφρητικός ψυχαναγκασμός στη σκέψη του ασθενή, ο ίδιος ή ο ψυχοθεραπευτής πρέπει να φωνάζει *σταμάτα*. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της γνωστικής θεραπείας, αναδεικνύοντας μια θετική μεταβολή σε παράλογα σχήματα σκέψης. Ωστόσο φαίνεται ότι δεν διαφέρει πολύ αυτή η μέθοδος από την προτιμότερη για τη συγκεκριμένη διαταραχή συμπεριφοριστική (Hill & Beamish, 2007).

Επίσης αποτελεσματική φαίνεται να είναι η ομαδική ψυχοθεραπεία της ψυχαναγκαστικής διαταραχής. Οι Jonsson & Hougaard (2009), εξέτασαν δεκατρείς μελέτες με σύνολο 828 συμμετεχόντων. Από τη μία φάνηκε ότι είναι αποτελεσματική μέθοδος και αποδεκτή (αφού 13,5% διέκοψαν τη θεραπεία σε σύγκριση με 12.1% στην ατομική συμπεριφοριστική θεραπεία). Από την άλλη φανερώθηκε ότι ο μέσος όρος επίδρασης ήταν μικρότερη στην ομαδική ψυχοθεραπεία από ότι στην ατομική ψυχοθεραπεία. Γενικά φαίνεται ότι η μείωση συμπτωμάτων γίνεται ταχύτερα στην ατομική θεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα των ψυχοθεραπευτικών μεθόδων επιβεβαιώνεται από αντίστοιχες μεταβολές στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής. Ο Beauregard, (2009) εξετάζει τα δεδομένα μιας μελέτης (Schwartz et al., 1996) στην οποία χρησιμοποιήθηκε η προαναφερόμενη τεχνική τεσσάρων βημάτων. Εννέα ασθενείς εξετάστηκαν σε κατάσταση ηρεμίας πριν και μετά από 10 εβδομάδες δομημένης έκθεσης και θεραπείας που σκοπό είχε να μάθουν να αποκρίνονται στις παρεισφρητικές σκέψεις και ορμές με νέο πιο προσαρμοστικό τρόπο. Η μέθοδος χαρακτηρίζονταν από την προσπάθεια του ασθενή να δημιουργήσει απόσταση ανάμεσα στην εμπειρία εαυτού και σε εκείνη των συμπτωμάτων, ενισχύοντας έτσι την ικανότητά του να επιλέξει τρόπο απόκρισης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι νευροβιολογικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν. Οι ασθενείς που αποκρίθηκαν στη θεραπεία εμφάνισαν σημαντική μείωση στη δραστηριότητα του κερκοφόρου, η οποία ήταν ανάλογη με την απόκριση. Επίσης πριν από την, στο δεξί

ημισφαίριο, υπήρχαν ισχυρές συνδέσεις ανάμεσα στην κογχομετωπιαία έλικα και την κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα όπως και ανάμεσα στην κογχιαία έλικα και το θάλαμο. Αυτές οι συνδέσεις μειώθηκαν σημαντικά μετά από την αποτελεσματική θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την εμπλοκή του κυκλώματος προμετωπιαίου φλοιού-ραβδωτού-θαλάμου, όπως και το ότι η ψυχοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές σε εγκεφαλική δραστηριότητα.

Ο Linden συγκρίνοντας αυτήν τη μελέτη (Schwartz et al., 1996) με εκείνη των Baxter et al., (1992), σημειώνει πως οι επιδράσεις της ψυχοθεραπείας δεν διέφεραν πολύ από τις αντίστοιχες της φλουοξετίνης. Οι Nakatani et al. (2003) επίσης βρήκαν αυξημένη δραστηριότητα βασικών γαγγλίων πριν τη θεραπεία και σημαντική μείωση στο δεξιό κερκοφόρο μετά από συμπεριφοριστική θεραπεία, η οποία συσχετίστηκε με την κλινική βελτίωση. Οι Frewen, Dozois, & Lanius, (2008) υποστηρίζουν ότι αυτά τα ευρήματα μπορεί να αντανακλούν ενισχυμένο αυτό-ρυθμιστικό έλεγχο των ασθενών μετά από γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία. Συγκεκριμένα μπορεί να φανερώνουν μειωμένη κινητική παραγωγή ή βελτιωμένη αναστολή της καταναγκαστικής συμπεριφοράς.

Για να διαφωτιστεί περισσότερο η σχέση της ψυχοθεραπευτικής προόδου με τις αντίστοιχες νευροβιολογικές, οι Schiepek et al. (2009) εξέτασαν το νευροβιολογικό υπόστρωμα της θεραπευτικής πορείας μιας ασθενούς, η οποία εμφάνιζε τη διάσταση μόλυνσης/πλυσίματος. Η θεραπευτική διαδικασία αποτελούνταν από συνδυασμό συμπεριφοριστικής θεραπείας και συστημικής θεραπείας ζεύγους. Οι απεικονίσεις πραγματοποιήθηκαν πριν, κατά τη διάρκεια και μετά, ενώ παράλληλα χορηγούνταν ένα ερωτηματολόγιο προόδου της θεραπείας καθημερινά. Παρατηρήθηκε αλλαγή τύπου μετάβασης, η οποία χαρακτηρίζονταν από ξαφνική μείωση των συμπτωμάτων στη μέση της θεραπευτικής διαδικασίας. Μεταβολές σε εγκεφαλική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, την άνω και μεσαία μετωπιαία έλικα, την κάτω μετωπιαία και την προκεντρική έλικα, την άνω κροταφική έλικα, τον άνω βρεγματικό λοβό, την κερκίδα, το θάλαμο και τον κερκοφόρο πυρήνα όπως και τη δεξιά ατρακτοειδή έλικα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι οι πιο σημαντικές αλλαγές σε εγκεφαλική δραστηριότητα πραγματοποιήθηκαν ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη απεικόνιση, ίσως υποδεικνύοντας πρώιμες ταχείς αποκρίσεις στην ψυχοθεραπεία. Επίσης ότι οι τροποποιήσεις παρατηρήθηκαν πριν ή κατά τη διάρκεια της μείωσης συμπτωμάτων, όχι μετά.

Οι Baioui et al., (2013) επίσης παρουσιάζουν τις νευροβιολογικές επιδράσεις της ψυχοθεραπείας. Χρησιμοποίησαν εικόνες σταθμισμένων και εξατομικευμένων εικόνων επειδή παρατήρησαν ότι η εξατομικευμένη πρόκληση συμπτωμάτων φανέρωσε ισχυρότερη ενεργοποίηση στα βασικά γάγγλια (επικλινή πυρήνα, κερκοφόρο πυρήνα, ωχρά σφαίρα), ενώ η σταθμισμένη πρόκληση συμπτωμάτων έδειξε ισχυρότερη ενεργοποίηση στον κερκοφόρο πυρήνα. Στο πλαίσιο του μοντέλου κυκλώματος φλοιού-ραβδωτού, το οποίο υποδεικνύει ότι η διαταραχή μεσολαβείται από δυσλειτουργία κυρίως δύο κυκλωμάτων (το συναισθηματικό και το κύκλωμα χώρου/προσοχής), εξέτασαν δώδεκα ασθενείς με καταναγκασμούς πλυσίματος.

Στην περίπτωση πρόκλησης σταθμισμένου συμπτώματος παρατήρησαν μετά-θεραπευτική μείωση της δραστηριότητας στον κερκοφόρο πυρήνα, στον κογχομετωπιαίο φλοιό και στον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Η αυξημένη δραστηριότητα στον κερκοφόρο πυρήνα έχει συσχετιστεί με ελλειμματική εκτελεστική λειτουργικότητα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο συμπεριφοριστικό έλεγχο σε ασθενείς. Επομένως η μετά-θεραπευτική μείωση στον κερκοφόρο πυρήνα θεωρείται ότι οφείλεται στην απόκτηση νέων συνηθειών και δεξιοτήτων ελέγχου των καταναγκασμών, δηλαδή στην ενίσχυση συμπεριφοριστικού αυτό-ρυθμιζόμενου ελέγχου. Ο κογχομετωπιαίος φλοιός συσχετίζεται με την απορρύθμιση του συναισθηματικού κυκλώματος, ιδιαίτερα όσον αφορά την αναπαράσταση αμοιβής και τιμωρίας. Επομένως έχει κρίσιμο ρόλο στην εξαρτημένη μάθηση και απόσβεση. Φαίνεται ότι η μετά-θεραπευτική ομαλοποίηση της δραστηριότητας του κογχομετωπιαίου φλοιού μπορεί να ερμηνευτεί ως επιτυχής εξοικείωση προς τα ερεθίσματα ενεργοποίησης.

Όσον αφορά τον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό η ανεβασμένη δραστηριότητα αυτής της περιοχής στην ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή έχει θεωρηθεί ότι αντανακλά ένα υψηλής ετοιμότητας σύστημα εντοπισμού ερεθίσματος το οποίο αξιολογεί τη συναισθηματική σημασία των ερεθισμάτων. Παράλληλα συνδέεται με τη συναισθηματική ρύθμιση. Σύμφωνα με τα ευρήματα των Wager, Davidson, Hughes, Lindquist, & Ochsner, (2008), κατά την επεξεργασία αποστροφικών/αρνητικών ερεθισμάτων, η δραστηριότητα κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού συσχετίζεται με τη γνωστική επανεκτίμηση, η οποία αποτελεί στρατηγική ρύθμισης συναισθήματος. Η συγκεκριμένη ερμηνεία υπονοεί ομαλοποίηση της ανάγκης ή της προσπάθειας για συναισθηματική ρύθμιση μετά από ψυχοθεραπεία.

Στην περίπτωση της πρόκλησης εξατομικευμένου συμπτώματος οι ίδιοι (Baoui et al. 2013) βρήκαν μείωση της δραστηριότητας στον επικλινή πυρήνα. Όμοια μεταβολή στον επικλινή πυρήνα παρατηρείται με τη βαθιά εγκεφαλική διέγερση. Αναφερόμενοι και στα ευρήματα Schlaepfer et al. (2008), υποστηρίζουν ότι η μείωση της δραστηριότητας σε αυτήν την περιοχή οδηγεί σε ομαλοποίηση στο δίκτυο μετωπιαίου-ραβδωτού (το οποίο συμπεριλαμβάνει τον κερκοφόρο πυρήνα, τον κογχομετωπιαίο φλοιό και την υπερχειλία έλικας). Ο επικλινής πυρήνας μπορεί να περιγραφεί ως ένας ρυθμιστής της εργαλειακής συμπεριφοράς και κινητοποίησης, μεγεθύνοντας την αποκριτικότητα σε ελκυστικά και αποστροφικά ερεθίσματα εξαρτημένης μάθησης. Επομένως η μειωμένη μετά-θεραπευτική δραστηριότητα σε αυτήν την περιοχή (η οποία υποθετικά μειώνει τη συνολική μετωπιαία-ραβδωτού δραστηριότητα) μπορεί να ερμηνευτεί ως μειωμένη αποκριτικότητα προς αποστροφικά ερεθίσματα εξαρτημένης μάθησης. Αυτό μπορεί να αντανakλά την, σχετική με έκθεση, απόσβεση.

Κατά την πρόκληση σταθμισμένου και εξατομικευμένου συμπτώματος παρατηρήθηκε αρχική υπερβολική δραστηριότητα της υπερχειλίας έλικας, η οποία μειώθηκε μετά τη θεραπεία. Ο ρόλος βρεγματικών περιοχών και ιδιαίτερα της υπερχειλίας έλικας στην παθολογία δεν είναι απόλυτα γνωστός. Σε υγιή άτομα θεωρείται ότι αντανakλά αυξημένο κινητικό έλεγχο/προσοχή, επομένως σε άτομα με ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή μπορεί να σχετίζεται με διεργασίες αντίστασης. Η μετά-θεραπευτική μείωση σε αυτήν την περιοχή μπορεί να αντανakλά μειωμένη ανάγκη για κινητικό έλεγχο/προσοχή, εξαιτίας της μειωμένης ανάγκης για αντίσταση έναντι των καταναγκασμών.

Παρατηρούν σχετικά με τις διαφορετικές προσεγγίσεις πρόκλησης συμπτωμάτων ότι η σταθμισμένη προσέγγιση συλλαμβάνει αλλαγές σε περιοχές που σχετίζονται με ρύθμιση συναισθήματος, με απειλή (κοιλιακός πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός), και με συμπεριφοριστικό αυτό-ρυθμιζόμενο έλεγχο (κερκοφόρος πυρήνας). Αυτό πιθανό να οφείλεται στο ότι τα ερεθίσματα είναι πιο γενικά αποστροφικά προκαλώντας περισσότερα στοιχεία βασικών συναισθημάτων. Από την άλλη η εξατομικευμένη πρόκληση συμπτωμάτων εμπλέκει τα υποκειμενικά ερεθίσματα και συλλαμβάνει αλλαγές στον επικλινή πυρήνα οι οποίες αντανakλούν μειωμένη αποκριτικότητα προς αποστροφικά ερεθίσματα εξαρτημένης μάθησης. Η μειωμένη αποκριτικότητα της υπερχειλίας έλικας βρέθηκε και στις δύο περιπτώσεις, ίσως επειδή τα εκτελεστικά ελλείμματα σχετίζονται πιο γενικά με τη διαταραχή. Ωστόσο αυτές οι υποθετικές ερμηνείες δεν εξηγούν γιατί η μειωμένη δραστηριότητα κογχομετωπιαίου φλοιού βρέθηκε μόνο στη σταθμισμένη πρόκληση συμπτωμάτων.

Συμπερασματικά, οι ομαλοποιήσεις που βρέθηκαν μπορεί να αντανακλούν βελτιωμένο συμπεριφοριστικό αυτό-ρυθμιζόμενο έλεγχο (κερκοφόρο πυρήνα), μειωμένη αποκριτικότητα προς αποστροφικά ερεθίσματα εξαρτημένης μάθησης (επικλινή πυρήνα), μειωμένη ανάγκη για κινητική προσοχή και έλεγχο (υπερχείλια έλικα), σχετική με την έκθεση απόσβεση (κογχομετωπιαίο φλοιό), και μειωμένο προσανατολισμό απειλής ή πιο αποτελεσματική συναισθηματική ρύθμιση (κοιλιακός πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός). Οι κύριοι παράγοντες επομένως φαίνεται να αποτελούν την απόσβεση και τη ρύθμιση (Baïoui et al., 2013).

Αυτές οι μεταβολές στη δραστηριότητα εγκεφαλικών περιοχών βασίζονται σε βιοχημικές αλλαγές, κάποιες από τις οποίες επιχειρούν να εξετάσουν οι O'Neill et al., (2013) εστιάζοντας στο φλοιό του προσαγωγίου. Παρατηρούν ότι τα επίπεδα των νευρομεταβολιτών N-ακετυλ-ασπαρτάτη μαζί με N-ακετυλ-ασπαρτύλ-γλουταμινικό και γλουταμινικό μαζί με γλουταμίνη, συσχετίζονται με τη δραστηριότητα περιοχών σχετικών με τη συγκεκριμένη διαταραχή. Επομένως εξετάζουν την επίδραση που έχει η ψυχοθεραπεία στους συγκεκριμένους μεταβολίτες. Εξετάστηκαν οχτώ ασθενείς πριν και μετά από 4 εβδομάδες καθημερινής, εντατικής θεραπείας. Πριν από τη θεραπεία τα επίπεδα των μεταβολιτών στο δεξιό προγενή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου ήταν πολύ χαμηλότερα στους ασθενείς και μετά από τη θεραπεία αυξήθηκαν σημαντικά. Στον αριστερό πρόσθιο έσω φλοιό του προσαγωγίου το γλουταμινικό μαζί με γλουταμίνη μειώθηκαν σημαντικά μετά από τη θεραπεία.

Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τον προγενή και έσω πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου ως τοποθεσίες μεταβολικών επιδράσεων της γνωστικής και συμπεριφοριστικής θεραπείας στην ψυχαναγκαστική και καταναγκαστική διαταραχή. Ο προγενής πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου συσχετίζεται με το άγχος και άλλα αρνητικά συναισθήματα, ενώ ο πρόσθιος έσω φλοιός του προσαγωγίου εμπλέκεται στην εσωτερική επιλογή σκόπιμων κινήσεων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η γνωστική-συμπεριφοριστική θεραπεία μειώνει το άγχος και ενισχύει τον εκούσιο έλεγχο, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι προκαλεί μεταβολικές επιδράσεις σε αυτές τις υπό-περιοχές. Επίσης οι περιοχές αυτές ανταλλάσσουν γλουταμινικό με το ραβδωτό, το θάλαμο και άλλους φλοιούς, επηρεάζοντας επομένως κυκλώματα που εκτελούν πολύπλοκα σύνολα πράξεων. Φαίνεται ότι κατά τη θεραπευτική έκθεση τροποποιείται η ισχύς των συνάψεων και η συνδεσιμότητα στα αντίστοιχα νευρωνικά κυκλώματα. Σαν συνέπεια οι φόβοι εξαλείφονται και εξασθενούν τα παθολογικά σύνολα πράξεων ενώ ενισχύονται προσαρμοστικά σύνολα όπως είναι οι έλλογες σκέψεις και συνήθειες. Επομένως η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία μπορεί να προωθή τη

συναπτική πλαστικότητα, η οποία εμπλέκεται στη διαμόρφωση νέων συνηθειών ή/και στην ενίσχυση του εκούσιου ελέγχου.

5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Οι διαταραχές διάθεσης χαρακτηρίζονται από μεταβολές ή ανωμαλίες στη συναισθηματική διάθεση δηλαδή στο συναισθηματικό τόνο του ατόμου, το οποίο μπορεί να επιδρά σε γνωστικές διεργασίες και στη συμπεριφοριστικές. Μπορούν να επηρεάσουν την αντίληψη του εαυτού και του περιβάλλοντος και βασίζονται σε μεγάλο βαθμό από βιολογικούς παράγοντες. Οι καταστάσεις διάθεσης και τα αντίστοιχα επεισόδια ποικίλουν σε ένταση, διάρκεια και στην παρεισφρητικότητά τους. Ένα επεισόδιο είναι πολύ πιο έντονο από μια απλή αρνητική διάθεση, μπορεί να διαρκέσει πάνω από εβδομάδες και μπορεί να επιβαρύνει τη λειτουργικότητα του ασθενή σε σημείο να μη σηκώνεται από το κρεβάτι και σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αυτοκτονικές τάσεις. Πρόκειται για διαταραχές των οποίων τα συμπτώματα μπορούν να βελτιωθούν μέσα από φαρμακολογικές και ψυχοθεραπευτικές διαδικασίες ωστόσο πολλά άτομα δεν λαμβάνουν τη βοήθεια που χρειάζονται εξαιτίας της έλλειψης κατανόησης και του στίγματος που περιβάλλει αυτές τις διαταραχές.

Η πολυπαραγοντική φύση των διαταραχών διάθεσης αντιστοιχεί σε πολύπλοκο νευροβιολογικό υπόστρωμα. Κάποια από τα δίκτυα τα οποία έχουν αναφερθεί εκτενώς στις διαταραχές διάθεσης σχετίζονται με τον κογχιαίο και έσω προμετωπιαίο φλοιό και με συνδεδεμένες περιοχές όπως είναι το ραβδωτό, ο θάλαμος, ο κροταφικός φλοιός και το μεταιχμιακό σύστημα. Έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες σε αυτές τις περιοχές όσον αφορά τον όγκο φαιάς ουσίας, κυτταρικά στοιχεία, νευρωνική δραστηριότητα, λειτουργία υποδοχέων και γονιδιακή έκφραση. Σε αυτού του είδους ανωμαλίες θεωρείται ότι βασίζεται η δυσλειτουργική συναισθηματική συμπεριφορά όπως και άλλες γνωστικές πτυχές των διαταραχών διάθεσης. Επίσης αυτές οι περιοχές έχουν επίδραση σε εντερικές αποκρίσεις μέσα από τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος, έχοντας ρόλο σε διαταραχές στη λειτουργία του αυτόνομου και του ενδοκρινικού (Price, & Drevets, 2009). Θα παρουσιαστούν πιο αναλυτικά κάποια στοιχεία δύο αντιπροσωπευτικών διαταραχών διάθεσης, τη μείζων κατάθλιψη και τη διπολική διαταραχή.

5.1. Η μείζων κατάθλιψη

Στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, εμφανίζονται όλα τα φυσιολογικά συναισθήματα λύπης και πένθους. Αυτό που την καθιστά παθολογική είναι ότι αυτά τα συναισθήματα είναι δυσανάλογα προς την αιτία τους, δεν υποχωρούν όταν εκείνη εξαλειφθεί και οι τυπικές σοβαρές καταθλιπτικές καταστάσεις συχνά δεν έχουν αιτία. Για τη διάγνωση της διαταραχής απαιτείται διακριτή μεταβολή διάθεσης, η οποία να χαρακτηρίζεται από λύπη ή ευερεθιστότητα και να συνοδεύεται από κάποιες ψυχοφυσιολογικές μεταβολές. Αυτού του είδους οι μεταβολές πρέπει να διαρκούν πάνω από δύο εβδομάδες και μπορεί να συμπεριλαμβάνουν διαταραχές στον ύπνο, στην όρεξη, στη σεξουαλική επιθυμία, δυσκοιλιότητα, απώλεια της ικανότητας να βιώσει απόλαυση στην εργασία ή με φίλους, κλάμα, αυτοκτονικές σκέψεις και επιβράδυνση λόγου και δράσης (Belmaker & Agam, 2008).

Μια υπόθεση σχετικά με την προέλευση της διαταραχής είναι ότι αποτελεί προϊόν εξέλιξης. Για παράδειγμα μπορεί να αποτελούσε μέσο αναζήτησης βοήθειας ή σήμα υποταγής σε συγκρούσεις κοινωνικής ιεραρχίας (Watt & Panskepp, 2009). Σε αυτή τη περίπτωση ενισχύεται η θέση ότι σε μεγάλο μέρος η διαταραχή βασίζεται σε γενετικούς και νευροβιολογικούς παράγοντες. Βάση μελετών διδύμων, υποστηρίζεται ότι είναι περίπου 37% κληρονομική. Δεν προκαλείται από ατομικό γονίδιο αλλά έχει πολύπλοκα γενετικά χαρακτηριστικά και συμπεριλαμβάνονται διάφοροι παράγοντες. (Belmaker & Agam, 2008).

Η διάγνωση και θεραπεία της βασίζονται σε σχετικά υποκειμενικές αξιολογήσεις ποικιλόμορφων συμπτωμάτων που αναπαριστούν πολλαπλά ενδοφαινότυπα. Κάποιοι παράγοντες που συνεισφέρουν συμπεριλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες και/ή προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Ρόλο έχουν τροποποιημένοι ενδοκρινικοί παράγοντες όπως είναι ο υποθάλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδιακός άξονας, ο θυρεοειδής, τα στεροειδή φύλου και η μεταβολική δυσλειτουργία όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επομένως γίνεται εμφανές ότι πρόκειται για διαταραχή με προφίλ ποικιλόμορφου εύρους περιφερικών παραγόντων αύξησης, κυτοκινών, ορμονών, και μεταβολικών δεικτών (Schmidt, Shelton & Duman, 2011).

5.1.1. Η νευροβιολογία της μείζονος κατάθλιψης

Εξαιτίας της ιδιαίτερης πολυπλοκότητας που παρουσιάζει το νευροβιολογικό υπόστρωμα της μείζονος κατάθλιψης θα γίνει αρχικά μια σύντομη αναφορά στο ρόλο του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα και στην υπόθεση μονοαμινών για να εξεταστούν στη συνέχεια άλλοι νευροβιολογικοί παράγοντες σε αυτό το πλαίσιο.

Ο συγκεκριμένος άξονας αναφέρεται εκτενώς στη βιβλιογραφία και ενεργοποιείται ως απόκριση στο έντονο και μακροχρόνιο στρες. Σύμφωνα με αυτόν το μηχανισμό, νευρώνες στο παρακωιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, εκκρίνουν παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης, ο οποίος προκαλεί τη σύνθεση και απελευθέρωση αδρενοκορτικοτροπίνης (επινεφριδιοτρόπος ορμόνη) από την πρόσθια υπόφυση. Η αδρενοκορτικοτροπίνη, στη συνέχεια, προκαλεί τη σύνθεση και απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλης) από το φλοιό των επινεφριδίων. Τα γλυκοκορτικοειδή επιδρούν στο γενικό μεταβολισμό και επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τη συμπεριφορά, ασκώντας δράση σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές. Ο ιππόκαμπος έχει ανασταλτική επίδραση στους νευρώνες που περιέχουν παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης, ενώ η αμυγδαλή έχει διεγερτική επίδραση. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν ισχυρές επιδράσεις ανατροφοδότησης στον υποθαλαμικό-υποφυσιακό-επινεφριδιακό άξονα, αναστέλλοντάς τον υπό φυσιολογικές συνθήκες, μέσα από τη ρύθμιση νευρώνων του ιππόκαμπου και του παρακωιλιακού πυρήνα.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα γλυκοκορτικοειδή ενισχύουν τη λειτουργία του ιππόκαμπου προωθώντας κάποιες γνωστικές ικανότητες, ωστόσο παρατεταμένες αυξήσεις γλυκοκορτικοειδών, όπως σε περιπτώσεις παρατεταμένου και σοβαρού στρες, μπορεί να βλάψουν τους νευρώνες του. Η βλάβη του ιππόκαμπου συνεπάγεται μειωμένο ανασταλτικό έλεγχο του άξονα, οδηγώντας σε περισσότερη αύξηση των γλυκοκορτικοειδών επιπέδων και ακόλουθη βλάβη του ιππόκαμπου (Nestler et al. 2002). Τα γλυκοκορτικοειδή προσδένονται σε δύο είδη υποδοχέων. Οι μεταλλοκορτικοειδείς έχουν ρόλο τονικού ανασταλτικού ελέγχου και βρίσκονται κυρίως σε μεταιχμιακές δομές. Οι γλυκοκορτικοειδείς έχουν ρόλο αρνητικής ανατροφοδότησης κατά τη διάρκεια στρες και είναι πιο ευρέως διανεμημένοι στον εγκέφαλο. Στον ιππόκαμπο εκφράζονται και οι δύο τύποι και ίσως αυτό να έχει ρόλο στη μεγαλύτερη επίδραση που φαίνεται να έχουν τα γλυκοκορτικοειδή σε αυτήν την περιοχή (Lanfumeu, Mongeau, Cohen-Salmon & Hamon, 2008).

Η υπερκορτισολαιμία προκαλεί μεταβολές σε εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες συσχετίζονται με τη γνωστική επεξεργασία της απειλητικής αξίας ενός περιβαλλοντικού παράγοντα και του τρόπου αντιμετώπισής του. Οι συγκεκριμένες μεταβολές συμπεριλαμβάνουν αύξηση του όγκου της αμυγδαλής και μείωση του όγκου του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού. Επίσης πραγματοποιούνται μεταβολές στη συνδεσιμότητα ανάμεσα σε αυτές τις περιοχές (Sharpley & Bitsika, 2010). Οι Gold & Chrousos, (2002) τονίζοντας τη σημασία αυτού του μηχανισμού υποστηρίζουν ότι η μελαγχολική κατάθλιψη μπορεί να θεωρηθεί μια επιμηκυμένη και εντατικοποιημένη απόκριση στρες του, η οποία συντελεί σε διαταραχή της ομοιοστατικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στον προμετωπιαίο φλοιό και τη δραστηριότητα αμυγδαλής.

Υποστηρίζεται ότι ο συγκεκριμένος άξονας θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνει την παρεγκεφαλίδα. Η βλάβη της συσχετίζεται με συμπεριφοριστικά ελλείμματα όπως παρορμητικότητα, μεταβολές στη διάθεση, άμβλυση συναισθήματος, και αξιοσημείωτες αλλαγές προσωπικότητας, ενώ σε ασθενείς με κατάθλιψη έχουν βρεθεί ανώμαλοι όγκοι αυτής της περιοχής. Επίσης υπάρχουν μονοσυναπτικές προβολές ανάμεσα στην παρεγκεφαλίδα και τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και έχουν παρατηρηθεί πυκνές συγκεντρώσεις υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στο φλοιό της (Schutter, 2012).

Η υπόθεση των μονοαμινών φαίνεται να είναι εξίσου σημαντική για την κατανόηση των νευροβιολογικών παραγόντων της κατάθλιψης. Οι περισσότερες εγκεφαλικές λειτουργίες βασίζονται στην παρουσία αυτών των μονοαμινών, έλλειψη των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική γνωστική επίδοση και σε κατάθλιψη. Μεταβολές στο σεροτονινεργικό σύστημα μπορούν να επηρεάσουν λειτουργίες όπως είναι η όρεξη, ο ύπνος, η σεξουαλική δραστηριότητα, η απόκριση στον πόνο, η θερμοκρασία σώματος, και οι κινκάρδιοι ρυθμοί (Nestler et al., 2002). Οι De Raedt & Koster, (2010) δίνουν έμφαση στο ρόλο του υποδοχέα του μεταφορέα σεροτονίνης 5-HT_{1A} ο οποίος βρίσκεται ως αυτό-υποδοχέας στους πυρήνες της ραφής και ως έτερο-υποδοχέας στο μεταιχμιακό σύστημα. Μακροπρόθεσμη λήψη εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως και διαταραχή του γονιδίου του μεταφορέα σεροτονίνης, προκαλούν λειτουργική απευαισθητοποίηση των 5-HT_{1A} αυτό-υποδοχέων στους ραχιαίους πυρήνες της ραφής (μείωση στον ανασταλτικό έλεγχο της απελευθέρωσης σεροτονίνης), αλλά όχι των έτερο-υποδοχέων στον ιππόκαμπο (αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης στον πρόσθιο φλοιό και στον ιππόκαμπο). Ίσως για αυτό, ενώ οι βιοχημικές επιδράσεις φαρμάκων εφαρμόζονται άμεσα, η μεταβολή διάθεσης πραγματοποιείται δέκα με δεκατέσσερις μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η νορεπινεφρίνη ρυθμίζει τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και βρίσκεται στο υπόστρωμα της απόκρισης πάλης ή φυγής. Αύξηση στη δραστηριότητά της μπορεί να συντελέσει σε αϋπνία, άγχος, ευερεθιστότητα, και υπερδραστηριότητα, ενώ η μείωση σε λήθαργο και απώλεια εγρήγορσης και εστίασης. Η φαρμακολογική μείωση της δράσης της νορεπινεφρίνης μπορεί να είναι καταπραϋντική, ενώ η αύξηση της ρυθμίζει την προσοχή και εστίαση και μπορεί να αυξήσει τη διάθεση σε άτομο με κατάθλιψη. Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην κορτικοτροπίνη και τη νορεπινεφρίνη διαμορφώνουν έναν κύκλο που παράγει κατάλληλες φυσιολογικές και συμπεριφοριστικές αποκρίσεις στο στρες, δυσλειτουργία στον οποίον μπορεί να προκαλέσει ακατάλληλη ή ελλειμματική απόκριση στο στρες και τελικά να συντελέσει σε ψυχιατρική διαταραχή όπως κατάθλιψη (Chandley & Ordway, 2012).

Η ντοπαμίνη ρυθμίζει τη δραστηριότητα σε εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες εμπλέκονται στην αμοιβή και την κινητοποίηση, τη μνήμη εργασίας και την προσοχή (Nestler et al., 2002). Στους νευρώνες ντοπαμίνης αρχίζει η φασική εκρηκτική πυροδότηση όταν εκτίθενται σε ερεθίσματα που σηματοδοτούν αμοιβή, με τους D1 να ενισχύουν τη λειτουργία του επικλινή και τους D2,3 να την αναστέλλουν. Σε αρουραίους φαίνεται ότι το χρόνιο κοινωνικό στρες προκαλεί αυξημένη πρόσδεση σε D2 υποδοχείς στο ραβδωτό, παράλληλα η μητρική στέρηση και το χρόνιο ήπιο στρες οδηγούν σε αύξηση στην έκφραση D2 mRNA στο ραβδωτό. Στην κατάθλιψη παρατηρείται μείωση στη διαθεσιμότητα του D1 υποδοχέα στον επικλινή και αυξημένη πρόσδεση στους D2,3. Επομένως μπορεί να υποθεθεί ότι η μείωση στη λειτουργικότητα του υποδοχέα D1 συσχετίζεται με το έλλειμμα σε κινητοποιημένη συμπεριφορά το οποίο χαρακτηρίζει την κατάθλιψη (Savitz & Drevets, 2013).

Με το ρόλο του άξονα και των μονοαμινών στο υπόβαθρο μπορεί να γίνει εστίαση σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, ξεκινώντας από την ημισφαιρική ανισορροπία που παρατηρείται. Το δεξί ημισφαίριο σχετίζεται με παράγοντες όπως είναι ο πεσιμισμός, τα αρνητικά σχήματα σκέψης, σκέψεις ενοχής και μομφής εαυτού, ελλείμματα στον ύπνο, η τάση απόσυρσης από τον εξωτερικό κόσμο και η στροφή προς τα έσω. Αντίθετα το αριστερό ημισφαίριο έχει μεγαλύτερο ρόλο σε διεργασίες λήψης απόφασης, και στην επεξεργασία απολαυστικών εμπειριών, επομένως η μειωμένη δραστηριότητά του στην κατάθλιψη μπορεί να αντανακλά την αναποφασιστικότητα και τα συμπτώματα ανηδονίας που χαρακτηρίζουν τα άτομα με τη διαταραχή (Hecht, 2010).

Οι Nutt et al., (2007) αναφέρονται στη νευροβιολογία συγκεκριμένων συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Συσχετίζουν την καταθλιπτική και λυπημένη διάθεση με ανώμαλη νευρωνική

δραστηριότητα στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στον κογχομετωπιαίο φλοιό. Ενώ οι Sarpley & Bitsika, (2010) συμπληρώνουν ότι μπορεί να συνδέεται με δυσλειτουργία στη δραστηριότητα του αριστερού ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού,

Το μειωμένο ενδιαφέρον ή απόλαυση, δηλαδή η ανηδονία σχετίζεται με την έσω-φλοιό-μεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό. Ο επικλινής πυρήνας σχετίζεται με την απόλαυση και μαζί με το οσφρητικό φύμα και το προμετωπιαίο φλοιό εμπλέκονται στην κινητοποίηση και στο συναίσθημα. Δυσλειτουργία αυτής της οδού, η οποία εννευρώνει μεταιχμιακές δομές όπως είναι ο επικλινής πυρήνας, η αμυγδαλή, ο κοιλιακός υπόκαμπος και φλοιώδεις περιοχές όπως είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, μπορεί να αποτελεί το υπόστρωμα συμπτωμάτων όπως απώλεια κινητοποίησης, ενδιαφέροντος, και αίσθησης απόλαυσης (Nutt et al., 2007). Υποστηρίζεται ότι η ντοπαμίνη εμπλέκεται κυρίως στην κωδικοποίηση παρακινητικών πτυχών της επεξεργασίας αμοιβής, ενώ είναι σχετικά αμέτοχη στην ηδονική εμπειρία, στην οποία κυρίως εμπλέκονται τα απιοειδή. Επίσης η αναποφασιστική ανηδονία μπορεί να οφείλεται σε υπερεκτίμηση του κόστους σε σύγκριση με την απόκτηση αμοιβής. Η συγκεκριμένη υπόθεση συμφωνεί με εκείνες της αρνητικής μεροληψίας, της υπερευαισθησίας στην τιμωρία και του μεροληπτικού μνημονικού στην κατάθλιψη (Treadway & Zald, 2011).

Το άγχος σχετίζεται με την υπερδραστηριότητα αμυγδαλής και ενώ δεν είναι γνωστό το νευροβιολογικό υπόστρωμα της κόπωσης και απώλειας ενέργειας, μπορεί να υποθεθεί ότι εμπλέκονται περιοχές που σχετίζονται με κινητική λειτουργία όπως το ραβδωτό και η παρεγκεφαλίδα. Από την άλλη αν η κόπωση είναι πιο νοητική μπορεί να σχετίζεται με την απάθεια και την έλλειψη κινητοποίησης, εμπλέκοντας περιοχές όπως είναι ο ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός είναι πιο πιθανόν να εμπλέκονται στη νοητική κόπωση. Ίσως γενικά το μειωμένο θετικό συναίσθημα να σχετίζεται κυρίως με τα συστήματα ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης. Ενώ συμπτώματα αρνητικού συναισθήματος να σχετίζονται πιο στενά με κυκλώματα σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (Nutt et al., 2007).

Μια γενική εικόνα των δεδομένων φανερώνει ότι όταν επηρεάζεται η συνδεσιμότητα ανάμεσα σε ενοποιητικές και εκτελεστικές περιοχές (πλάγιος κογχιαίος, ραμφοειδής, έσω και ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός και ραχιαίος πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου) και σε συναισθηματικές και σπλαχνικές περιοχές (κοιλιακός πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και κοιλιακός έσω προμετωπιαίος φλοιός, μαζί με τον υπόκαμπο, την αμυγδαλή και τον επικλινή πυρήνα), συντελείται μείωση στη ρυθμιστική ανατροφοδότηση στον εγκέφαλο από

τις *έλλογες* περιοχές στις *συναισθηματικές* περιοχές. Αυτό επιτρέπει στις συναισθηματικές περιοχές να ελέγχουν τον υποθάλαμο και συνεπώς τη νευροενδοκρινική δραστηριότητα, συντελώντας σε αυξημένες αποκρίσεις στρες και επικράτηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, σε αύξηση του φόβου και σε ακόλουθη απόσυρση του ατόμου από το περιβάλλον (Sarpley & Bitsika, 2010).

Οι Disner, Beevers, Haigh, & Beck, (2011), στο πλαίσιο της γνωστικής θεωρίας του Beck, αναφέρονται στις εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με τη μεροληπτική προσοχή, επεξεργασία, μνήμη, και το μηρυκασμό. Εγκεφαλικές περιοχές του φλοιού που συσχετίζονται με την προσοχή συμπεριλαμβάνουν τη διαβρεγματική αύλακα, την άνω κροταφική αύλακα και τον προμετωπιαίο φλοιό. Η απεμπλοκή της προσοχής απαιτεί την παρέμβαση από υψηλής τάξης φλοιώδεις περιοχές όπως είναι ο κοιλιακός πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, (έλεγχος επιλογής ερεθίσματος), ο ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, (εκτελεστική λειτουργία), και ο άνω βρεγματικός φλοιός, (μετατοπίσεις βλέμματος). Εκτός από τη μειωμένη δραστηριότητα σε αυτές τις περιοχές, στην κατάθλιψη, η αυξημένη δραστηριότητα στο ραμφοειδές πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου υποδεικνύει την απαίτηση μεγαλύτερου γνωστικού κόπου για την αναστολή της προσοχής από αρνητικά ερεθίσματα.

Σχετικά με τη μεροληψία σε επίπεδο επεξεργασίας αρνητικών συναισθηματικών ερεθισμάτων, τα συναισθηματικά ερεθίσματα προβάλλονται στην αμυγδαλή, μέσα από το θάλαμο, η οποία ερμηνεύει και διακρίνει τη συναισθηματική ποιότητα του ερεθίσματος και φαίνεται να ρυθμίζεται εν μέρει από ανασταλτικές εισροές από τον αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Η απόκριση της αμυγδαλής σε άτομα με κατάθλιψη είναι πιο έντονη, διαρκεί περισσότερο και υπάρχει ακόμα και όταν το ερέθισμα παρουσιάζεται υποσυνείδητα. Αυτή η αυξημένη απόκριση δημιουργεί σήμα από κάτω προς τα πάνω το οποίο συντελεί σε μεροληψία επεξεργασίας συναισθηματικού ερεθίσματος σε υψηλής τάξης φλοιώδεις περιοχές οδηγώντας σε δυσλειτουργική μετατροπή της αντίληψης του περιβάλλοντος. Παράλληλα ο μειωμένος γνωστικός έλεγχος της αμυγδαλής, εξαιτίας ανώμαλης ενεργοποίησης του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού οδηγεί σε επιμονή αντίληψης αρνητικών πληροφοριών. Επίσης η ελλειμματική συνδεσιμότητα ανάμεσα στο θάλαμο και το γνωστικό ραχιαίο φλοιό του προσαγωγίου μπορεί να αυξάνει τη δρομολόγηση πληροφοριών μέσα από το συναισθηματικό υπογενή φλοιό του προσαγωγίου, αυξάνοντας την αντιληπτή συναισθηματικότητα των εισερχόμενων ερεθισμάτων. Η μεροληψία φαίνεται ότι ενισχύεται από το μειωμένο θετικό συναίσθημα, εφόσον σε άτομα με κατάθλιψη παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού μετά από την

παρουσίαση θετικού ερεθίσματος. Παράλληλα το μεροληπτικό μνημονικό μάλλον σχετίζεται με υπερδραστηριότητα αμυγδαλής, η οποία προκαλεί την από κάτω προς τα πάνω ρύθμιση του ιππόκαμπου, κερκοφόρου και κέλυφους, επιτρέποντας την καταθλιπτική ανάμνηση χωρίς την ανάγκη πρόσληψης προμετωπιαίων περιοχών από πάνω προς τα κάτω.

Σχετικά με αυτά οι Eshel & Roiser (2010) συμπληρώνουν ότι άτομα με κατάθλιψη δυσκολεύονται στη χρήση συναισθηματικών πληροφοριών για την καθοδήγηση της συμπεριφοράς. Συγκεκριμένα επιδεικνύουν δυσπροσαρμοστικές αποκρίσεις στην τιμωρία, με την επίδοση να μειώνεται (υπέρ-ευαισθησία) ή να μην αυξάνεται (αμβλυμμένη απόκριση), πράγμα που αποτελεί ένδειξη ανώμαλα αρνητικών στάσεων και τάσεων διαστρέβλωσης των πληροφοριών του περιβάλλοντος για την επιβεβαίωση αυτών των μεροληπιών.

Ο μηρυκασμός σχετίζεται με αλλοιωμένη συναισθηματική και μνημονική επεξεργασία, αυξημένη επεξεργασία στοιχείων αυτό-αναφοράς και μειωμένη αναστολή αυτών των διεργασιών από πάνω προς τα κάτω. Γενικά μηρυκαστικά σχήματα σκέψης προωθούνται από διατηρημένη δραστηριότητα αμυγδαλής, ιππόκαμπου και υπογενή φλοιού του προσαγωγίου, η οποία επιμηκύνει τη συναισθηματική εμπειρία, αυξημένη δραστηριότητα του έσω προμετωπιαίου φλοιού, η οποία προωθεί την αυτό-αναφορική γνωστική λειτουργία, και τροποποιημένη λειτουργία του ραμφοειδή φλοιού του προσαγωγίου, ο οποίος ρυθμίζει την αναστολή των συναισθηματικών ερεθισμάτων (Disner, Beevers, Haigh, & Beck, 2011).

Οι Hamilton, Chen & Gotlib (2013), επιχειρούν την ενοποίηση των συμπτωμάτων με εγκεφαλικά δίκτυα. Ο μηρυκασμός σχετίζεται με το δίκτυο προκαθορισμένης κατάστασης (οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, έσω προμετωπιαίος φλοιός και έσω κροταφικός φλοιός), είναι ενεργοποιημένο όταν το άτομο δεν ασχολείται με κάποια δοκιμασία. Η άρση συναισθηματιών αναστολών σχετίζεται με το εκτελεστικό δίκτυο (ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, πλάγιος βρεγματικός φλοιός) και η συναισθηματική υπέρ-αποκριτικότητα με το δίκτυο προεξοχής (πρόσθια νήσος, αμυγδαλή και φλοιός της πρόσθιας νήσου).

Οι De Raedt & Koster (2010), εξετάζουν το λόγο για τον οποίον, άτομα που πέρασαν ένα επεισόδιο μονοπολικής κατάθλιψης είναι πιο επιρρεπή για υποτροπή. Αναφερόμενοι στην υπόθεση των Sheppard & Teasdale, (2000) υποστηρίζουν ότι δύο είναι οι πιθανές πηγές δυσλειτουργικής σκέψης στην κατάθλιψη, η αυξημένη πρόσβαση σε δυσλειτουργικά σχήματα και η μειωμένη ρύθμιση των σκέψεων και συναισθημάτων που απορρέουν από την ενεργοποίηση του σχήματος. Μετά από ένα επεισόδιο κατάθλιψης, οι επιδράσεις που έχουν

αναφερθεί ότι προκαλεί η υπερκορτιζολαιμία, καθιστούν πιο αντιδραστικό τον άξονα, αφού μειώνεται η δραστηριότητα σε περιοχές του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, επιμηκύνεται η δραστηριότητα αμυγδαλής και συνεπώς διατηρείται το αρνητικό συναίσθημα. Επίσης η μείωση δραστηριότητας στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό συντελεί σε έλλειψη ελέγχου της αμυγδαλής μέσα από τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Επομένως μετά από κάθε επεισόδιο ενισχύεται η σύνδεση ανάμεσα στην καταθλιπτική διάθεση και τα αρνητικά σχήματα σκέψης, και μειώνεται ο έλεγχος της σχετικής απόκρισης.

Αξίζει να γίνει σύντομη αναφορά σε κάποιους από τους παράγοντες που βρίσκονται στο υπόστρωμα αυτών των εγκεφαλικών ελλειμμάτων. Ένας μηχανισμός μέσα από τον οποίον το στρες επιδρά σε περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβάνει τη μείωση των επιπέδων νευροτροφικών παραγόντων, οι οποίοι είναι σημαντικοί για την επιβίωση, τη διαφοροποίηση και τη φυσιολογική λειτουργία των νευρώνων. Η σημασία τους επιβεβαιώνεται από το ότι η έκχυση του νευροτροφικού παράγοντα στο μεσεγκέφαλο ή σε περιοχές του ιππόκαμπου προκαλεί όμοιες συμπεριφοριστικές αποκρίσεις με εκείνες των αντικαταθλιπτικών (Lanfumeey, Mongeau, Cohen-Salmon, & Hamon, 2008).

Οι Fiori & Turecki (2012) αναφέρουν ότι εκτός από γονίδια, επίδραση έχουν επιγενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων χωρίς να τροποποιούν την αλληλουχία DNA. Κάποιες από τις ανωμαλίες που αναφέρουν συμπεριλαμβάνουν ανωμαλίες στην έκφραση υποδοχέων γλουταμινικού και GABA σε προμετωπιαίες και μεταιχμιακές περιοχές, στην έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στις οδούς σηματοδότησης των νευροτροφικών, του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών και των νευρογλοιακών κυττάρων. Έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργική έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με το σύστημα πολυαμινών συμπεριλαμβάνοντας το μεταβολισμό τους, συνάψεις και τους προσυναπτικούς παράγοντες που ελέγχουν την απελευθέρωσή τους.

Η μείζων κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με αυξημένους δείκτες φλεγμονής και υποδεικνύεται ότι αρχικά υψηλά επίπεδα κυτοκινών μπορούν να προβλέψουν φτωχή απόκριση στη θεραπεία. Επειδή η φλεγμονή δεν είναι ούτε απαραίτητη ούτε επαρκής ως αιτία μείζονος κατάθλιψης, ίσως έχει δευτερεύοντα ρόλο. Έχει φανεί σχετικά ότι αυξημένοι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες συντελούν σε υπερδραστηριότητα του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα, σε μειωμένη παραγωγή σεροτονίνης, σε αύξηση διεγερτοτοξικότητας, και επηρεάζουν τη σύνθεση και επαναπρόσληψη ντοπαμίνης (Krishnadas & Cavanagh, 2012). Οι Leonard & Maes (2012) υποστηρίζουν ότι οι

περισσότερες νευροχημικές επιδράσεις παραγόντων όπως η κυτταρικά μεσολαβημένη ενεργοποίηση ανοσοποιητικού, η φλεγμονή και οξειδωτικές και nitrosative οδοί συντελούν γενικά σε νευροπρόοδο, η οποία αποτελεί συνδυασμός εκφυλισμού του νευρώνα, νευρωνικής απόπτωσης, και χαμηλωμένη νευρογένεση και νευροπλαστικότητα, η οποία επιδεινώνει το φαινότυπο της κατάθλιψης.

Αντικαταθλιπτικές θεραπείες μπορεί να αντισταθμίσουν αυτές τις δυσλειτουργίες τροποποιώντας την παθολογική μεταιχμιακή δραστηριότητα η οποία μεσολαβεί σε καταθλιπτικά συμπτώματα, ή ενισχύοντας την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων. Παράλληλα φαίνεται ότι ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι μπορούν να ασκήσουν επίδραση σε κάποια από αυτά τα νευροβιολογικά ελλείμματα. Παραδείγματα αυτής της επίδρασης παρουσιάζονται στη συνέχεια.

5.1.2. Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της μονοπολικής κατάθλιψης

Η βιβλιογραφία φαίνεται να υποστηρίζει ότι ψυχολογικές θεραπείες, όπως είναι η γνωστική και συμπεριφοριστική και η διαπροσωπική ψυχοθεραπεία, μπορούν να μειώσουν συμπτώματα κατάθλιψης σε όλα τα επίπεδα σοβαρότητας. Συχνά τα οφέλη αυτών των μεθόδων δεν εμφανίζονται με την ίδια ταχύτητα της φαρμακοθεραπείας, ωστόσο θεωρούνται πιο διαρκείς οι επιδράσεις τους, ιδιαίτερα όσον αφορά την πρόληψη της υποτροπής (Lampe, Coulston & Berk, 2013). Έχει φανεί πως σε περιπτώσεις δυσθυμίας και χρόνιας κατάθλιψης, οι φαρμακολογικές θεραπείες μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές ακόμα και αν η κλινική σημασία της διαφοράς δεν είναι σημαντική. Στη μη-χρόνια κατάθλιψη τυπικά προτιμάται η ψυχοθεραπεία (Cuijpers, van Straten, van Oppen, & Andersson, (2008).

Σχετικά με την αποτελεσματική ψυχοθεραπεία η μέγιστη αποτελεσματικότητα απαιτεί καλά εκπαιδευμένους και έμπειρους θεραπευτές (Lampe, Coulston & Berk, 2013). Παράλληλα το μέγεθος της επίδρασης φαίνεται ότι συσχετίζεται με τον αριθμό των ψυχοθεραπευτικών συνεδριών και ότι τουλάχιστον 18 συνεδρίες είναι απαραίτητες για τη βέλτιστη επίδραση. (Cuijpers et al. 2010). Συγκεκριμένα βρέθηκε μικρή συσχέτιση ανάμεσα στην αποτελεσματικότητα και στον αριθμό των συνεδριών, τη διάρκεια των συνεδριών, το συνολικό χρόνο επαφής και τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας, ενώ ισχυρή συσχέτιση είχε με τον αριθμό των συνεδριών ανά εβδομάδα. Επομένως η ένταση της ψυχοθεραπείας

φαίνεται να καθορίζει την αποτελεσματικότητά της. Σίγουρα θα υπάρχουν ατομικές διαφορές αλλά μια πιθανή εξήγηση για αυτά τα ευρήματα αντλείται από μοντέλα ζώων τα οποία υποδεικνύουν πως η μάθηση απαιτεί τη συνεχή επιβίωση νευρώνων που διαμορφώθηκαν σε χρονικό πλαίσιο πέντε ημερών. Άλλη εξήγηση είναι ότι η ψυχοθεραπευτική σχέση αναπτύσσεται πιο γρήγορα όταν η επαφή είναι πιο εντατική (Cujpers, Huibers, Ebert, Koole & Andersson, 2013).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ψυχολογικές θεραπείες φαίνεται πως έχουν μεγαλύτερη επίδραση για εξωτερικούς ασθενείς από ότι για εσωτερικούς. Ίσως αυτό να οφείλεται στο ότι εσωτερικοί ασθενείς συχνά λαμβάνουν παράλληλα ποικίλες μορφές θεραπείας. Επίσης σε εσωτερικούς ασθενείς συχνά υπάρχει συννοσηρότητα, τα συμπτώματα είναι πιο σοβαρά και συχνά έχουν βιώσει επαλειμμένα επεισόδια σε αντιπαράθεση με τους εξωτερικούς, οι οποίοι συχνά συμπεριλαμβάνουν άτομα πρώτου επεισοδίου. Παρά ταύτα οι ψυχολογικές παρεμβάσεις έχουν θετική επίδραση σε εσωτερικούς ασθενείς ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με τη συνήθη μορφή θεραπείας τους, (Cujipers et al., 2011)

Σημαντικό για την κατανόηση της αποτελεσματικότητας των ψυχολογικών παρεμβάσεων για την κατάθλιψη είναι η κατανόηση του τρόπου με τον οποίον η ψυχοθεραπεία επηρεάζει το νευροβιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής. Για παράδειγμα κάποιες ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι επιχειρούν να ενισχύσουν τις ικανότητες επίλυσης προβλημάτων, την αναπαράσταση εαυτού του ασθενή και τη ρύθμιση συναισθηματικών καταστάσεων. Κάποιες περιοχές οι οποίες έχουν συσχετιστεί με αυτές τις λειτουργίες συμπεριλαμβάνουν το ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, τον κοιλιακό και ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, κοιλιακές και ραχιαίες υποπεριοχές του έσω προμετωπιαίου φλοιού, τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, το προσφηνοειδές λοβίο, το φλοιό της νήσου, την αμυγδαλή και τον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (Karlsson, 2011).

Στο πλαίσιο του γνωστικού νευροψυχολογικού μοντέλου της κατάθλιψης, υποστηρίζεται ότι ο κοινός παράγοντας διάφορων μορφών θεραπείας, είναι η επίδραση που έχουν σε μεροληψίες συναισθηματικής επεξεργασίας. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μοντέλο γενετικοί και/ή περιβαλλοντικοί παράγοντες, μπορούν να συντελέσουν σε ανωμαλίες στη διαβίβαση μονοαμινών, οδηγώντας σε μεροληψίες συναισθηματικής επεξεργασίας, οι οποίες προκαλούν τα αρνητικά σχήματα. Αυτά τα σχήματα είναι σταθερά και αυτό-ενισχυόμενα επειδή, εκτός από τις από τις ανιούσες αρνητικές μεροληψίες, οι οποίες συνεισφέρουν στο σχηματισμό τους (για παράδειγμα μεροληψίες αντίληψης), τα ίδια τα σχήματα προκαλούν κατιούσες αρνητικές

μεροληψίες, οι οποίες συνεισφέρουν στη διατήρηση της καταθλιπτικής κατάστασης (για παράδειγμα μεροληψίες προσοχής). Οι θεραπείες δεν επιδρούν άμεσα στη διάθεση, αλλά τροποποιούν την επεξεργασία συναισθηματικών ερεθισμάτων, με τις φαρμακολογικές να δρουν σε χαμηλού επιπέδου αρνητικές μεροληψίες, όπως είναι οι αντιληπτικές, ενώ οι ψυχολογικές επιλύουν τις υψηλού επιπέδου αρνητικές μεροληψίες όπως είναι οι μεροληψίες προσοχής (Roiser, Elliott & Sahakian, 2012).

Ο Sharpley, (2010) δίνει έμφαση στο ρόλο του στρες στην κλινική και νευροβιολογική αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας. Η διαμόρφωση και διατήρηση διαπροσωπικού δεσμού του ψυχοθεραπευτή με τον ασθενή μπορεί να συντελέσει σε μείωση της υπερκορτιζολαιμίας που συντελεί στη διατήρηση των καταθλιπτικών συμπεριφορών. Έχει φανεί ότι η υπερκορτιζολαιμική βλάβη, εξαιτίας της έλλειψης μητρικής διέγερσης και φροντίδας μπορεί να αναστραφεί μετά από την επαναφορά της μητρικής φροντίδας, μέσα από την ιπποκάμπια νευρογένεση. Η έντονη λεχτική υποστήριξη και προσοχή που παρέχεται κατά τις ψυχολογικές θεραπείες μπορεί να αποτελούν παράλληλη εμπειρία με εκείνη της μητρικής φροντίδας για καταθλιπτικούς ασθενείς, οι οποίοι μπορεί προηγουμένως να έχουν χάσει πόρους κοινωνικής ενίσχυσης. Επίσης, οι συμπεριφοριστικές θεραπείες ενθαρρύνουν την εμπλοκή του ατόμου σε συμπεριφορές οι οποίες μπορεί να επιφέρουν κοινωνική και προσωπική απόλαυση. Η αντικατάσταση συμπεριφορών κοινωνικής απόσυρσης με συμπεριφορές κοινωνικής εμπλοκής μπορεί μέσα από την εξοικείωση να συντελέσει στη μείωση του στρες που προκαλούσε προηγουμένως συντελώντας σε υπερκορτιζολαιμία.

Οι Buchheim et al. (2012), εξέτασαν μεταβολές σε προμετωπιαία-μεταιχμιακή λειτουργία σε 16 εξωτερικούς ασθενείς μετά από 15 μήνες μακροπρόθεσμης ψυχοδυναμικής θεραπείας. Κατά τις απεικονίσεις παρουσιάστηκαν στους συμμετέχοντες σκηνές που σχετίζονταν με προσκόλληση. Οι σκηνές περιείχαν ουδέτερες περιγραφές και περιγραφές με προτάσεις προσωπικής σημασίας, οι οποίες αντλήθηκαν από προηγηθέντα συνέντευξη. Στην περίπτωση εξατομικευμένης προσκόλλησης αρχικά ήταν υπερδραστήριες κάποιες περιοχές στις οποίες μειώθηκε η δραστηριότητα μετά τη θεραπεία. Αυτές οι περιοχές συμπεριλάμβαναν το αριστερό πρόσθιο σύμπλεγμα ιππόκαμπου-αμυγδαλής (εντοπισμός συναισθηματικών ερεθισμάτων), τον υπογενή φλοιό του προσαγωγίου (ρύθμιση της διάθεσης) και ο πρόσθιος έσω προμετωπιαίος φλοιός (εκούσια συναισθηματική ρύθμιση).

Ο Beauregard (2009) αναφέρεται σε μια μελέτη 13 ασθενών (Martin et al., 2001) στην οποία μετά από την αρχική σάρωση, ακολούθησαν έξι μονόωρες εβδομαδιαίες συνεδρίες

διαπροσωπικής ψυχοθεραπείας, με σκοπό την εκμάθηση στρατηγικών επίλυσης διαπροσωπικών ζητημάτων. Η θεραπεία ήταν αποτελεσματική και συσχετίστηκε με αυξημένη δραστηριότητα στο δεξιό οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στα δεξιά βασικά γάγγλια. Για την ίδια μελέτη συμπληρώνουν οι Roffman, Marci, Glick, Dougherty & Rauch (2005) ότι υπήρχε μια δεύτερη ομάδα, η οποία έλαβε βενλαφαξίνη (αντικαταθλιπτικό της ομάδας αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης). Σε αυτήν την ομάδα επίσης παρατηρήθηκε αύξηση στην αιματική ροή στα δεξιά βασικά γάγγλια, αλλά όχι στη δραστηριότητα οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου.

Περισσότερα δεδομένα για τη σύγκριση ψυχοθεραπείας και φαρμακοθεραπείας αναδεικνύονται σε όμοια μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε παροξετίνη. Κατά την αρχική σάρωση, οι συμμετέχοντες εμφάνιζαν υψηλότερη ενεργοποίηση στον προμετωπιαίο φλοιό, στον κερκοφόρο και στο θάλαμο, ενώ μικρότερη δραστηριότητα φάνηκε στο κροταφικό λοβό. Ακολούθησαν 12 εβδομάδες θεραπείας με παροξετίνη ή διαπροσωπική ψυχοθεραπεία, με μεγαλύτερη κλινική βελτίωση στην ομάδα παροξετίνης. Στην ομάδα διαπροσωπικής θεραπείας μειώθηκε η δραστηριότητα στο δεξί προμετωπιαίο φλοιό (συμπεριλαμβανόμενο το ραχιαίο πλάγιο), στο αριστερό έσω πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στον κερκοφόρο πυρήνα, ενώ αύξηση παρατηρήθηκε στον αριστερό κροταφικό λοβό, και στην αριστερή νήσο. Στην ομάδα παροξετίνης φάνηκε μείωση στον προμετωπιαίο φλοιό, στο αριστερό κοιλιακό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στο κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, ενώ αύξηση παρατηρήθηκε στον αριστερό κροταφικό λοβό, και στη δεξιά νήσο. Η κλινική βελτίωση συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό και στην αριστερή πρόσθια έλικα προσαγωγίου, και αυξήσεις στον αριστερό κροταφικό λοβό. Αποδίδουν οι ίδιοι την αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας στη συναπτική πλαστικότητα. Συγκεκριμένα η διαπροσωπική θεραπεία επιδιώκει να βελτιώσει την κοινωνικοποίηση, επομένως εγκεφαλικές περιοχές που μεσολαβούν στην κοινωνικοποίηση μπορεί εμφανίσουν μείωση της νευρωνικής συνδεσιμότητας. Για παράδειγμα η κοινωνική απομόνωση φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα στο φλοιό του προσαγωγίου, επομένως καθώς η κοινωνική συμπεριφορά βελτιώνεται, μειώνεται παράλληλα η δραστηριότητα του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (Brody et al., 2001).

Άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη αποτελεί εκείνη των Goldapple et. al. (2004). Σε εκείνη εξετάστηκαν 17 εξωτερικοί ασθενείς, οι οποίοι δεν χορηγούνταν φαρμακευτική αγωγή. Κατά τη θεραπευτική διαδικασία 15-20 συνεδριών, έμαθαν κάποιες συμπεριφοριστικές και γνωστικές στρατηγικές, οι οποίες αποσκοπούσαν στη μείωση της διάθεσης δυσφορίας και της

αυτόματης αντιδραστικότητας σε αρνητικές σκέψεις και στάσεις. Εκπαιδεύτηκαν στη γνωστική εποπτεία για να μπορούν να αποσυναρμολογούν φαινομενικά πολύπλοκες αλυσίδες σκέψης και συναισθημάτων σε ξεχωριστά τμήματα. Συμπεριφοριστικά τους δόθηκε η οδηγία να αυξήσουν τη συχνότητα των ευχάριστων γεγονότων στη ζωή τους. Ανάμεσα στις συνεδρίες τους ζητήθηκε να καταγράψουν τη σκέψη τους και να αποτιμήσουν τις ερμηνείες και τις πεποιθήσεις τους μέσα από συμπεριφοριστικά πειράματα.

Σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε 14 άτομα. Σε αυτά βρέθηκαν αυξήσεις στον ιππόκαμπο και στο ραχιαίο έσω φλοιό του προσαγωγίου, και μειώσεις στο ραχιαίο, κοιλιακό και έσω κογχιαίο προμετωπιαίο φλοιό, στον κάτω κροταφικό λοβό και στο βρεγματικό λοβό. Οι ίδιοι θεωρούν ότι τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν ως αύξηση της προσοχής προς υποκειμενικά συναισθηματικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα, μια μαθημένη ικανότητα μείωσης των φλοιωδών διεργασιών σε επίπεδο κωδικοποίησης και ανάκλησης δυσπροσαρμοστικών συνειρμικών αναμνήσεων, όπως και με μείωση σε μηρυκασμούς και σε υπερβολική επεξεργασία άσχετων πληροφοριών. Ωστόσο οι Roffman et al., (2005) θεωρούν αντιφατικό το εύρημα, αφού συνήθως η κατάθλιψη συσχετίζεται με αρχική μειωμένη δραστηριότητα του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού. Η μείωση σε προμετωπιαίο μεταβολισμό έχει συσχετιστεί με τη θεραπευτική ελάττωση του ενεργού επανασυλλογισμού και της επανεκτίμησης συναισθηματικών ιδεών. Αυτό, θεωρούν ότι έρχεται σε σύγκρουση με τη θέση ότι η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία ενισχύει τις ικανότητες των ασθενών να επανεκτιμούν τα ερεθίσματα που προκαλούν συναίσθημα.

Στην ίδια μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση με μια δεύτερη ομάδα ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει παροξετίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς, ο μεταβολισμός προμετωπιαίου φλοιού αυξήθηκε, ενώ είχαν την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα. Επίσης ενώ στην ψυχοθεραπευτική ομάδα παρατηρήθηκαν μετά-θεραπευτική αύξηση δραστηριότητας στον ιππόκαμπο, στην παραιπποκάμπια έλικα, και στη ραχιαία κερκοφόρα έλικα, στην ομάδα παροξετίνης μειώθηκε η δραστηριότητα στον ιππόκαμπο, σε παραιπποκάμπιες περιοχές, στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στον κοιλιακό υπογενή φλοιό του προσαγωγίου. Υποδεικνύεται επομένως ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ασκούν επιδράσεις από κάτω προς τα πάνω, μέσα από την αποδέσμευση κοιλιακών μετωπιαίων και μεταιχμιακών περιοχών. Αντίθετα η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία είχε επίδραση από πάνω προς τα κάτω μέσα από τη μείωση της φλοιώδης επεξεργασίας προς όφελος των κοιλιακών και μεταιχμιακών περιοχών. Όπως προαναφέρθηκε αυτά τα αποτελέσματα όπως και η ερμηνεία τους έρχονται σε σύγκρουση με το μοντέλο συναισθηματικής ρύθμισης των Oschner et al. (2002) στο οποίο υποστηρίζεται ότι η κοιλιακή μετωπιαία και μεταιχμιακή

υπερδραστηριότητα επιδεινώνει το αρνητικό συναίσθημα. Αυτού του είδους αντιφάσεις αναμένεται ότι θα εξηγηθούν κατάλληλα καθώς αυξάνεται η γνώση για τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς δράσης της ψυχοθεραπείας.

Οι Frewen, Dozois, & Lanius, (2008) υποστηρίζουν ένα μοντέλο γνωστικής θεραπείας, σύμφωνα με το οποίο ενώ οι μεταιχμιακές και οι κοιλιακές προμετωπιαίες δομές παράγουν αρνητικό συναίσθημα ως απόκριση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, το ραχιαίο προμετωπιαίο κύκλωμα μπορεί, μέσα από τεχνικές επανεκτίμησης, να μετριάσει αυτήν την εκροή από τις πιο κοιλιακές δομές. Σημειώνουν ότι στο πλαίσιο της γνωστικής-συμπεριφοριστικής θεραπείας για κατάθλιψη, συχνά ζητείται από ασθενείς να θυμηθούν κακές ή επίπονες αναμνήσεις και να επανεκτιμήσουν την αρνητικότητα τους προς την ανάμνηση. Αναφέρουν μια σχετική μελέτη (Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli, 2002) στην οποία η επανεκτίμηση συσχετίστηκε με βελτιωμένη διάθεση και αυξημένη ενεργοποίηση στο ραχιαίο πλάγιο και ραχιαίο έσω προμετωπιαίο φλοιό, και μειωμένη ενεργοποίηση στην αμυγδαλή και τον κογχομετωπιαίο φλοιό.

Σχετικά με την ετερογένεια που παρουσιάζεται στις μελέτες πάνω στη νευροβιολογία της ψυχοθεραπείας της μείζονος κατάθλιψης, ο Linden (2006) σημειώνει πως μπορεί να οφείλονται στην ποικιλομορφία των συμπτωμάτων, στη χρήση παραδειγμάτων κατάστασης ηρεμίας αντί για πρόκλησης συμπτωμάτων, ή στην απουσία πλήρους προσδιορισμού των ανωμαλιών και της αναπαραγωγής τους. Επίσης υποδεικνύει τη σημασία της έλλειψης δεδομένων για τον όγκο φαιάς ουσίας στις περιοχές που προσδιορίζονται, αναφέροντας ότι η υπέρ-δραστηριότητα ή υπό-δραστηριότητα μπορεί να επηρεάζεται από τον όγκου φλοιού.

Σχετικά με τα παραπάνω δεδομένα, οι Frewen, Dozois & Lanius, (2008) θεωρούν ότι παρά τις διαφορές, τα αποτελέσματα κυρίως συσχετίζονται με τροποποιημένη λειτουργικότητα στον προμετωπιαίο φλοιό (συμπεριλαμβάνοντας ραχιαίες και κοιλιακές πλάγιες και έσω περιοχές) και στο φλοιό του προσαγωγίου (πρόσθιες και οπίσθιες). Τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με τους στόχους της γνωστικής συμπεριφοριστικής και διαπροσωπικής ψυχοθεραπείας, δηλαδή την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, την αυτό-αντίληψη, και το συναίσθημα. Ιδιαίτερα η μεταβολή στη δραστηριότητα του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να αντανακλά βελτιωμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων (για παράδειγμα πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση του στρες) ή μπορεί να αντανακλά μειώσεις στο αρνητικό συναίσθημα και στις σχετικές γνωστικές διεργασίες όπως είναι η ανησυχία και ο συλλογισμός. Αντίθετα, η μεταβολή στη δραστηριότητα του κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, ιδιαίτερα στο δεξί ημισφαίριο, όπως και του πρόσθιου και οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου και σε έσω προμετωπιαίες περιοχές μπορεί να αντανακλούν

βελτιωμένη ρύθμιση συναισθήματος και αυτό-αντίληψης, καθώς αυτές οι περιοχές θεωρείται ότι εμπλέκονται σε αυτές τις ψυχολογικές λειτουργίες.

Η επίδραση της ψυχοθεραπείας φαίνεται και στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της απόκρισης στην αμοιβή. Στη μελέτη των Dichter et al. (2009) συμμετείχαν 12 άτομα με κατάθλιψη και 15 υγιά της ομάδας ελέγχου. Κατά τις απεικονίσεις χρησιμοποιήθηκε δοκιμασία *τροχός της τύχης* στην οποία έπρεπε να επιλέξουν ανάμεσα σε δύο πιθανότητες κέρδους. Καθώς περίμεναν το αποτέλεσμα έπρεπε να βαθμολογήσουν το πόσο πίστευαν ότι θα κερδίσουν, και μετά από το αποτέλεσμα βαθμολόγησαν το πόσο ευχαριστημένοι είναι. Επομένως η κάθε δοκιμασία αποτελούνταν από *επιλογή, αναμονή και ανατροφοδότηση*. Ανάμεσα στις απεικονίσεις πραγματοποιήθηκαν 8-14 (ανάλογα με την αποτελεσματικότητα) εβδομαδιαίες συνεδρίες της θεραπείας συμπεριφοριστικής ενεργοποίησης για κατάθλιψη. Η συγκεκριμένη μέθοδο ψυχοθεραπείας ενθαρρύνει τον ασθενή να εκθέσει τον εαυτό του σε ενισχυτικές καταστάσεις και να αναστέλλει τη συμπεριφοριστική απόσυρση. Αποσκοπεί στη μείωση συμπεριφορών αποφυγής, και στην αύξηση λειτουργικών συμπεριφορών και συμπεριφορών, οι οποίες πιθανόν να αποδίδουν αμοιβή.

Μετά τη θεραπεία φάνηκαν μεταβολές εγκεφαλικής δραστηριότητας και στις τρεις συνθήκες. Κατά τη συνθήκη επιλογής αυξήθηκε η δραστηριότητα στο δεξί υπογενή φλοιό του προσαγωγίου, στη δεξιά οπίσθια άνω κροταφική έλικα και σε μέρη της αριστερής υπερχειλίας έλικας. Μειωμένη δραστηριότητα φάνηκε στη δεξιά αμυγδαλή ίσως επειδή μια αρχική ήπια αποστροφή στην επιλογή, εξαιτίας της αναποφασιστικότητας που χαρακτηρίζει τα άτομα με κατάθλιψη, μπορεί να εξάλειψε η ψυχοθεραπεία. Μειωμένη δραστηριότητα επίσης παρατηρήθηκε στη δεξιά άνω μετωπιαία έλικα, στο δεξί ινιακό φλοιό, στη δεξιά προκεντρική έλικα, αριστερή υπερχειλία έλικα και αριστερή κάτω κροταφική έλικα.

Στη συνθήκη προσμονής αμοιβής αυξήθηκε η δραστηριότητα σε περιοχές στις οποίες ήταν μειωμένη πριν από τη θεραπεία. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τον αριστερό κερκοφόρο πυρήνα, περιοχές της αριστερής γλωσσικής έλικας, τον αριστερό ινιακό φλοιό, την αριστερή παραιπποκάμπια έλικα, και το δεξιο κροταφικό φλοιό. Ενώ κατά την ανατροφοδότηση αμοιβής φάνηκε μειωμένη δραστηριότητα στο δεξιο κερκοφόρο πυρήνα και σε μέρος του υπογενή φλοιού του προσαγωγίου. Αυξημένη δραστηριότητα φάνηκε στη δεξιά πλάγια κογχομετωπιαία έλικα, πιθανώς αντανakλώντας το ρόλο του κογχομετωπιαίου φλοιού στη ρύθμιση της συναισθηματικής αξιολόγησης αμοιβών, της στόχο-κατευθυνόμενης συμπεριφοράς και πιο συγκεκριμένα την εμπλοκή του στην ανατροφοδότηση στην

επεξεργασία ματαίωσης συναισθηματικών. Μπορεί με άλλα λόγια στην αρχή, τα άτομα να μην είχαν μεγάλες προσδοκίες κέρδους, πράγμα που άλλαξε μετά την ψυχοθεραπεία και η αυξημένη ματαίωση σε σχέση με τις προσδοκίες τους, προκάλεσε μεγαλύτερη ενεργοποίηση κορχομετωπιαίου φλοιού.

Το εύρημα αυξημένης ενεργοποίησης ραχιαίου ραβδωτού αντί για κοιλιακού μπορεί να οφείλεται στα χαρακτηριστικά της δοκιμασίας, αφού έπρεπε να αποκριθούν συμπεριφοριστικά σε κάθε φάση. Οι σημαντικές μεταβολές συμπεριλαμβάνουν την ομαλοποίηση σε περιοχές όπως ο υπογενής φλοιός του προσαγωγίου κατά την επιλογή αμοιβής, το ραβδωτό κατά την προσμονή, και τον κορχομετωπιαίο φλοιό κατά την ανατροφοδότηση αμοιβής.

Μέσα από την ψυχοθεραπεία επιτυγχάνεται επίσης, η ομαλοποίηση του ελλειμματικού γνωστικού ελέγχου σε συναισθηματικά πλαίσια. Οι Dichter, Felder & Smoski (2010) παρουσιάζουν την επίδραση που έχει η σύντομη θεραπεία συμπεριφοριστικής ενεργοποίησης στο νευροβιολογικό υπόστρωμα αυτής του γνωστικού ελέγχου στην παρουσία συναισθηματικού ερεθίσματος. Υποστηρίζεται ότι άτομα με κατάθλιψη απαιτούν μεγαλύτερο γνωστικό κόπο για να μπορέσουν να αποσυνδέσουν την προσοχή τους από λυπητερά ερεθίσματα, για να εστιάσουν σε ερεθίσματα γνωστικού ελέγχου. Αυτός ο αυξημένος κόπος αντανακλάται στην αυξημένη δραστηριότητα σε προμετωπιαίες περιοχές σε αυτές τις συνθήκες. Πράγματι μετά από την επιτυχή ψυχοθεραπεία μειώθηκε η ενεργοποίηση σε προμετωπιαίες περιοχές, όπως είναι η παραπροσαγωγός έλικα, ο δεξιός κορχομετωπιαίος φλοιός (συναισθηματική αξιολόγηση), ο δεξιός μετωπιαίος πόλος (εκτελεστικός έλεγχος, ιεραρχεί την επεξεργασία πληροφοριών) και η αριστερή μετά-κεντρική έλικα.

Σε βιοχημικό επίπεδο εξετάστηκε σε 9 άτομα με κατάθλιψη και 8 με άτυπη κατάθλιψη, η επίδραση της ψυχοδυναμικής ψυχοθεραπείας πάνω στην πυκνότητα του μεταφορέα σεροτονίνης στο μεσεγκέφαλο και του μεταφορέα ντοπαμίνης στο ραβδωτό (Lehto et al. 2008). Μετά από 12 μήνες ψυχοδυναμικής ψυχοθεραπείας παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων και στις δύο ομάδες ασθενών, ωστόσο μόνο στα άτομα με άτυπη κατάθλιψη παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της πυκνότητας του μεταφορέα σεροτονίνης στο μεσεγκέφαλο. Σε καμία ομάδα δεν παρουσιάστηκαν μεταβολές σε επίπεδα του μεταφορέα ντοπαμίνης. Η αύξηση του μεταφορέα σεροτονίνης μπορεί να οφείλονταν σε κάποιους άγνωστους μηχανισμούς προσαρμογής οι οποίοι προκαλούν αύξηση είτε στα επίπεδα του μεταφορέα είτε σε σεροτονινεργικές συναπτικές απολήξεις, αυξάνοντας επομένως τη

σεροτονινεργική δραστηριότητα και βελτιώνοντας τη διάθεση. Οι ίδιοι υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές σε επίπεδα σεροτονίνης λειτουργούν ανεξάρτητα από την κλινική κατάθλιψη και πρέπει να θεωρηθούν μόνο μικρό τμήμα των εγκεφαλικών μεταβλητών που προκαλούνται από την ψυχοθεραπεία.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η αποτελεσματική ψυχοθεραπεία μπορεί να ασκεί επίδραση σε νευροβιολογικούς και βιοχημικούς παράγοντες της μείζων καταθλιπτικής διαταραχής. Σχετικά με αντιφάσεις στα δεδομένα, καλύτερες εξηγήσεις αναμένεται ότι θα δοθούν καθώς εξελίσσονται οι μεθοδολογίες και η γνώση των νευροβιολογικών λεπτομερειών των διάφορων πτυχών και συμπτωμάτων της διαταραχής. Λιγότερο ενθαρρυντικά είναι τα δεδομένα για τη διπολική κατάθλιψη. Στη διπολική παρά την αποτελεσματικότητα που φαίνεται να έχει η ψυχοθεραπεία, μάλλον δεν ενδείκνυται χωρίς την παράλληλη λήψη φαρμακευτικής θεραπείας.

5.2. Η διπολική διαταραχή

Η διπολική κατάθλιψη χρησιμοποιείται σαν όρος για διαταραχές οι οποίες περιλαμβάνουν συμπτώματα μανίας και κατάθλιψης. Πρόκειται για μια ομάδα συναισθηματικών διαταραχών η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια κατάθλιψης, με χαμηλή διάθεση, απώλεια ενέργειας και τα σχετικά συμπτώματα, και επεισόδια μανίας τα οποία χαρακτηρίζονται από ανεβασμένη ή ευερέθιστη διάθεση, ή υπομανίας της οποίας τα συμπτώματα είναι λιγότερο σοβαρά ή εκτενή. Τέσσερεις είναι οι γνωστοί υπότυποι της διαταραχής. Η τύπου I, χαρακτηρίζεται από επεισόδια κατάθλιψης και τουλάχιστον ένα επεισόδιο πλήρης μανίας. Ο δεύτερος υπότυπος, διπολική διαταραχή τύπου II, χαρακτηρίζεται από αρκετά παρατεταμένα επεισόδια κατάθλιψης και τουλάχιστον ένα υπομανιακό επεισόδιο αλλά όχι μανιακά επεισόδια. Η κυκλοθυμική διαταραχή, χαρακτηρίζεται από πολλές περιόδους υπομανιακών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, χωρίς τα καταθλιπτικά συμπτώματα να ανταποκρίνονται στα κριτήρια για καταθλιπτικά επεισόδια. Και η τέταρτη υποκατηγορία είναι η διπολική διαταραχή η οποία δεν κατατάσσεται στις άλλες κατηγορίες και χαρακτηρίζεται από τα δύο είδη συμπτωμάτων που μπορεί να εναλλάσσονται γρήγορα αλλά δεν ανταποκρίνονται στα πλήρη διαγνωστικά κριτήρια.

Η διπολική διαταραχή αποτελεί παράδειγμα ασθένειας η οποία είναι δύσκολο να διαγνωστεί με ακρίβεια. Σωστή διάγνωσή της γίνεται μόνο στο 20% των ασθενών και η μέση καθυστέρηση ανάμεσα στην έναρξη της ασθένειας και τη διάγνωση είναι 5-10 χρόνια, κυρίως εξαιτίας του ότι στη διπολική διαταραχή τύπου I και II τα καταθλιπτικά συμπτώματα υπερτερούν των υπομανιακών ή μανιακών. Η λανθασμένη διάγνωση της διπολικής διαταραχής, ως μονοπολική κατάθλιψη μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες, όπως είναι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών αντί για φάρμακο σταθεροποίησης της διάθεσης, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε μετάβαση σε μανία, και τελικά σε φτωχό κλινικό και λειτουργικό αποτέλεσμα και υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Φαίνεται εύλογο ότι η καλύτερη γνώση των διαφορών σε νευροβιολογικό επίπεδο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτιωμένη διάγνωση η οποία θα βασίζεται σε κλινικά και νευροβιολογικά στοιχεία (Phillips & Kupfer, 2013).

5.2.1. Η νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής

Πριν από την παρουσίαση του νευροβιολογικού υποστρώματος της διπολικής διαταραχής αξίζει να γίνει σύντομη αναφορά σε κάποια παραδείγματα νευρωνικών στοιχείων, βάση των οποίων μπορεί να διακριθεί η μονοπολική από τη διπολική διαταραχή. Σε επίπεδο ανατομικό τα άτομα με διπολική κατάθλιψη εμφανίζουν πιο σφαιρικές (έναντι τοπικών) ανωμαλίες σε λευκή ουσία νευρωνικών κυκλωμάτων συναισθηματικής επεξεργασίας και ρύθμισης. Επίσης εμφανίζουν χαμηλότερες πυκνότητες ολιγοδενδρογλοιακών και νευρογλοιακών κυττάρων στον προμετωπιαίο φλοιό και μεγαλύτερο αριθμό υπερεντάσεων βαθιάς λευκής ουσίας σε σχέση με άτομα που έχουν μονοπολική κατάθλιψη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι άτομα με διπολική, αλλά όχι μονοπολική, έχουν ανώμαλα μειωμένο όγκο της ηνίας. Η ηνία έχει ανασταλτική επίδραση στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και στη διαβίβαση της ντοπαμίνης, ιδιαίτερα στην απουσία αναμενόμενων αμοιβών, επομένως ο μειωμένος όγκος της μπορεί να βρίσκεται στο υπόστρωμα της υψηλής ευαισθησίας στην αμοιβή σε άτομα με διπολική.

Εκτός από ανατομικές διαφορές, έχουν παρατηρηθεί κάποιες λειτουργικές διαφορές. Για παράδειγμα, άτομα με διπολική εμφανίζουν πιο αυξημένη δραστηριότητα αμυγδαλής σε ήπιες θλιμμένες και ουδέτερες εκφράσεις προσώπου, αντανακλώντας ανώμαλα ανεβασμένη προσοχή σε εκδηλώσεις εσωτερικής ταραχής. Επίσης εμφανίζουν μειωμένη συνδεσιμότητα

αμυγδαλής-κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού ως απόκριση σε χαρούμενα πρόσωπα, πιθανώς αντανακλώντας τη μειωμένη ρύθμιση της αμυγδαλής κατά τη διάρκεια επεξεργασίας θετικού συναισθήματος, ίσως αναπαριστώντας προδιάθεση προς υπό/μανία (Almeida & Phillips, 2012). Η λεπτομερέστερη γνώση των νευροβιολογικών διαφορών ανάμεσα σε αυτές τις διαταραχές, μπορεί να βοηθήσει στην βελτιωμένη διάγνωση της διπολικής διαταραχής.

Η διπολική διαταραχή έχει συσχετιστεί με κάποιες ανατομικές ανωμαλίες σε εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες αντιστοιχούν με νευροψυχολογικά ελλείμματα. Κάποια από τα βασικά ευρήματα συμπεριλαμβάνουν μειωμένο συνολικό εγκεφαλικό όγκο, ιδιαίτερα στους προμετωπιαίους λοβούς, όπως και διευρυμένες πλάγιες κοιλίες και αυξημένο όγκο ωχράς σφαίρας (ενισχύοντας την υπόθεση της εμπλοκής των βασικών γαγγλίων στην αιτιολογία της διπολικής). Λειτουργικά συχνά αναφέρεται στην βιβλιογραφία πως άτομα με ευθυμία, υπομανία ή μανία παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα στον κερκοφόρο και στην αριστερή ωχρά σφαίρα, ενώ η διπολική κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με μείωση στη δραστηριότητα του εξωτερικού τμήματος της δεξιάς ωχράς σφαίρας (Arnone et al., 2009).

Βασικό χαρακτηριστικό της διπολικής διαταραχής είναι η ελλειμματική συναισθηματική ρύθμιση, επομένως αναμένεται ότι περιοχές οι οποίες εμπλέκονται σε αυτή τη δεξιότητα θα παρουσιάζουν ανωμαλίες. Σύμφωνα με τους Oschner & Gross (2007) οι υπό-διεργασίες συναισθηματικής ρύθμισης συμπεριλαμβάνουν το σκόπιμο και αυτόματο έλεγχο συμπεριφοράς, έλεγχο προσοχής και τη γνωστική τροποποίηση. Στη σκόπιμη συναισθηματική ρύθμιση φαίνεται ότι εμπλέκονται ο ραχιαίος πλάγιος και ραχιαίος έσω προμετωπιαίος φλοιός και ο φλοιός του προσαγωγίου. Η δραστηριότητα σε αυτές τις περιοχές μεσολαβείται από περιοχές του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού όπως είναι ο κογχομετωπιαίος φλοιός, οι οποίες έχουν άμεσες συνδέσεις με υποφλοιώδεις νευρωνικές περιοχές, που εμπλέκονται στον εντοπισμό και στην αρχική επεξεργασία συναισθηματικού υλικού. Στην αυτόματη συναισθηματική ρύθμιση εμπλέκονται ο υπογενής φλοιός του προσαγωγίου, ο κογχομετωπιαίος φλοιός, ο αριστερός ραμφοειδής φλοιός του προσαγωγίου, ο ραχιαίος έσω προμετωπιαίος φλοιός, ο ραχιαίος έσω πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και συνεισφέρουν ο ιππόκαμπος και ο παραιππόκαμπος.

Άτομα με διπολική διαταραχή παρουσιάζουν ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες σε αυτές τις περιοχές συναισθηματικής ρύθμισης. Παρατηρείται συχνά μεγαλύτερος όγκος αμυγδαλής σε άτομα με διπολική και μειωμένος όγκος και πυκνότητα φαιάς ουσίας σε περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού όπως στον πρόσθιο και υπογενή φλοιό του προσαγωγίου,

στο ραχιαίο πλάγιο και έσω προμετωπιαίο φλοιό και στο κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Το γενετικό ρίσκο για διπολική έχει συσχετιστεί με ελλείμματα φαιάς ουσίας στον πρόσθιο, ραμφοειδή, υπογενή και σε ραχιαίες περιοχές του φλοιού του προσαγωγίου και στο κοιλιακό ραβδωτό. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις μειωμένης πυκνότητας και όγκου λευκής ουσίας σε υποφλοιώδεις οδούς, που συνδέουν τον κογχομετωπιαίο φλοιό, το θάλαμο, και περιοχές του ραβδωτού.

Αυτές οι ογκομετρικές ανωμαλίες θυμίζουν τις μεταβολές που πραγματοποιούνται σε δένδριτική δένδροκομία κατά τη διάρκεια στρες, όπως είναι η αύξηση όγκου αμυγδαλής και η μείωση στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο. Είναι επομένως πιθανόν η ελλειμματική συναισθηματική ρύθμιση, να συνεισφέρει στις ογκομετρικές ανωμαλίες αυτών των δομών στη διπολική διαταραχή, με το να επιτρέπει αποκρίσεις στρες που είναι υπερβολικές σε μέγεθος ή διάρκεια ή με το να παρεμβάλλεται στη ρύθμιση ή επαναρρύθμιση της προκλημένης από στρες δένδριτικής αναδιαμόρφωσης. Αυτού του είδους οι αλλαγές μπορούν στη συνέχεια να επιδεινώσουν τη συναισθηματική απορρύθμιση που χαρακτηρίζει τη διπολική.

Αντίστοιχα ελλείμματα παρουσιάζονται στην εγκεφαλική ενεργοποίηση αν και τα ευρήματα δεν είναι πάντα συνεπή. Για παράδειγμα εμφανίζεται αυξημένη μεταιχμιακή δραστηριότητα, στην αμυγδαλή, στο κοιλιακό ραβδωτό και στον ιππόκαμπο, ως απόκριση σε συναισθηματικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια μανίας, κατάθλιψης και ευθυμίας. Μειωμένη δραστηριότητα παρατηρείται στο ραχιαίο έσω και ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Πιο συνεπή είναι τα ευρήματα σχετικά με την αυτόματη συναισθηματική ρύθμιση με μειωμένη δραστηριότητα στον αριστερό κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό κατά την υποτροπή και τη μανία. Αυτά τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με τις ανατομικές ανωμαλίες σε φαιά ουσία στον αριστερό κογχομετωπιαίο φλοιό και την ανώμαλη ακεραιότητα και αριθμό ινών λευκής ουσίας που συνδέουν τον αριστερό κογχομετωπιαίο φλοιό και υποφλοιώδεις μεταιχμιακές περιοχές που εμπλέκονται στη συναισθηματική επεξεργασία (Phillips, Ladouceur & Drevets, 2008). Σχετικά με τη μειωμένη δραστηριότητα δεξιού προμετωπιαίου φλοιού κατά τη διάρκεια επεισοδίων μανίας, θεωρείται ότι δυσλειτουργία σε αυτήν την περιοχή συνεισφέρει σε προφίλ με άρση αναστολών, όπως φτωχός έλεγχος παρορμήσεων, η ρινοκινδύνευση, η αφηρημάδα/απόσπαση προσοχής, φτωχή διατηρημένη προσοχή, και παραισθήσεις (Martinowich, Schloesser & Manji, 2009).

Οι Blond, Fredericks & Blumberg, (2012) επιχειρούν να τοποθετήσουν τα δεδομένα σε ένα πλαίσιο, δίνοντας έμφαση στο ρόλο του νευρωνικού συστήματος που συνδέει την αμυγδαλή με πρόσθιες παραμεταιχμιακές περιοχές. Ιδιαίτερα στρέφεται η προσοχή προς την υπερβολική δραστηριότητα αμυγδαλής και σε ελλείμματα κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού. Ωστόσο άλλα ελλείμματα σε περιοχές και συνδέσμους αυτού του συστήματος μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα τύπου διπολικής. Υποστηρίζουν πως η πρόωμη δυσλειτουργία σε μια από αυτές τις περιοχές μπορεί να έχει συνέπειες για την ανάπτυξη όλου του συστήματος. Για την έκφραση, όμως, του φαινοτύπου της διαταραχής απαιτείται δυσλειτουργία σε πιο ευρέως διανεμημένο σύστημα.

Η ενεργοποίηση κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται ότι είναι μειωμένη ανεξάρτητα από την κατάσταση διάθεσης, με τους ασθενείς στην ανεβασμένη κατάσταση να παρουσιάζουν χαμηλότερη ενεργοποίηση στο δεξιό κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, ενώ καταθλιπτικοί στον αριστερό. Σχετικά με τον όγκο αμυγδαλής τα δεδομένα δεν είναι συνεπή. Έχει παρουσιαστεί ως αυξημένος και ως μειωμένος, πιθανόν εξαιτίας ομαδικών διαφορών, ή μπορεί να εμφανίζεται πρώιμα ως μειωμένος ενώ η μεταγενέστερη ανάπτυξη, τα επεισόδια ή διάφορες εκθέσεις (φάρμακα) μπορεί να συνεισφέρουν στην αύξησή του. Αναφέρουν μια μελέτη εφήβων (Kalmar et al., 2009) στην οποία φάνηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μειώσεων όγκου με ανεβασμένη αποκριτικότητα, πράγμα που μπορεί να υποδεικνύει ότι οι υπερβολικές διεγερτικές εισροές στην αμυγδαλή έχουν καταστροφικές επιδράσεις στα κύτταρα προκαλώντας απώλεια όγκου ή μειώσεις σε ανασταλτικούς νευρώνες (GABA).

Κάποιες περιοχές που συνδέονται με αυτό το νευρωνικό σύστημα συμπεριλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, το ραβδωτό, το θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα. Στο πλαίσιο της ευαισθησίας του ιππόκαμπου στο στρες και στη θεραπεία, είναι αναμενόμενο ότι θα έχει ρόλο στη διαταραχή. Αντιφατικά δεδομένα σχετικά με αυτόν μπορεί να οφείλονται σε υπό-ομαδικές διαφορές, μεθοδολογικά ζητήματα (υποπεριοχές) ή στην πλαστικότητα του ιππόκαμπου, η οποία μπορεί να επηρεαστεί από γονίδια, ορμόνες, ηλικία, νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο και άλλα. Μειωμένη φαιά ουσία στην περιοχή του επικλινή έχει παρατηρηθεί σε εφήβους, επιβεβαιώνοντας το ρόλο του κοιλιακού ραβδωτού στο πλαίσιο της αυξημένης πτυχής κινήτρου στη μανία, και της μειωμένης στην κατάθλιψη. Σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί ανωμαλίες στον όγκο ή στο σχήμα των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου. Βλάβες της παρεγκεφαλίδας συσχετίζονται με συμπτώματα τύπου διπολικής και έχουν αναφερθεί ανωμαλίες όγκου της, οι οποίες συσχετίζονταν με τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων.

Οι Strakowski et al. (2012) παρέχουν υπόθεση σχετικά με την εμφάνιση και ανάπτυξη της διαταραχής. Συμφωνούν με τον προεξέχοντα ρόλο της αμυγδαλής, σημειώνοντας ότι εμφανίζει αυξημένη δραστηριότητα σε όλες τις καταστάσεις, ωστόσο αναφέρουν πως η απόκριση μπορεί να εξαρτάται από τη σημασία και το σθένος των ερεθισμάτων και από την κατάσταση διάθεσης. Η ενεργοποίηση της αμυγδαλής ρυθμίζεται από τον προμετωπιαίο φλοιό, ιδιαίτερα από τον κογχομετωπιαίο και τον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Η συνδεσιμότητα ανάμεσα στην αμυγδαλή και τον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, παρουσιάζεται μειωμένη στη μανία και στην κατάθλιψη και έχει υποστηριχθεί ότι εξαρτάται από το σθένος του ερεθίσματος. Γενικά η δυσλειτουργία αμυγδαλής σε συνδυασμό με τη μειωμένη δραστηριότητα στον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, και την ελλειμματική συνδεσιμότητα ανάμεσά τους, υποδεικνύουν ελλειμματικό δίκτυο ρύθμισης από το προμετωπιαίο φλοιό στο μεταχιακό σύστημα. Με εξαλειμμένη προμετωπιαία ρύθμιση, ο μεταχιακός εγκέφαλος υποτίθεται ότι είναι απορρυθμισμένος, πράγμα που οδηγεί στις ακραίες συναισθηματικές καταστάσεις της μανίας, κατάθλιψης, και των ανάμεικτων καταστάσεων.

Παράλληλα με αυτά, τονίζουν τον ενοποιητικό ρόλο του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, ο οποίος βρίσκεται στη διασταύρωση ραχιαίων (γνωστικών) και κοιλιακών (συναισθηματικών) προμετωπιαίων λειτουργιών. Συχνά παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα αυτής της περιοχής κατά τη διάρκεια μανίας, ενώ το αντίθετο προκύπτει κατά τη διάρκεια κατάθλιψης. Επίσης κατά τη μανία παρουσίαζε ανώμαλη λειτουργική συνδεσιμότητα με την αμυγδαλή. Κατά την ευθυμία, οι συναισθηματικές πτυχές του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου μπορεί να είναι υπέρ-ενεργοποιημένες, ενώ οι πιο γνωστικές υπό-ενεργοποιημένες, πράγμα που υποδεικνύει πιθανή αποσύνδεση εντός του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σε διαφορετικά είδη ερεθίσματος σε διαφορετικές καταστάσεις διάθεσης.

Συμπεραίνουν ότι διαταραχή στην πρώιμη ανάπτυξη (πχ. συνδεσιμότητα λευκής ουσίας και προμετωπιαίο κλάδεμα) εγκεφαλικών δικτύων που ρυθμίζουν τη συναισθηματική συμπεριφορά, οδηγεί σε μειωμένη συνδεσιμότητα ανάμεσα σε κοιλιακά προμετωπιαία δίκτυα και δομές του μεταχιακού εγκεφάλου, ιδιαίτερα την αμυγδαλή. Η απώλεια συνδεσιμότητας συσχετίζεται με ανώμαλες λειτουργικές αποκρίσεις των συναισθηματικών δικτύων σε ποικίλες γνωστικές και συναισθηματικές δοκιμασίες όπως και ανώμαλη ανάπτυξη εγκεφαλικών περιοχών. Η απορρύθμιση του μεταχιακού εγκεφάλου στη συνέχεια οδηγεί σε απώλεια συναισθηματικής ομοιόστασης, συντελώντας σε αστάθεια διάθεσης. Στην απουσία

υγιών κυκλωμάτων προμετωπιαίου-ραβδωτού-ωχράς σφαίρας-θαλάμου-μειχματικού συστήματος, τα οποία θα μπορούσαν να επαναφέρουν την ομοιόσταση, τα άτομα με διπολική βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν ακραίες καταστάσεις διάθεσης και εναλλαγή ανάμεσα σε αυτές τις καταστάσεις, όπως και να αναπτύξουν μεικτές καταστάσεις καθώς διάφορα αρρυθμιστα συστήματα ταλαντεύουν στην απουσία ομοιοστατικού ελέγχου. Κατά την ευθυμία, η ανάκαμψη της προμετωπιαίας λειτουργίας, σε συνδυασμό με αντισταθμιστικές δράσεις άλλων εγκεφαλικών περιοχών, προσωρινά επαναφέρουν την ομοιόσταση. Ωστόσο οι λειτουργικές και νευροανατομικές ανωμαλίες που βρίσκονται στο υπόβαθρο αφήνουν το άτομο σε κίνδυνο διαταραχής αυτής της εύθραυστης ομοιόστασης, ακόμα και υπό μηδαμινό στρες στο πρόσωπο των σταθερά ασταθών δικτύων διάθεσης προμετωπιαίου-ραβδωτού-θαλάμου-αμυγδαλής.

Σε αυτό το πλαίσιο ο Kato, (2008) υποστηρίζει ότι η ελλειμματική σταθεροποίηση της διάθεσης, μπορεί να βασίζεται στην τρωτότητα συγκεκριμένων νευρώνων. Κάποια ενδεικτικά στοιχεία τα οποία υποδεικνύουν νευρωνική τρωτότητα συμπεριλαμβάνουν την υποφλοιώδη υπέρταση (τρωτότητα νευρώνων στο κυτταρικό στρες ή τρωτότητα ολιγοδενδροκυττάρων), το αυξημένο επίπεδο ασβεστίου σε κύτταρα αίματος και τη νευροπροστατευτική επίδραση σταθεροποιητών διάθεσης. Οι νευροτροφίνες, τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο εμπλέκονται στη ρύθμιση της σηματοδότησης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και έλλειμμα σε κάποιον από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να βρίσκεται στο υπόστρωμα της κυτταρικής τρωτότητας. Οι Martinowich, Schloesser, & Manji, (2009) υπενθυμίζουν σχετικά ότι γρήγορες μεταβολές σε επίπεδα ασβεστίου μεσολαμβάνουν στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και είναι κρίσιμες για την έναρξη γεγονότων μεταγραφής σε διάφορα γονίδια, των οποίων η μεταγραφή εξαρτάται από αυξήσεις σε νευρωνική δραστηριότητα (όπως είναι ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο ο οποίος έχει εμπλακεί στην αιτιολογία ποικίλων διαταραχών διάθεσης).

Θεωρεί ο ίδιος (Kato, 2008), ότι η προοδευτική επιδείνωση της κατάστασης (επιρρέπεια ασθενών στο στρες, επιτάχυνση των κύκλων) μπορεί να εξηγηθεί βάση της προοδευτικής απώλειας ή δυσλειτουργίας των νευρώνων που είναι υπεύθυνοι για τη σταθεροποίηση διάθεσης, όπως είναι οι GABAεργικοί νευρώνες ή των νευρωνικών συστημάτων που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση κερκάδιου ρυθμού. Η συγκεκριμένη θέση ενισχύεται από δεδομένα σχετικά με την εναλλαγή διάθεσης των Salvatore et al. (2010), οι οποίοι αναφέρουν το ρόλο της ανώμαλης γλουταματεργικής διαβίβασης και της αστάθειας κερκάδιου ρυθμού. Σε συμφωνία με τα δεδομένα που παρουσιάζονται εδώ, συμπληρώνουν οι ίδιοι, ότι κάποιοι

παράγοντες οι οποίοι προκαλούν την αλλαγή διάθεσης (αυξημένα επίπεδα κατεχολαμίνης, η υπερνεργοποίηση υποθαλαμικού-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα, τα εξωγενή κορτικοστεροειδή, το ντοπαμινεργικό σύστημα και η στέρηση ύπνου), λειτουργούν με το να επηρεάζουν τις αλληλουχίες δράσης κάποιων νευροτροφικών παραγόντων και κάποιων παραγόντων νευροπλαστικότητας.

Χωρίς να γίνει λεπτομερή ανάλυση των βιοχημικών παραγόντων που βρίσκονται στο υπόστρωμα των εγκεφαλικών ανωμαλιών, αξίζει να αναφερθούν κάποια άλλα στοιχεία, τα οποία σχετίζονται με την ακεραιότητα των νευρώνων. Ίσως τον κεντρικότερο ρόλο να έχει το στρες, μέσα από μηχανισμό το οποίο παρουσιάζουν οι Brietzke et al. (2012). Αρχικά να αναφερθεί ότι το στρες σχετίζεται με τον αριθμό επεισοδίων και τη σοβαρότητα και επιμονή των συμπτωμάτων. Στη διπολική, υποστηρίζουν πως το στρες έχει ιδιαίτερη σημασία στα αρχικά στάδια της ασθένειας, ενώ στη συνέχεια οι υποτροπές γίνονται πιο ανεξάρτητες, ενδογενείς και αυτόνομες, ίσως εξαιτίας δομικών και λειτουργικών συνεπειών των επεισοδίων. Σημειώνουν πως παίζει ρόλο η γενετική προδιάθεση (ευαισθησία στο στρες, επιρρέπεια σε διαταραχή, ελλειμματική ανάκαμψη), η ποσότητα στρες (με μικρότερες δόσεις να έχουν θετικές επιδράσεις και μεγαλύτερες να έχουν καταστροφικές), και το αναπτυξιακό στάδιο στο οποίο προέκυψαν τα στρεσογόνα συμβάντα. Φαίνεται ότι η κακοποίηση και η αμέλεια επηρεάζουν τα ενδοκρινικά συστήματα, παράγοντας μόνιμο ανά-προγραμματισμό του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα, οδηγώντας σε συστημικές και νευρολογικές συνέπειες, που συμπεριλαμβάνουν τη δυσλειτουργία στον προμετωπιαίο φλοιό, στην αμυγδαλή, στον ιππόκαμπο, σε ορμόνες, στο ανοσοποιητικό σύστημα και άλλα. Αναφέρουν σχετικά οι Grande et al. (2012) πως όταν είναι αυξημένα τα γλυκοκορτικοειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα, προκαλούν σειρά δυσλειτουργιών, οι οποίες μπορεί να συμπεριλαμβάνουν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, που σχετίζεται με κορτιζόλη, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, και μείωση στην έκφραση νευροπροστατευτικών παραγόντων.

Οι ίδιοι (Brietzke et al., 2012) αναφέρουν πως οι μεταβολές που προκαλούνται μετά από πολλαπλά επεισόδια, συνιστούν την έννοια της *νευροπρόδου* και δίνουν έμφαση στο αλλοστατικό φορτίο για την περιγραφή του τρόπου με τον οποίο το συσσωρευμένο στρες μεταφράζεται σε σωματική φθορά και σε πρόοδο της ασθένειας. Διάφοροι παράγοντες προκαλούν το αλλοστατικό φορτίο, με τα γλυκοκορτικοειδή να αποτελούν ουσιώδη μεσολαβητές. Τυπικά σε άτομα με χρόνια διπολική εμφανίζονται καταστάσεις οξειδωτικού στρες, υψηλοί προ-φλεγμονώδεις δείκτες και έλλειμμα σε νευροπροστασία. Θυμίζουν την επίδραση του στρες σε μηχανισμούς φλεγμονής, οι οποίοι έχουν ρόλο σε κυτταρικές

διεργασίες όπως η ρύθμιση νευρωνικής διεγερσιμότητας, η συναπτική διαβίβαση και η συναπτική πλαστικότητα, επηρεάζοντας συμπεριφορές. Η κανονική λειτουργία φλεγμονής συσχετίζεται με νευροτροφισμό, αλλά η υπερβολική ή διατηρημένη ενεργοποίηση μπορεί να είναι τοξική για τους νευρώνες. Τα γλυκοκορτικοειδή αν και φυσιολογικά έχουν αντί-φλεγμονώδεις δράσεις, υπό κάποιες συνθήκες την ενισχύουν με το να καθιστούν τους νευρώνες λιγότερο ικανούς να αφαιρούν το γλουταμινικό από τις συνάψεις. (Grande et al., 2012).

Γενικά φαίνεται ότι οι κυτταρικές και μοριακές ανωμαλίες συσχετίζονται με τροποποιήσεις σε ποικίλους ενδοκυτταρικούς παράγοντες, πράγμα που ενισχύεται από το ότι το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ δεν φαίνεται να έχουν άμεσες αλληλεπιδράσεις με υποδοχείς της επιφάνειας του κυττάρου. Έμφαση δίνεται στη λειτουργία μιτοχονδρίων, τα οποία εκτός από τη ρύθμιση ενδοκυτταρικών επιπέδων ασβεστίου, έχουν ρόλο στην παραγωγή ενέργειας, στη ρύθμιση της απόπτωσης, και στη συναπτική πλαστικότητα. Επίσης ουσιώδεις διαφορές έχουν παρατηρηθεί στο επίπεδο έκφρασης πρωτεϊνών, που εμπλέκονται στη συναπτική λειτουργικότητα. Για παράδειγμα μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών συναψίνης (εμποδίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή) στον ιππόκαμπο και της πρωτεΐνης GAP-43 (εμπλέκεται στη νευρωνική ανάπτυξη) στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στον ιππόκαμπο. Εκτός από το μέγεθος και την πυκνότητα κυττάρων, φαίνεται ότι η πυκνότητα νευρογλοιακών κυττάρων είναι μειωμένη σε περιοχές του μετωπιαίου φλοιού. Μειώσεις έχουν βρεθεί σε αριθμό ολιγοδενδροκυττάρων και στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση ολιγοδενδροκυττάρων και την παραγωγή μυελίνης στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό ατόμων με διπολική. Όλοι αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με την κυτταρική ατροφία και απώλεια κατά την εξέλιξη της ασθένειας. Ωστόσο δεν είναι απόλυτο αν αυτού του είδους η εγκεφαλική ατροφία αποτελεί αιτία ή αν συνεισφέρει στην ανάπτυξη της παθολογίας με το να διαταράσσει τη φυσιολογική συναισθηματική και γνωστική λειτουργικότητα (Martinowich, Schloesser, & Manji, 2009)

Ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζεται ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της διπολικής. Συγκεκριμένα, αν η παραγωγή ελεύθερων ριζών σε έναν οργανισμό ξεπερνάει τη δυνατότητα αντιοξειδωτικής προστασίας, προκαλείται οξειδωτικό στρες, το οποίο είναι ικανό να βλάψει διάφορες κυτταρικές δομές και βιομόρια, να προκαλέσει μεταβολική απορρύθμιση, αποσύνδεση οδών σηματοδότησης και άλλα, οδηγώντας στην εμφάνιση, ανάπτυξη και πρόοδο ποικίλων διαταραχών. Ο ρόλος του (μαζί με τη φλεγμονή) φαίνεται να εκτείνεται επίσης στην μεσολάβηση σε μέρος της συσχέτισης

ανάμεσα στη διπολική διαταραχή και την ιατρική συννοσηρότητα, σε λειτουργική ανεπάρκεια και σε γνωστικά ελλείμματα (Lackovic et al., 2013). Η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών έχει φανεί ότι μπορούν να βοηθήσουν στη θεραπεία της διπολικής (Magalhaes et al., 2012).

Η προτιμητέα μέθοδος για την αποκατάσταση αυτών των δυσλειτουργιών και ελλειμμάτων αποτελεί τη φαρμακοθεραπεία. Ωστόσο έχει φανεί ότι η ψυχοθεραπεία είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα για τη λειτουργικότητα του ασθενή ανάμεσα στα έντονα επεισόδια και για την πρόληψη υποτροπής. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της ψυχοθεραπείας σε νευροβιολογικό επίπεδο, αλλά οι λίγες που υπάρχουν δείχνουν ότι, σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία, μπορεί να προωθήσει την ομαλοποίηση των ελλειμματικών περιοχών.

5.2.2. Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της διπολικής διαταραχής

Οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις στη διπολική διαταραχή έχουν συμπληρωματικό ρόλο στη φαρμακοθεραπεία. Ωστόσο συνεχίζουν να αποτελούν πολύτιμο εργαλείο και ο ρόλος τους ξεκινάει από την ίδια τη προσήλωση του ασθενή στη φαρμακευτική αγωγή, διακοπή της οποίας αποτελεί μείζων αιτία υποτροπής. Λόγοι για την έλλειψη τήρησης της αγωγής περιλαμβάνουν ατομικούς παράγοντες αποδοχής της διαταραχής, σχετικές πεποιθήσεις, το επίπεδο κατανόησης της διαταραχής, ο φόβος του ρόλου και των συνεπειών των φαρμάκων, η πολυπλοκότητα της θεραπείας, ζητήματα ανοχής, το ευχάριστο της ανεβασμένης διάθεσης στη μανία, και άλλα. Η ψυχοθεραπεία θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει σε αυτό το ζήτημα και στη πρόληψη υποτροπής. Επίσης τα φάρμακα έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του λειτουργικού ελλείμματος ανάμεσα στα επεισόδια, υποδεικνύοντας άλλο σημαντικό ρόλο για την ψυχοθεραπεία. Υποστηρίζεται ότι οι αποτελεσματικές ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να βελτιώσουν την καθημερινή λειτουργικότητα των ατόμων ιδιαίτερα όσον αφορά τις διαπροσωπικές σχέσεις, τα γνωστικά ελλείμματα, τον τρόπο ζωής, την εργασία και άλλα. Ιδιαίτερα όσον αφορά την κοινωνική λειτουργικότητα οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις θεωρούνται αναπόσπαστο κομμάτι της αποκατάστασης των ασθενών (Lauder, Berk, Castle, Dodd & Berk, (2010).

Ο συνδυασμός ψυχοθεραπείας και φαρμακοθεραπείας αναμένεται ότι θα είναι προτιμότερος από τη χορήγηση μιας από τις δύο θεραπευτικές μεθόδους. Ωστόσο η βέλτιστη αποτελεσματικότητα εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν το είδος και τη διάρκεια της ψυχοθεραπείας που χρησιμοποιείται, τη διαθεσική κατάσταση του ασθενούς (μανίας, κατάθλιψης ή ευθυμίας), το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η διαταραχή, παράγοντες του περιβάλλοντος του ασθενή και άλλα. Επίσης εξαρτάται από τους στόχους της ψυχοθεραπείας, για παράδειγμα αν η έμφαση δίνεται στην αποφυγή υποτροπής, στη μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, ή της διάρκειας επεισοδίων, στην ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα και άλλα.

Ίσως η ψυχοθεραπεία ως μονοθεραπεία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προληπτική παρέμβαση για άτομα σε επικινδυνότητα ανάπτυξης της διαταραχής. Οι Garrett et al. (2015) πραγματοποίησαν σχετική μελέτη υποδεικνύοντας τη νευροβιολογική επίδραση της ψυχοθεραπείας σε άτομα με απορρυθμισμένη διάθεση, τα οποία ήταν σε επικινδυνότητα εμφάνισης της διαταραχής και τα οποία εμφανίζουν απορρυθμισμένη διάθεση. Συμμετείχαν 12 έφηβοι με συμπτώματα κατάθλιψης ή/και μανίας και μια ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας. Κατά την αρχική δοκιμασία παρακολούθησης εκφράσεων προσώπου, παρατηρήθηκε μειωμένη δραστηριότητα στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και αυξημένη ενεργοποίηση στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Μετά από τέσσερις μήνες ψυχοθεραπείας, η βελτίωση σε συμπτώματα τύπου μανίας συσχετίστηκε με την αύξηση στη δραστηριότητα στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό ενώ παράλληλα μειώθηκε η δραστηριότητα στην αμυγδαλή.

Μια μέθοδος η οποία έχει φανεί αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με φαρμακοθεραπεία είναι η ατομική ψυχοεκπαίδευση ή ομαδική ψυχοεκπαίδευση, λεπτομέρειες για την οποία δίνονται από τον (Milkowitz, 2008). Σύμφωνα με αυτήν δίνεται έμφαση στο να μάθει ο ασθενής σχετικά με τη διαταραχή του, με το σκοπό όχι μόνο την προσήλωσή του στη φαρμακευτική αγωγή, αλλά και για να μπορέσει ο ίδιος να μεριμνήσει για την ανάπτυξη σχεδίου δράσης για την πρόληψη υποτροπής. Επίσης αποσκοπεί στο να υιοθετήσει και να εφαρμόσει στρατηγικές διαχείρισης της κατάστασής του. Παραδείγματα σχετικών στρατηγικών συμπεριλαμβάνουν τη διαμόρφωση ρουτίνας στον τρόπο ζωής, όπως είναι η τήρηση τακτικού κύκλου ύπνου-ξύπνιου, ο πρώιμος εντοπισμός εναυσμάτων και προειδοποιητικών σημάτων, η απόκτηση υγιών συνηθειών, η αποφυγή κατάχρησης ουσιών και άλλα. Κάποιες τεχνικές οι οποίες χρησιμεύουν στην αποτελεσματική ψυχοεκπαίδευση αποτελούν τις διαλέξεις και ασκήσεις για την ενίσχυση της επίγνωσης, τον πρώιμο

εντοπισμό/αναγνώριση και την παρέμβαση. Παράλληλα η ψυχοεκπαίδευση μπορεί να πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο ενός μοντέλου συστηματικής φροντίδας.

Ο ίδιος, αναφέρει ένα παράδειγμα αυτού του είδους μοντέλου το οποίο είχε χορηγηθεί από τους Bauer et al. (2006). Σύμφωνα με αυτό εκτός από φαρμακοθεραπεία, ανατέθηκε στον κάθε ασθενή μια νοσοκόμα συντονίστρια φροντίδας, τακτική τηλεφωνική επιτήρηση πρόδρομων συμπτωμάτων και ένα δομημένο πρόγραμμα *στόχων ζωής* το οποίο αποτελούνταν από πέντε εβδομαδιαίες, ακολουθούμενες από δύο μηνιαίες ομαδικές συνεδρίες, οι οποίες διήρκεσαν μέχρι και τρία χρόνια. Στις συνεδρίες εκπαιδεύονται σχετικά με μεταβλητές της διαταραχής, με ενίσχυση της επικοινωνίας και της επίλυσης προβλημάτων, (για παράδειγμα δεξιότητες προσεκτικής και αναστοχαστικής ακρόασης, ή ενεργής ζήτησης υποστήριξης από οικογενειακά μέλη), δίνοντας έμφαση στη συναισθηματική ρύθμιση και στην ενίσχυση επικοινωνίας ιδιαίτερα στο πλαίσιο προβλημάτων. Οι Vieta et al. (2009) υπογραμμίζουν σχετικά με την ψυχοεκπαίδευση ότι αποτελεί μέθοδος η οποία ξεπερνάει την απλή παροχή πληροφοριών (καθώς οι πληροφορίες από μόνες τους δεν έχουν θεραπευτική επίδραση). Πρόκειται αντίθετα για συμπεριφοριστική εκπαίδευση, η οποία βασίζεται σε σχετικά δεδομένα, και η οποία παρέχει στους ασθενείς ένα θεωρητικό και πρακτικό πλαίσιο για την καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση των συνεπειών της ασθένειάς τους. Με αυτόν τον τρόπο τους δίνεται η δυνατότητα να τροποποιήσουν τις στάσεις και τις πεποιθήσεις τους σχετικά με τη διαταραχή, στο πλαίσιο συγκεκριμένων στρατηγικών αντιμετώπισης. Καθίστανται επομένως ενεργοί συνεργάτες του ψυχοθεραπευτή στη θεραπευτική διαδικασία.

Ο Malkowitz στη συνέχεια αναφέρεται στη γνωστική-συμπεριφοριστική θεραπεία, η οποία στοχοθετεί μεροληψίες στον τρόπο σκέψης και συμπεριφοράς των ασθενών. Ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε κατάσταση καταθλιπτικής διάθεσης συχνά έχουν πεσιμιστικές επεξηγηματικές τάσεις ενώ σε κατάσταση υπομανίας ή μανίας, μπορεί να εμφανίζουν υπερβολικά οπτιμιστικές επεξηγηματικές τάσεις. Συνεπώς ο βασικός στόχος αυτής της μορφής θεραπείας είναι η τροποποίηση των γνωστικών σχημάτων και συμπεριφορών που παρεμβάλλονται στη λειτουργικότητά του αλλά και στη συμμόρφωση του στη φαρμακευτική αγωγή. Γενικά θεωρείται ότι επιτυγχάνονται οι στόχοι της μέσα από την έλλογη συζήτηση και τη συμπεριφοριστική ενεργοποίηση. Κάποια παραδείγματα τεχνικών αποτελούν τις συναισθηματικές/συγκινησιακές τεχνικές όπως είναι η απεικόνιση, οι αφηγήσεις, το ξανά-βίωμα πρώιμων εμπειριών.

Η διαπροσωπική και κοινωνικού ρυθμού θεραπεία βασίζεται στο ότι η διαταραχή συχνά συσχετίζεται με φτωχή διαπροσωπική λειτουργικότητα, ιδιαίτερα στην κατάσταση κατάθλιψης και στο ότι η απορρύθμιση στους κύκλους ύπνου-ξύπνιου μπορεί να επισπεύσει επεισόδια μανίας. Επομένως στόχος αυτής της μεθόδου αποτελεί η επίλυση βασικών διαπροσωπικών προβλημάτων που σχετίζονται με πένθος, διαφωνίες ρόλων, διαπροσωπικές συγκρούσεις ή διαπροσωπικά ελλείμματα και η σταθεροποίηση κοινωνικών ρυθμών (για παράδειγμα το πότε κοιμούνται, ξυπνάνε, γυμνάζονται ή αλληλεπιδρούν κοινωνικά). Παραδείγματα τεχνικών συμπεριλαμβάνουν την εποπτεία, παρακολούθηση και ρύθμιση των ρουτινών καθημερινότητας και τον προσδιορισμό συμβάντων (όπως είναι οι μεταβολές σε ωράριο εργασίας) τα οποία μπορεί να προκαλέσουν τροποποιήσεις σε αυτές τις ρουτίνες.

Από εμπειρικά δεδομένα που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα αυτών των μεθόδων μπορεί κανείς να αντλήσει κάποιες κατευθυντήριες σχετικά με την κατάλληλη μορφή θεραπείας, για συγκεκριμένες καταστάσεις ασθενών και διαταραχής. Κάποιες παρατηρήσεις αυτού του είδους συμπεριλαμβάνουν το ότι μετά από έντονο επεισόδιο πιο αποτελεσματικές μέθοδοι για την πρόληψη υποτροπής, φαίνεται ότι είναι η οικογενειακή θεραπεία, η διαπροσωπική θεραπεία και η συστηματική φροντίδα ενώ κατά την περίοδο ανάκαμψης η γνωστική συμπεριφοριστική και η ομαδική ψυχοεκπαίδευση μάλλον είναι προτιμητέες. Για συμπτώματα μανίας φάνηκαν πιο αποτελεσματικές η ατομική ψυχοεκπαίδευση και η συστηματική φροντίδα, ενώ για την κατάθλιψη προτιμούνται η οικογενειακή θεραπεία και η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία. (Milkowitz, 2008). Υποστηρίζεται ότι η ψυχοεκπαίδευση θα πρέπει να εφαρμόζεται κυρίως σε κατάσταση ευθυμίας του ασθενή, εξαιτίας των συμπεριφοριστικών συμπτωμάτων και των συχνών ελλειμμάτων προσοχής και μνήμης που εμφανίζονται κατά τη μανία και την κατάθλιψη (Vieta et al., 2009). Έχει φανεί ότι η άσκηση μπορεί να αυξήσει τη χρήση προσαρμοστικών στρατηγικών αντιμετώπισης. Επίσης η μειωμένη συχνότητα συμμετοχής σε σωματική άσκηση συντελεί σε αυξημένο επίπεδο καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ η αυξημένη συμμετοχή σε αυτή μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στον τρόπο που αντιλαμβάνεται και αποκρίνεται το άτομο, σε στρεσογόνα γεγονότα (Barbour, Edenfield & Blumenthal, (2007).

Ένα παράδειγμα της επίδρασης που μπορεί να έχει η ψυχοθεραπεία στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της διπολικής διαταραχής αντλείται από την μελέτη των Favre et al. (2013). Συγκεκριμένα φάνηκε η επίδραση τριών μηνών ψυχοεκπαίδευσης στη δραστηριότητα περιοχών του μετωπιαίου-μεταιχμιακού κυκλώματος. Συμμετείχαν 16 ασθενείς με διπολική διαταραχή, σε κατάσταση ευθυμίας. Κατά την αρχική δοκιμασία φάνηκε ότι η ανισορροπία

ανάμεσα σε γνωστικό έλεγχο και συναισθηματική επεξεργασία, η οποία εμφανίζεται στη διάρκεια έντονων επεισοδίων, διατηρείται και κατά περιόδους ευθυμίας. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μειωμένη δραστηριότητα σε περιοχές όπως είναι η αμφίπλευρη κάτω, και αριστερή πάνω μετωπιαία έλικα, η δεξιά νήσος, η δεξιά ατρακτοειδής έλικα και οι αμφίπλευρες ινιακές έλικες, οι οποίες θεωρείται ότι εμπλέκονται στο γνωστικό έλεγχο. Επίσης αυξημένη δραστηριότητα φάνηκε σε περιοχές όπως είναι ο ιππόκαμπος, οι παραιπποκάμπιες έλικες και η αριστερή έσω κροταφική έλικα, οι οποίες περιοχές σχετίζονται με τη συναισθηματική επεξεργασία. Οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική κλινική βελτίωση μετά τη θεραπεία, παράλληλα με αυξημένη δραστηριότητα των άνω μετωπιαίων ελίκων, και μια τάση προς μείωση της δραστηριότητας του δεξιού ιππόκαμπου και της παραιπποκάμπιας έλικας, υποδεικνύοντας ότι τα νευροβιολογικά ελλείμματα μπορούν να βελτιωθούν μέσα από την ψυχοεκπαίδευση.

Επίσης αποτελεσματική φαίνεται ότι είναι η γνωστική θεραπεία ενσυνειδητότητας. Η συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδος εστιάζει στην αύξηση της επίγνωσης και της επαναξιολόγησης νοητικών διεργασιών και έχει φανεί ότι αυξάνει το θετικό συναίσθημα και μειώνει τη γνωστική επιρρέπεια στο στρες. Σε σχετική μελέτη (Ives-Deliperi, Howells, Stein, Meintjes, & Horn, 2013) συμμετείχαν 16 άτομα με διπολική, τα οποία έλαβαν τη γνωστική θεραπεία, 7 άτομα λίστας αναμονής και 10 υγιή άτομα ομάδας ελέγχου. Στην αρχή τα άτομα με διπολική εμφάνιζαν υψηλά επίπεδα άγχους, συναισθηματικής απορρύθμισης και ελλείμματα σε εκτελεστικές λειτουργίες όπως στη μνήμη εργασίας και στην αναστολή. Παράλληλα παρουσίαζαν μειωμένη δραστηριότητα στον έσω προμετωπιαίο φλοιό σε μια δοκιμασία ενσυνειδητότητας. Μετά τη θεραπεία σημειώθηκε κλινική βελτίωση μόνο στην ομάδα που έλαβε ψυχοθεραπεία (και οι δύο ομάδες λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή). Συγκεκριμένα μειώθηκε το άγχος και η συναισθηματική απορρύθμιση και αυξήθηκε η επίδοση σε δοκιμασίες ενσυνειδητότητας και εκτελεστικών δεξιοτήτων. Η βελτίωση συνοδευόταν από αύξηση της δραστηριότητας στον έσω προμετωπιαίο φλοιό και στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Υποστηρίζουν ότι η σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργοποίηση του έσω προμετωπιαίου φλοιού και στην ενσυνειδητότητα, υποδεικνύει έναν πιθανό μηχανισμό δράσης μέσα από τον οποίον η συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδος συντελεί σε γνωστικές και συναισθηματικές βελτιώσεις.

Συμπερασματικά στη διπολική διαταραχή, οι κλινικές καταστάσεις διάθεσης της μανίας, της κατάθλιψης και της ευθυμίας βασίζονται σε ελλείμματα σε νευρωνικές περιοχές και σε νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου. Κυρίως φαίνεται ότι σχετίζονται με ανωμαλίες σε

ανατομικούς και λειτουργικούς παράγοντες του δικτύου αμυγδαλής-προμετωπιαίου φλοιού και κάποιων δομών που συνδέονται με αυτό το δίκτυο όπως είναι ο υπόκαμπος, το ραβδωτό, ο θάλαμος και η παρεγκεφαλίδα. Οι ανωμαλίες αυτές βασίζονται σε βιοχημικούς παράγοντες όπως η νευροπρόοδος, η οποία μπορεί να προκληθεί από αυξημένα γλυκοκορτικοειδή, φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Ομαλοποίηση των ελλειμμάτων επιτυγχάνεται μέσα από την φαρμακοθεραπεία, της οποίας η πρωτοκαθεδρία επιβεβαιώνεται από την έλλειψη δεδομένων για την ψυχοθεραπεία ως μονοθεραπεία όπως και δεδομένων για το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της διπολικής.

Η ψυχοθεραπεία ως συμπληρωματική στην φαρμακευτική αγωγή έχει φανεί αποτελεσματική σε διάφορες διαστάσεις της καθημερινότητας των ασθενών, με βασικότερες την τήρηση της αγωγής, την πρόληψη υποτροπής, τη βελτίωση των διαπροσωπικών σχέσεων και της γνωστικής λειτουργικότητας και άλλα. Παρά την αποτελεσματικότητά της, για κάποιο λόγο δεν έχουν εξεταστεί ικανοποιητικά, οι επιδράσεις των ψυχοθεραπευτικών μεθόδων σε νευροβιολογικές ανωμαλίες. Παρά ταύτα, βάση των λίγων μελετών που υπάρχουν, φανερώνεται ότι και στη διπολική διαταραχή η ψυχοθεραπεία μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα σε εγκεφαλικές περιοχές. Επίσης βάση των νευροβιολογικών στοιχείων της διαταραχής και της ψυχοθεραπείας γενικά μπορεί κανείς να διαμορφώσει υποθέσεις για τους μηχανισμούς δράσης της στη διπολική. Ακόμα πιο πολύ-παραγοντική και πολύπλοκη διαταραχή, με ποικιλομορφία συμπτωμάτων και αντίστοιχων ανατομικών και λειτουργικών εγκεφαλικών ελλειμμάτων, είναι η διαταραχή της σχιζοφρένειας, της οποίας η ανάλυση ακολουθεί.

6. Η ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Σύμφωνα με το DSM 5, η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες σε ένα ή περισσότερα είδη συμπτωμάτων. Μια ομάδα συμπτωμάτων είναι εκείνη των παραισθήσεων/αυταπάτων, οι οποίες αποτελούν αμετάβλητες πεποιθήσεις με ποικιλία θεματικών. Σύμφωνα με τις αυταπάτες *δίωξης*, το άτομο πιστεύει ότι θα υποστεί βλάβη ή ενόχληση από άτομο, οργάνωση ή άλλη ομάδα, ενώ η πεποίθηση ότι κάποιες χειρονομίες, σχόλια, περιβαλλοντικές νύξεις και άλλα απευθύνονται σε αυτόν αποτελούν τις αυταπάτες *αναφοράς*. Εκείνες της *μεγαλοπρέπειας* σχετίζονται με πεποιθήσεις ότι ο ασθενής έχει εξαιρετικές ικανότητες, πλούτο ή φήμη και σύμφωνα με τις αυταπάτες *ερωτομανίας* το άτομο πιστεύει λανθασμένα ότι κάποιο άλλο πρόσωπο είναι ερωτευμένο μαζί του. Τέλος αν το άτομο έχει *μηδενιστικές* αυταπάτες, πιστεύει ότι θα συμβεί κάποια μεγάλη καταστροφή και οι *σωματικές* αυταπάτες εστιάζουν σε ανησυχίες για την υγεία και τη λειτουργία των σωματικών οργάνων.

Οι ψευδαισθήσεις αναφέρονται σε εμπειρίες τύπου αντίληψης χωρίς να υπάρχει εξωτερικό ερέθισμα. Η αποδιοργανωμένη σκέψη, για να θεωρηθεί σύμπτωμα πρέπει να βλάπτει ουσιωδώς την αποτελεσματική επικοινωνία. Μπορεί το άτομο να εναλλάσσεται από την μία θεματική στην άλλη (*εκτροχιασμός*), να δίνει απαντήσεις άσχετες με τις ερωτήσεις (*συμπτωματικότητα*) ή να εμφανίζει *ασυναρτησία*. Η *καταφανής αποδιοργανωμένη* ή ανώμαλη κινητική συμπεριφορά ποικίλει από ανόητη τύπου παιδιού συμπεριφορά μέχρι την απρόβλεπτη ταραχή, ενώ η *κατατονική συμπεριφορά* αναφέρεται σε αξιοσημείωτη μείωση της αποκριτικότητας στο περιβάλλον.

Τα αρνητικά συμπτώματα αποτελούν σημαντικό μέρος των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η *εξαλειμμένη συναισθηματική έκφραση*, συμπεριλαμβάνει μειώσεις στην έκφραση συναισθημάτων (πρόσωπο, οπτική επαφή, τόνο φωνής, χειρονομίες) μέσα από την οποία δίνεται έμφαση στο λόγο. Η *αβουλησία* αποτελεί μείωση σε κινητοποιημένες από τον εαυτό σκόπιμες δραστηριότητες. Άλλα συμπτώματα είναι η *αλογία*, *ανηδονία* και *ακοινωνικότητα*. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα νευροβιολογικά ελλείμματα αυτών των συμπτωμάτων, όπως και η ομαλοποίησή τους μέσα από την φαρμακοθεραπεία και την ψυχοθεραπεία.

6.1. Η νευροβιολογία της σχιζοφρένειας

Η ποικιλομορφία και το εύρος σοβαρότητας των συμπτωμάτων σε διάφορες φάσεις της διαταραχής, αντανακλούν την πολυπλοκότητα που θα παρουσιάζει το νευροβιολογικό της υπόστρωμα. Επομένως δεν επιχειρηθεί εδώ εξαντλητική παρουσίαση των σχετικών δεδομένων, αλλά θα γίνει αναφορά σε κάποια πρόσφατα στοιχεία για να σκιαγραφηθεί μια γενική εικόνα κάποιων παραγόντων στους οποίους φαίνεται η εμφάνιση και ανάπτυξη της διαταραχής.

Αρχικά να αναφερθεί ότι η νευροβιολογία της προδιάθεσης για σχιζοφρένεια είναι διαφορετική από τη νευροβιολογία της έκφρασης της διαταραχής, στην οποία φαίνεται ότι είναι κεντρικές οι ανωμαλίες φαιάς ουσίας σε περιοχές που έχουν λειτουργία επιτήρησης. Πιο συγκεκριμένα σε συγγενείς υψηλού ρίσκου βρέθηκε μειωμένη φαιά ουσία στον αριστερό φακοειδή πυρήνα (ραβδωτό/ωχρά σφαίρα), στην αμυγδαλή/παραϊπποκάμπια έλικα, στην αριστερή κάτω κροταφική έλικα, στην ατρακτοειδή έλικα και στον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Ενώ σε άτομα, τα οποία εμφάνιζαν τα κλινικά χαρακτηριστικά της σχιζοφρένειας βρέθηκε μειωμένη φαιά ουσία στη νήσο, στην κάτω μετωπιαία έλικα, στην άνω κροταφική έλικα και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (Palaniyappan, Balain & Liddle, 2012).

Διαφορά φαίνεται επίσης να υπάρχει ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της διαταραχής, καθώς το ανατομικό υπόστρωμα διαφέρει σε άτομα με επικινδυνότητα, πρώτου επεισοδίου και χρόνιας σχιζοφρένειας. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, εκείνα με επικινδυνότητα εμφάνιζαν μειωμένη φαιά ουσία σε περιοχές του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, αριστερή αμυγδαλή και δεξιά νήσο. Το ίδιο παρατηρήθηκε στα άτομα πρώτου επεισοδίου εκτός από την αμυγδαλή. Ενώ στην ομάδα χρόνιας σχιζοφρένειας οι μειωμένοι όγκοι φαιάς συμπεριλάμβαναν τις προαναφερθέντες περιοχές και εκτείνονταν στην άνω κροταφική έλικα, στο θάλαμο, στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, και στην παραϊπποκάμπια έλικα.

Κατά τη δι-ομαδική σύγκριση φάνηκε ότι μετά το πρώτο επεισόδιο μειώθηκε η φαιά ουσία στο μετωπιαίο-κροταφικό φλοιό, στο ραβδωτό και στην παρεγκεφαλίδα, ενώ αυξήθηκε στην υπό-μεσολόβια έλικα, αριστερή αμυγδαλή και αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα. Καθώς εξελίσσεται η διαταραχή φαίνεται ότι μειώνεται η φαιά ουσία στον κοιλιακό και ραχιαίο

πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στη δεξιά νήσο, στην αριστερή αμυγδαλή και στο θάλαμο. Απλουστευτικά θα μπορούσε κανείς να αντλήσει πιθανούς δείκτες για το στάδιο της διαταραχής, με το ρίσκο να σχετίζεται κυρίως με μειωμένο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και δεξιά νήσου, η έναρξη διαταραχής με μειωμένο κερκοφόρο και η χρόνια διαταραχή να εμπλέκει το θάλαμο (Chan, McAlonan, & Gong 2011). Παράλληλα ο Meyer-Lindenberg, (2010) θεωρεί ότι η αρχή σχετίζεται περισσότερο με μειωμένους όγκους στον ιππόκαμπο, θάλαμο, αμυγδαλή, νήσο και πρόσθιο φλοιό προσαγωγίου και η χρόνια με μειωμένους όγκους στον έσω και αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και στην αριστερή άνω κροταφική έλικα.

Προοδευτικές φαίνεται ότι είναι και οι ανωμαλίες στην ανατομική συνδεσιμότητα. Συγκεκριμένα η ομάδα ρίσκου φαίνεται ότι εμφανίζει μειωμένη αριστερή μετωπιαία λευκή ουσία. Μετά το πρώτο επεισόδιο, κάποια άτομα δεν εμφάνισαν διαφορά, ενώ σε άλλα μειώθηκε η λευκή ουσία σε περιοχές που συμπεριλαμβάνουν το μεσολόβιο, τη δεξιά αγκιστροειδή δεσμίδα και την αριστερή τοξοειδή δεσμίδα. Πιο συνεπή ήταν τα δεδομένα για τη χρόνια σχιζοφρένεια με μειωμένη λευκή ουσία στην εξωτερική κάψα και οπίσθια έσω κάψα (ινιακό τμήμα), αριστερή αγκιστροειδή δεσμίδα, στην άνω επιμήκης δεσμίδα, κάτω μετωπιαία-ινιακή δεσμίδα, και στο γόνυ της δεξιάς εσωτερικής κάψας. Μειώσεις έχουν βρεθεί, επίσης, σε μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές, όπως σε προμετωπιαία και αριστερού κροταφικού συμπλέγματα, όπως και στο αριστερό οπίσθιο ακτινωτό στέφανο και άλλα. (Fitzsimmons, Kubicki, & Shenton, 2013).

Εφόσον δεν θα παρουσιαστούν όλα τα στοιχεία του νευροβιολογικού υποστρώματος της σχιζοφρένειας θα αναφερθούν κάποιες από τις βασικότερες ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες σε συνδυασμό με τις κλινικές εκφάνσεις τους. Ένα βασικό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας αποτελεί η ελλειμματική συναισθηματική ρύθμιση. Σε μια σχετική μελέτη (van der Meer et al., 2014) φάνηκε ότι άτομα με τη διαταραχή έχουν υψηλότερο συνολικό αρνητικό συναίσθημα. Μπορούσαν να το μειώσουν μέσα από την επαναξιολόγηση, ωστόσο τα δεδομένα νευροαπεικόνισης φανέρωσαν υπό-ενεργοποίηση στον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (αξιολόγηση συναισθηματικών ερεθισμάτων, επιλογή δράσης, ανασταλτικός έλεγχος), στη νήσο (πρόσθια σχετίζεται με συναισθηματική επεξεργασία και συναισθηματική επίγνωση), στην έσω κροταφική έλικα, στον κερκοφόρο και στο θάλαμο.

Σχετικά με τη συναισθηματική αντίληψη οι Taylor et al. (2012) αναφέρουν μειωμένη ενεργοποίηση σε περιοχές που σχετίζονται παραδοσιακά με το συναίσθημα και αυξημένη σε

περιοχές έξω από αυτές ίσως υποδεικνύοντας αντισταθμιστική επεξεργασία. Φάνηκε με άλλα λόγια, μειωμένη ενεργοποίηση στην αμυγδαλή, σε περιοχές οπτικής επεξεργασίας, στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στο ραχιαίο πλάγιο μετωπιαίο φλοιό, στον έσω μετωπιαίο φλοιό και σε υποφλοιώδεις δομές. Ενώ παράλληλα ήταν αυξημένη η ενεργοποίηση στο σφηνοειδές λοβίο, στο βρεγματικό λοβό, στην προκεντρική έλικα και στην άνω κροταφική έλικα.

Ελλείμματα εντοπίζονται επίσης σε συναισθηματικές δεξιότητες, οι οποίες εμπλέκονται στην εμπάθεια όπως είναι η αναγνώριση συναισθημάτων, η πρόσληψη διαφορετικής οπτικής και η συναισθηματική αποκριτικότητα. Φαίνεται να σχετίζονται με υπό-δραστηριότητα σε ένα μετωπιαίο-κροταφικό-βρεγματικό δίκτυο το οποίο συμπεριλαμβάνει την αμυγδαλή. Ιδιαίτερα φάνηκε δυσλειτουργική ενεργοποίηση σε περιοχές που σχετίζονται με την απόδοση σημασίας (αμυγδαλή), την από πάνω προς τα κάτω ρύθμιση συναισθηματικής αποκριτικότητας και την αυτό-αντανάκλαση (πρόσθιος και έσω φλοιός του προσαγωγίου) και την ικανότητα παρορμητικής προσομοίωσης της οπτικής του άλλου (κάτω μετωπιαίες έλικες), (Derntl et al., 2012).

Όσον αφορά δυσκολίες στην εμπειρία θετικού συναισθήματος, κάποιες από αυτές μπορούν να προσδιοριστούν στο πλαίσιο των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα θα μπορούσαν να χωριστούν σε δύο πεδία, εκείνο της εξαλειμμένης κινητοποίησης και απόλαυσης και εκείνο της εξαλειμμένης λεχτικής και μη έκφρασης και επικοινωνιακής εκροής. Σχετικά με το πρώτο πεδίο ενώ άτομα με σχιζοφρένεια έχουν ανέπαφες τις εμπειρίες απόλαυσης της στιγμής, παρουσιάζουν όμως διαταραχές σε πτυχές όπως είναι η εκτίμηση αξίας/κόπου και η στόχο-κατευθυνόμενη συμπεριφορά (ανωμαλίες του κογχομετωπιαίου και ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού), η προσμονή αμοιβών (ντοπαμινεργικό σύστημα μεσεγκεφάλου, ιδιαίτερα προβολές στο ραβδωτό) και η ενεργή διατήρηση των σχετικών συναισθηματικών εμπειριών (ελλείμματα μνήμης, έσω μετωπιαίο, έσω κροταφικό φλοιό), η οποία θα εξυπηρετούσε στην καθοδήγηση της συμπεριφοράς (Kring & Barch, 2014).

Εκτός από τις συναισθηματικές πτυχές, άτομα με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν δυσκολίες σε ποικίλες γνωστικές διεργασίες. Οι Parnau et al., (2013) υποστηρίζουν πως σημαντικό ρόλο σε αυτά τα γνωστικά ελλείμματα, έχει η μειωμένη δραστηριότητα στον έσω ραχιαίο θάλαμο και η μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα σε αυτήν την περιοχή και στο προμετωπιαίο φλοιό. Βρήκαν ότι μικρή μείωση σε δραστηριότητα αυτής της περιοχής αρκεί

για να προκληθούν ελλείμματα σε γνωστικές δοκιμασίες του προμετωπιαίου φλοιού. Συμπληρώνουν οι ίδιοι ότι, εφόσον το ραβδωτό προβάλλει πίσω στο φλοιό μέσα από το θάλαμο, ίσως η ανώμαλη λειτουργία ραβδωτού να επιδρά στον προμετωπιαίο φλοιό μέσα από το θάλαμο. Οι Anticevic et al., (2013) βρήκαν θαλαμική υπέρ-συνδεσιμότητα με αισθητηριακούς-κινητικούς φλοιούς, σε συμφωνία με κάποια συμπτώματα, και υπό-συνδεσιμότητα με προμετωπιαίες-ραβδωτού-παρεγκεφαλίδας περιοχές πιθανών υποδεικνύοντας διαταραχές στον έλεγχο από πάνω προς τα κάτω.

Αναλυτικότερα στοιχεία για τη σημασία του θάλαμο-φλοιώδη κυκλώματος δίνονται από τον Pinault (2011). Συγκεκριμένα ο θαλαμικός δικτυωτός πυρήνας, εκτός από το ρόλο του στην εκλεκτική προσοχή, είναι σημαντικός για τη διαμόρφωση αμοιβαίων ανατομικών γλουταματερικών συνδέσμων ανάμεσα στο θάλαμο και το νεοφλοιό. Μαζί με το θάλαμο σχηματίζουν GABAεργικά-γλουταμινικά κυκλώματα, τα οποία μέσα από την πλάγια αναστολή ευθύνονται για τη διαμόρφωση καλά δομημένων θάλαμο-φλοιώδη σχημάτων δραστηριότητας. Μέσα από αυτό το μηχανισμό επιλέγονται σχετικές ροές πληροφοριών και αγνοούνται άσχετες, σε καταστάσεις δράσης, ηρεμίας, και ενοποίησης πληροφοριών, όπως είναι η συνείδηση, οι γνωστικές διεργασίες, το συναίσθημα και η σκέψη. Η διαταραχή της θαλαμικής πλάγιας αναστολής μπορεί να συντελέσει σε έλλειψη συντονισμού στη δραστηριότητα ανάμεσα σε εγκεφαλικές περιοχές όπως στη περίπτωση σχιζοφρένειας.

Από την άλλη οι Barch & Ceaser, (2012) δίνουν έμφαση στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, θεωρώντας ότι ο κοινός παρανομαστής των γνωστικών ελλειμμάτων είναι η έλλειψη προληπτικού ελέγχου. Πρόκειται για μια μορφή γνωστικής επεξεργασίας, σύμφωνα με την οποία οι πληροφορίες που σχετίζονται με το στόχο διατηρούνται ενεργά, ώστε μέσα από τη μεροληψία προσοχής, αντίληψης και δράσης, να επιτυγχάνεται ο στόχος. Κεντρικό ρόλο στον προληπτικό έλεγχο έχει ο ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, η συνδεσιμότητα του με άλλες περιοχές και τα συστήματα νευροδιαβιβαστών, τα οποία υποστηρίζουν την ενημέρωση και διατήρηση αναπαραστάσεων στόχου.

Κάποιες υποθέσεις έμμεσα υποστηρίζουν τον ρόλο αυτού του είδους μηχανισμού. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Krishnan, Kraus & Keefe, (2011) δίνεται πρωταρχικό ρόλο στην επίμονα ελλειμματική ιεραρχική κροταφική επεξεργασία, η οποία μπορεί να πάρει τη μορφή μακροχρόνιων σφαλμάτων μνήμης-πρόβλεψης ή ελλειμμάτων στην, εξαρτημένη από τη μάθηση, προβλεπτική αντίληψη. Αυτά τα ελλείμματα μπορούν επίσης να εξηγήσουν συμπτώματα διαστρέβλωσης της πραγματικότητας όπως είναι οι παραισθήσεις, η

αποδιοργανωμένη σκέψη και οι ψευδαισθήσεις. Οι Godsil, Kiss, Spedding, & Jay (2013) επίσης τονίζουν την παθοφυσιολογία του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού. Σημειώνουν πως δομικές ανωμαλίες στον πρόσθιο ιππόκαμπο και η λέπτυνση του προμετωπιαίου φλοιού, έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και η ανώμαλη ενεργοποίηση αυτών των περιοχών συσχετίζεται με τη σοβαρότητα παράνοιας.

Στρέφοντας στο σύμπτωμα ακουστικών ψευδαισθήσεων, τα δύο μοντέλα τα οποία επιχειρούν να τις τοποθετήσουν σε πλαίσιο φαίνεται ότι συμφωνούν με τα προαναφερθέντα δεδομένα. Το πρώτο μοντέλο υποστηρίζει ότι η αποτυχία παροχής κατάλληλων πληροφοριών σε σωματοαισθητηριακούς φλοιούς προκαλεί την απρόκλητη/αυθόρμητη εμφάνιση ερεθισμάτων. Ενώ το δεύτερο τονίζει το ρόλο της ανώμαλης μνήμης. Ενισχύονται αυτές οι υποθέσεις από τη γενική έλλειψη συνδεσιμότητας ανάμεσα σε μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές που εμπλέκονται στη γλώσσα, στη μνήμη και σε πτυχές της απόδοσης προεξοχής (Tracy & Shergill, 2013). Σε μια σχετική μελέτη φάνηκε ότι εκτός από την ενεργοποίηση μετωπιαίου-κροταφικού φλοιού, κατά τη διάρκεια ψευδαίσθησης, επίσης παρατηρήθηκε σημαντική απενεργοποίηση της αριστερής παραιπποκάμπιας έλικας (Diederer et al. 2010).

Σε μια προσπάθεια ενοποίησης των δεδομένων οι Nekovarova, Fajnerova, Horacek, & Spaniel, (2014) παρουσιάζουν το ρόλο μεγάλων εγκεφαλικών δικτύων στις ελλειμματικές ικανότητες αυτό-επιτήρησης, και κοινωνικής και συναισθηματικής επεξεργασίας στη σχιζοφρένεια. Αναφέρουν το δίκτυο προκαθορισμένης κατάστασης (δομές κεντρικής μέσης γραμμής όπως έσω προμετωπιαίος φλοιός, οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, διπλανό κοιλιακό προσφηνοειδές λοβίο, μαζί με τον έσω, πλάγιο και κάτω βρεγματικό φλοιό και τμήμα του έσω κροταφικού λοβίου), το κεντρικό εκτελεστικό δίκτυο (ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, οπίσθιο βρεγματικό φλοιό) και το δίκτυο προεξοχής (πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και πρόσθια νήσος). Υπενθυμίζεται ότι η ενεργοποίηση του εκτελεστικού συμβαίνει με ταυτόχρονη απενεργοποίηση του δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης και ότι το δίκτυο προεξοχής εμπλέκεται στην εναλλαγή ανάμεσα στα δύο, η οποία μεσολαβείται από ντοπαμινεργική εισροή του μεσεγκεφάλου.

Ελλείμματα σε περιοχές αυτών των δικτύων και στη συνδεσιμότητα τους αναφέρονται συχνά στη σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερα δίνεται έμφαση στη δυσλειτουργία του δικτύου προεξοχής, εξαιτίας του ρόλου του. Υποστηρίζουν ότι οι ακουστικές ψευδαισθήσεις βασίζονται σε ανώμαλη λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα στο προκαθορισμένο και στο εκτελεστικό δίκτυο. Συγκεκριμένα μια αυθόρμητη απενεργοποίηση του ασταθή δικτύου

προκαθορισμένης κατάστασης (εξαιτίας δυσλειτουργίας του δικτύου προεξοχής), μπορεί να συντελέσει σε βλάβη του (σχετικού με αυτό το δίκτυο) συστήματος σήμανσης αυτό-απόδοσης, οδηγώντας σε λανθασμένη απόδοση εσωτερικών νοητικών καταστάσεων σε εξωτερική πηγή. Αυταπάτες δίωξης και αναφοράς θεωρείται ότι οφείλονται σε μεσολαβημένη από ντοπαμίνη δυσλειτουργία δικτύου προεξοχής. Μια ξαφνική ανωμαλία στην ενεργοποίηση του δικτύου προεξοχής οδηγώντας σε πρόσληψη του προκαθορισμένου δικτύου (αυτό-αναφορικότητα) φαίνεται ότι βρίσκεται στο υπόστρωμα των αυταπατών αναφοράς. Πράγματι η ισχύς αυτού του είδους τις αυταπάτες σχετίζεται με τη δραστηριότητα νήσου και κοιλιακού ραβδωτού.

Παράλληλα η ελλειμματική καταστολή του δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης κατά τη διάρκεια δοκιμασιών μπορεί να αποτελεί πηγή του γνωστικού ελλείμματος. Σχετικά με τις κοινωνικές γνωστικές ικανότητες, το *κοινωνικό εγκεφαλικό δίκτυο* επικαλύπτει περιοχές του δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης, ιδιαίτερα τον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Η σοβαρότητα των αρνητικών συμπτωμάτων έχει συσχετιστεί με τη λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα στο δίκτυο προεξοχής και στο εκτελεστικό δίκτυο. Φαίνεται ότι η δυσλειτουργία δομών κεντρικής μέσης γραμμής (ισχυρότερο τμήμα του δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης) μπορεί να εμποδίζει τη μετάφραση γνωστικών διεργασιών από εσωτερική σε εξωτερική εστίαση, πράγμα που θα εξηγούσε συμπτώματα που σχετίζονται με ελλειμματική αυτό επιτήρηση, όπως ακουστικές ψευδαισθήσεις, ή διαταραχές του εγώ, όπως η εισαγωγή σκέψης ή η απόσυρση σκέψης.

Οι Palaniyappan, Balain & Liddle (2012), συμφωνούν με το ρόλο δικτύων συμπληρώνοντας πως αν και πρόκειται για ετερογενή διαταραχή με παθοφυσιολογία που θα εμπλέκει διάφορες νευροβιολογικές οδούς, μια πιθανή υπόθεση είναι ότι αναπτυξιακές ανωμαλίες αισθητηριακών (θάλαμος, ατρακτοειδής έλικα) και μεταιχμιακών (αμυγδαλή παραιπποκάμπια έλικα/έσω προμετωπιαίος φλοιός) περιοχών, οι οποίες σχετίζονται με την προδιάθεση, οδηγούν σε ανώμαλη αντιληπτική και συναισθηματική εμπειρία και σε αντίστοιχες ελλειμματικές αντιδράσεις σε αυτού του είδους τις εμπειρίες. Αν τα εκτελεστικά νευρωνικά συστήματα λειτουργούν ομαλά, το άτομο μπορεί να τις χειριστεί. Αν όμως μια δεύτερη παθολογική διεργασία ή μια επέκταση της πρώτης διεργασίας οδηγήσουν σε ελλειμματική λειτουργία σύνθετων δομών όπως το δίκτυο προεξοχής, (το οποίο έχει ρόλο επιτήρησης στην αισθητηριακή, συναισθηματική και γλωσσική επεξεργασία), τότε το άτομο ίσως να μην μπορεί να αντιμετωπίσει τις ανώμαλες εμπειρίες και συνεπώς να αναπτύξει έντονα συμπτώματα.

Οι Williamson & Allman, (2012) θεωρούν ότι δεν επαρκεί η εξήγηση βάση των συγκεκριμένων δικτύων, εκτός άλλων επειδή βλάβες σε αυτά εντοπίζονται σε όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές. Εκείνοι υποστηρίζουν ότι η σχιζοφρένεια αναδύεται από εγκεφαλικό δίκτυο που συσχετίζεται με κατευθυνόμενη προσπάθεια και συμπεριλαμβάνει το ραχιαίο πρόσθιο και οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, τον ακουστικό φλοιό, και τον ιππόκαμπο, σε αντίθεση με διαταραχές διάθεσης, οι οποίες συσχετίζονται με τον κοιλιακό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, κογχομετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή.

Σχετικά με τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, έχει βρεθεί μειωμένη δραστηριότητα στο έσω μετωπιαίο τοίχωμα. Αυτή η μειωμένη δραστηριότητα συσχετίζονταν με μειωμένα επίπεδα N-ακετυλασπαρτάτης/κρεατίνης, ενός σημαντικού μεταβολίτη για την εγκεφαλική λειτουργία και νευρωνική ακεραιότητα. Αυτός ο μεταβολίτης προωθεί την παραγωγή ενέργειας από το γλουταμινικό, και επηρεάζει έμμεσα την απελευθέρωση γλουταμινικού και ντοπαμίνης. Επίσης αν και δεν βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα γλουταμινικού βρέθηκε να σχετίζονται αρνητικά με τα αρνητικά συμπτώματα. (Reid et al., 2010).

Ο ρόλος της ντοπαμίνης υποδεικνύεται από την δράση των αντιψυχωτικών και από το γεγονός ότι σχετικά ελλείμματα, κυρίως σε επίπεδο υποδοχέων D1 αλλά και της ανισορροπίας των D1 και D2 υποδοχέων, στον προμετωπιαίο φλοιό έχουν συσχετιστεί με γνωστικά ελλείμματα. Επίσης διαταραγμένη μνήμης εργασίας σχετίζεται με ανωμαλία στην δραστηριότητα στον πλάγιο ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό, η οποία επηρεάζεται από την απελευθέρωση ντοπαμίνης στο μεσεγκέφαλο των ασθενών. Παράλληλα η εξωραβδωτή διαβίβαση ντοπαμίνης είναι απαραίτητη για την προσοχή και τη μνήμη εργασίας, και αυτά τα ελλείμματα στη μετωπιαία-ραβδωτό-θαλαμική οδό εμπλέκονται στις γνωστικές διεργασίες στη σχιζοφρένεια (Brisch et al., 2014).

Εκτός από ανωμαλίες στο ντοπαμινεργικό σύστημα, φαίνεται πως έχει ρόλο το γλουταμινικό σύστημα. Έχουν προσδιοριστεί ανωμαλίες σε μόρια που σχετίζονται με τη διαβίβαση του, σε ποικίλους υποδοχείς του, και σε σχετικές πρωτεΐνες. Κυρίως οι ανωμαλίες σχετίζονται με διαταραχές υπότυπων των NMDA και AMPA (Rubio, Drummond, & Meador-Woodruff, 2012). Η προοδευτική απώλεια φαιάς ουσίας στο κύκλωμα φλοιού-ραβδωτού-θαλάμου μπορεί να οφείλεται σε ανωμαλίες στη διαβίβαση του γλουταμινικού. Είναι γνωστό ότι σε αυτό το κύκλωμα εμπλέκονται νευροχημικά συστήματα όπως εκείνο του γλουταμινικού, GABA και ντοπαμίνης. Επίσης η σηματοδότηση του υποδοχέα γλουταμινικού αποτελεί σημαντικός ρυθμιστής της νευρωνικής ανάπτυξης και του κυτταρικού θανάτου και

οι υποδοχείς γλουταμινικού θεωρείται ότι συνεισφέρουν ιδιαίτερα στις γνωστικές δυσκολίες και στα αρνητικά συμπτώματα στη σχιζοφρένεια. (Chan, McAlonan, & Gong 2011).

Ποικίλα γονίδια έχουν προσδιοριστεί ως παράγοντες ρίσκου ανάπτυξης της σχιζοφρένειας. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται από τους Guillozet-Bongaarts et al., (2013) σε γονίδια που σχετίζονται με το GABAεργικό σύστημα στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Οι Bray, Leweke, Kapur & Lindenberg (2010) αναφέρουν το ρόλο γονιδίων επιρρέπειας όπως το ZNF804A, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη και φαίνεται ότι επιδρά στη λειτουργική συνδεσιμότητα του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια και με τον ιππόκαμπο. Επίσης φάνηκε να αυξάνει τη λειτουργική συνδεσιμότητα της αμυγδαλής με ρυθμιστικές μεταιχμιακές και προμετωπιαίες περιοχές. Η σχιζοφρένεια αποτελεί διαταραχή που εμπλέκει πολλά γονίδια, τα οποία από μόνα τους είναι ανεπαρκή να προκαλέσουν την εμφάνισή της, αλλά που δρουν συνδυαστικά με περιβαλλοντικούς παράγοντες αυξάνοντας το ρίσκο ανάπτυξης της διαταραχής. Κάποιοι γονιδιακοί μεταβλητές μπορεί να συμπεριλαμβάνουν στοιχεία μεγάλης επίδρασης και πολλαπλά στοιχεία μικρής επίδρασης που μέσα από βιολογικές οδούς καταλήγουν να έχουν σημαντική επίδραση.

Τέλος υπάρχει υπόνοια της εμπλοκής νεύρο-φλεγμονωδών διεργασιών στη σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα υποστηρίζεται ότι προ και αντί φλεγμονώδη μόρια στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε περιφερειακούς ιστούς, μπορεί να συσχετίζονται με τα συμπτώματα σχιζοφρένειας. Σε συμφωνία με αυτή τη θέση, κάποιες παρεμβάσεις οι οποίες είναι ανοσοτροποποιητικές, έχει φανεί ότι έχουν θετικές επιδράσεις σε ψυχωτικά συμπτώματα. Έχει φανεί, εκτός άλλων, σχέση ανάμεσα σε λοιμώξεις και την εμφάνιση σχιζοφρένειας και γονιδιακές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή σχέση ανάμεσα σε γονίδια που ρυθμίζουν την απόκριση ανοσοποιητικού και τη σχιζοφρένεια. Μελέτες μοριακού προφίλ υποδεικνύουν ότι μόρια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες και τη ρύθμιση ανοσοποιητικού εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία κάποιων εγκεφαλικών περιοχών στη σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερα φαίνεται τροποποιημένη έκφραση δεικτών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σε προμετωπιαίους και κροταφικούς φλοιούς όπως και στον ιππόκαμπο (Chan, McAlonan, & Gong 2011).

Συμπερασματικά, η σχιζοφρένεια γενικά χαρακτηρίζεται από επίμονα γνωστικά ελλείμματα, θετικά και αρνητικά συμπτώματα, κληρονομικότητα, και εγκεφαλικές ανατομικές, λειτουργικές και νευροχημικές τροποποιήσεις οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη ντοπαμινεργική απορρύθμιση. Έχουν προταθεί ποικίλα παθοφυσιολογικά μοντέλα με

διάφορες ερμηνείες της ασθένειας από διαφορετικές οπτικές. Γενικά φαίνεται ότι μια νευροαναπτυξιακή ανισορροπία σε διεγερτικά/ανασταλτικά νευρωνικά συστήματα, η οποία οδηγεί σε ελλειμματική νευρωνική πλαστικότητα, μπορεί να είναι κεντρική στις κλινικές εκφάνσεις. Η συγκεκριμένη ανισορροπία μπορεί να συντελείται από ποικιλία γενετικών, επιγενετικών, και περιβαλλοντικών αιτιών όπως και από παθοφυσιολογικές διεργασίες όπως είναι η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (Keshavan, Nasrallah, & Tandon, 2011).

Η κατάλληλη θεραπεία της σχιζοφρένειας, η οποία συντελεί σε ομαλοποίηση κάποιων από αυτές τις νευροβιολογικές ανωμαλίες, είναι η φαρμακευτική, με γνωστά τα αντιψυχωτικά φάρμακα. Όπως στη περίπτωση της διπολικής διαταραχής, έτσι και στη σχιζοφρένεια είναι περιορισμένος ο ρόλος της ψυχοθεραπείας ως συμπληρωματικός στη φαρμακευτική αγωγή. Επομένως το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της σχιζοφρένειας εμφανίζει όμοιο κενό στη βιβλιογραφία, ωστόσο ίσως επειδή αποτελεί πιο δημοφιλής διαταραχή, έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες σχετικές μελέτες, σε κάποιες από τις οποίες θα γίνει αναφορά στη συνέχεια.

6.2 Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ψυχοθεραπείας της σχιζοφρένειας

Οι βέλτιστες πρόσφατες ψυχοθεραπευτικές τεχνικές για τη σχιζοφρένεια, έχουν διαμορφωθεί στο πλαίσιο του μοντέλου αποκατάστασης και του μοντέλου στρες-επιρρέπειας. Σε αυτό το πλαίσιο η αποκατάσταση εστιάζει στο άτομο και όχι στην ασθένεια, αποσκοπώντας στη διαμόρφωση μιας αξιόλογης και γεμάτης νόημα ζωής, και όχι απλά στην εξάλειψη των συμπτωμάτων μιας ασθένειας. Προς αυτό το σκοπό ο ασθενής εμπλέκεται στο σχεδιασμό και στην εφαρμογή των υπηρεσιών, οι επαγγελματίες σέβονται την αυτονομία και τις επιλογές του και δίνεται έμφαση στην υγεία, την ανθεκτικότητα και την προσαρμοστικότητα. Αναγνωρίζεται ο ρόλος των στρεσογόνων μεταβλητών στην πρόκληση υποτροπών, όπως είναι συμβάντα ζωής, διαπροσωπική σύγκρουση, φτωχές ή εξαθλιωμένες συνθήκες διαβίωσης. Επομένως οι δεξιότητες αντιμετώπισης/χειρισμού και η κοινωνική υποστήριξη επιχειρούν να μειώσουν αυτές τις επιδράσεις.

Ένα παράδειγμα θεραπευτικής μεθόδου στην οποία φανερώνεται η πολυπλευρικότητα της αποκατάστασης ατόμων με σχιζοφρένεια είναι εκείνο της διεκδικητικής κοινοτικής θεραπείας. Αποσκοπεί στην εικοσιτετράωρη παροχή των υπηρεσιών στο περιβάλλον του

ασθενή. Χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό προσωπικού από διάφορων τομέων όπως ψυχίατρος, νοσοκόμα, ειδικούς επαγγελματικής αποκατάστασης και κατάχρησης ουσιών και το βάρος των περιστατικών μοιράζεται ανάμεσά τους για να αποφευχθεί η εξουθένωση. Συμπεριλαμβάνεται η φαρμακευτική διαχείριση και η πρακτική υποστήριξη η οποία συμπεριλαμβάνει την εξασφάλιση διαμονής και πληρωμής λογαριασμών. Η συγκεκριμένη μέθοδος ωστόσο δεν είναι ακόμα διαδεδομένη και κυρίως συναντάται στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

Η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία για την ψύχωση αναπτύχθηκε για να μειώσει τη σοβαρότητα των ψυχωτικών συμπτωμάτων ή τουλάχιστον της επίδρασης που έχουν στην καθημερινή λειτουργικότητα του ατόμου. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη μείωση παραισθητικών πεποιθήσεων και της σχετικής δυσφορίας, αλλά και για τη μείωση αρνητικών συμπτωμάτων, κατάθλιψης και άγχους. Παρά την ποικιλομορφία των μεθόδων της, οι οποίες μπορούν να λάβουν ατομική ή ομαδική μορφή, παρατηρούνται κάποιοι κοινοί σχετικοί μεταβλητές. Ένα παράδειγμα αποτελεί η θεραπευτική συμμαχία η οποία συμπεριλαμβάνει την κατανόηση της υποκειμενικής εμπειρίας του ατόμου, τον προσδιορισμό θεραπευτικών στόχων, την παροχή πληροφοριών και άλλα. Στο πλαίσιο ασφαλούς δεσμού επιχειρείται η μείωση των συναισθημάτων απομόνωσης και ντροπής του ασθενή για να διευκολυνθούν οι υπόλοιπες πτυχές της θεραπευτικής διαδικασίας. Σημαντικό στάδιο αποτελεί ο εντοπισμός και η κατανόηση προηγμένων ή εναυσμάτων των συμπτωμάτων, τις σχετικές πεποιθήσεις του ατόμου και τις ακόλουθες συναισθηματικές, γνωστικές ή συμπεριφοριστικές συνέπειες. Αναμένεται ότι με αυτόν τον τρόπο θα διευκολυνθεί η επίγνωση και η τροποποίηση των εναυσμάτων, ενώ τα άτομα μαθαίνουν να αποφεύγουν το σχηματισμό ανακριβών ή αυτό-καταστροφικών πεποιθήσεων (γνωστική ανακατασκευή), για να οδηγούνται σε πιο αποτελεσματικές στρατηγικές αντιμετώπισης των συμπτωμάτων. Επίσης σημαντική για τη διαδικασία είναι η δοκιμή στρατηγικών αντιμετώπισης, η ανάπτυξη υπό-χρησιμοποιημένων στρατηγικών, και η εκμάθηση πιο αποτελεσματικών.

Η μέθοδος της γνωστικής αποκατάστασης εφαρμόζεται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους και στρέφεται σε συγκεκριμένα γνωστικά ελλείμματα όπως είναι η προσοχή, η μνήμη, η ψυχοκινητική επιβράδυνση και εκτελεστικές λειτουργίες. Θεωρείται σημαντική η αντιμετώπιση αυτού του είδους ελλείμματα επειδή συσχετίζονται με την ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα, με την αποκριτικότητα σε προγράμματα ψυχιατρικής αποκατάστασης όπως είναι η εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων, και με τη συνολική σοβαρότητα της σχιζοφρένειας, ιδιαίτερα των αρνητικών συμπτωμάτων. Η γνωστική αποκατάσταση συνήθως

συμπεριλαμβάνει ασκήσεις με υπολογιστές ή χαρτί και μολύβι, οι οποίες συχνά συνδυάζονται με γνωστικές στρατηγικές για τη βελτίωση της επίδοσης. Κάποια προγράμματα διδάσκουν στρατηγικές αντιμετώπισης ή αντιστάθμισης των επιδράσεων των γνωστικών ελλειμμάτων στην ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα. Τα προγράμματα διαφέρουν σε διάρκεια και ένταση, με τα περισσότερα να παρέχουν δύο εκπαιδευτικές συνεδρίες ανά εβδομάδα για τρεις έως έξι μήνες.

Άλλη σημαντική μέθοδος είναι εκείνη της οικογενειακής ψυχοεκπαίδευσης. Η σημασία της έγκειται στο ότι η δυσκολία αντιμετώπισης και ανοχής της ελλειμματικής κοινωνικής συμπεριφοράς και των ψυχωτικών συμπτωμάτων του ασθενή, σε συνδυασμό με φτωχή κατανόηση της διαταραχής και ελάχιστη επαφή με ειδικούς, οδηγούν σε υψηλά επίπεδα οικογενειακού βάρους, στρες και εκφρασμένου συναισθήματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο υποτροπής του ασθενή. Πρόκειται για σύνολο στρατηγικών, οι οποίες αποσκοπούν στην υποβοήθηση της αποκατάστασης του ατόμου μέσα από τη διαμόρφωση συνεργατικής σχέσης ανάμεσα στην οικογένεια και την ομάδα θεραπείας. Αυτά τα προγράμματα μπορεί να διαφέρουν σε θεωρητικό προσανατολισμό ή μορφή, γενικά διαρκούν από εννέα έως εικοσιτέσσερις μήνες, και μοιράζονται κάποια χαρακτηριστικά όπως η παροχή τους από επαγγελματίες ψυχικής υγείας, η εστίαση στο σύνολο της οικογένειας, η εκπαίδευση για τη σχιζοφρένεια και τη θεραπεία της, η εκμάθηση στρατηγικών για τη μείωση του στρες και τη βελτίωση επικοινωνίας και επίλυσης προβλημάτων και η εστίαση στο μέλλον αντί για το παρελθόν.

Η εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων βασίζεται στην παρατήρηση ότι μέσα από δεξιότητες αντιμετώπισης και από κοινωνική υποστήριξη, μπορούν να αποφευχθούν οι επιδράσεις του στρες, επομένως και οι υποτροπές, και να βοηθηθούν τα άτομα να επιτύχουν τους στόχους τους. Σημαντικοί παράγοντες για την κοινωνική επάρκεια είναι οι δεξιότητες λήψης, για παράδειγμα η κοινωνική αντίληψη, οι δεξιότητες επεξεργασίας, όπως η κοινωνική νόηση και οι δεξιότητες αποστολής, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τις συμπεριφοριστικές αποκρίσεις. Τα προγράμματα μπορεί να διαφέρουν σε πλαίσιο εφαρμογής, διάρκεια και περιεχόμενο, ωστόσο τείνουν να εφαρμόζουν κοινές μεθόδους εκμάθησης οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τον προσδιορισμό στόχου, την προσομοίωση ρόλου, τη συμπεριφοριστική πρόβα, τη θετική ενίσχυση, τη διορθωτική ανατροφοδότηση, και εργασίες για το σπίτι για την εξάσκηση των δεξιοτήτων και την επίτευξη γενίκευσης στο φυσικό περιβάλλον του ατόμου.

Συχνά εφαρμόζεται συνδυασμός αυτών των προγραμμάτων, ωστόσο παρά την αποτελεσματικότητα όλων των μεθόδων, παρατηρείται ότι δεν διατηρούνται οι μεταβολές, υποδεικνύοντας ίσως την ανάγκη για πιο εκτενείς ή ισχυρές παρεμβάσεις. Επίσης αναγνωρίζεται η σημασία του πρώιμου εντοπισμού και παρέμβασης για την ψύχωση, εξαιτίας της επιδείνωσης των συμπτωμάτων που παρατηρείται κατά τα πρώτα πέντε χρόνια μετά την εμφάνιση της διαταραχής (Mueser, Deavers, Penn, & Cassisi, 2013). Για την πρόληψη είναι σημαντική η υπόθεση στρες-επιρρέπειας, σύμφωνα με την οποία η διαταραχή εμφανίζεται εξαιτίας της αλληλεπίδρασης στρεσογόνων περιβαλλοντικών παραγόντων με νευροβιολογική επιρρέπεια ατόμων σε επικινδυνότητα. Υπενθυμίζονται σχετικά οι προαναφερθέντες επιδράσεις της απορρύθμισης του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα.

Επομένως στόχος της γνωστικής θεραπείας στην πρόληψη μπορεί να είναι η μείωση της δυσφορίας και του στρες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσα από την εκμάθηση δεξιοτήτων ερμηνείας και αξιολόγησης των στρεσογόνων περιστάσεων, με πιο προσαρμοστικό, ανθεκτικό και λειτουργικό τρόπο ή μέσα από τον έλεγχο της αποκριτικότητας του ίδιου. Σε σύγκριση με τη χρήση φαρμάκων, στο στάδιο πρόληψης, οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι πιο αποδεκτές, έχουν λιγότερες παρενέργειες, λιγότερο στιγματισμό και δεν στοχεύουν σε συγκεκριμένα συμπτώματα, αλλά λαμβάνουν γενική ομαλοποιητική προσέγγιση. Επίσης βοηθούν άτομα τα οποία δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας, αφού παρέχονται και μέσα από το διαδίκτυο (Fisher, Loewy, Hardy, Schlosser, & Vinogradov, 2013).

Σχετικά με τη νευροβιολογική επίδραση της προληπτικής ψυχοθεραπείας, φαίνεται ότι μπορεί να εμποδίσει την απώλεια φαιάς ουσίας στην πρώιμη σχιζοφρένεια. Οι Eack et al. (2010) παρατήρησαν ότι η θεραπεία γνωστικής ενίσχυσης, όχι μόνο μπορεί να προστατεύσει έναντι της απώλειας φαιάς ουσίας, αλλά επίσης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση φαιάς σε έσω-κροταφικές περιοχές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια δύο ετών οι συμμετέχοντες στην ψυχοθεραπευτική διαδικασία εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη διατήρηση όγκου φαιάς ουσίας στον αριστερό ιππόκαμπο, στην παραιποκάμπια έλικα, και στην ατρακτοειδή έλικα, και αύξηση φαιάς ουσίας στην αριστερή αμυγδαλή σε σύγκριση με άτομα που λάμβαναν εμπλουτισμένη υποστηρικτική θεραπεία. Οι διαφορές αυτές συσχετίστηκαν με τις βελτιωτικές γνωστικές επιδράσεις της θεραπείας, και ήταν μεγαλύτερες μετά τα δύο έτη θεραπείας, υποδεικνύοντας τη σημασία μακροπρόθεσμης έκθεσης στη γνωστική αποκατάσταση.

Πριν από την παρουσίαση άλλων παραδειγμάτων της επίδρασης της ψυχοθεραπείας σε νευροβιολογικό επίπεδο αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Ruiz et al., (2011), στην οποία φάνηκε η δυνατότητα ατόμων με σχιζοφρένεια να ελέγξουν τη δραστηριότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών. Η συγκεκριμένη μέθοδος βασίζεται στη λήψη ανατροφοδότησης για την εγκεφαλική δραστηριότητα, την οποία στη συνέχεια προσπαθούν τα άτομα να ρυθμίσουν. Παρατήρησαν σε αυτή τη μελέτη ότι όσο πιο πετυχημένη ήταν η ρύθμιση της δραστηριότητας του πρόσθιου φλοιού της νήσου, τόσο μειώθηκαν τα αρνητικά συμπτώματα των ασθενών και η διάρκεια της ασθένειας. Η αύξηση συνοδευόταν από τη βελτιωμένη επίδοση των ασθενών, στον εντοπισμό εκφράσεων που εκδήλωναν αηδία (την οποία προηγουμένως συχνά μπερδεύαν με θυμό).

Επίσης μετά από την εκπαίδευση ενισχύθηκε η συνδεσιμότητα ανάμεσα στο φλοιό της νήσου, την αμυγδαλή, και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Γενικά ενισχύθηκε η συνδεσιμότητα του δικτύου που εμπλέκεται στη συναισθηματική επεξεργασία, για παράδειγμα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός συνδέσεων στις περιοχές πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (προσοχή και επιτήρηση επίδοσης), του προσφηνοειδή λοβίου (ανάκτηση επεισοδιακής μνήμης και λειτουργίες αυτό-επεξεργασίας), της υπερχιασματικής έλικας (προοπτική πρώτου προσώπου). Ο McCarthy, (2012) υποστηρίζει ότι η συγκεκριμένη μέθοδος εκπαίδευσης, μέσα από νευρωνική ανατροφοδότηση, θα μπορούσε να καθοδηγεί τα άτομα στην αυξορρύθμιση και μειορρύθμιση της δραστηριότητας στην άνω κροταφική έλικα και στην κάτω μετωπιαία έλικα, περιοχές που σχετίζονται με τις ακουστικές ψευδαισθήσεις, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη σοβαρότητα του συμπτώματος. Επίσης προτείνει την εφαρμογή της για την επιδιόρθωση ανωμαλιών συνδεσιμότητας σχετικών νευρωνικών κυκλωμάτων.

Επιστρέφοντας στα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότερη μορφή ψυχοθεραπείας, μπορεί κανείς να οδηγηθεί σε κάποια συμπεράσματα για την εφαρμογή της. Φαίνεται ότι, ιδιαίτερα όσον αφορά τη γνωστική εκπαίδευση, η καλύτερη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται όταν συμπεριλαμβάνονται πολλές ώρες, με πολλές ασκήσεις. Επίσης όταν συνδυάζεται με άλλη ψυχοκοινωνική παρέμβαση, όπως είναι η επαγγελματική ή η εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων. Εκτός από την επαναληπτική εξάσκηση, φαίνεται χρήσιμη η έμμεση μάθηση και η έμφαση σε ελλείμματα αισθητηριακής επεξεργασίας. Καλό είναι οι ασκήσεις να καλύπτουν όλες τις απαραίτητες υπό-δεξιότητες μιας δεδομένης γνωστικής διεργασίας. Για παράδειγμα πριν να επιτευχθούν οι στόχοι σε εκτελεστικές λειτουργίες, μπορεί να χρειαστεί εκπαίδευση στην αισθητηριακή αντίληψη,

στην εγρήγορση, στη μνήμη εργασίας και άλλα. Επειδή η βασισμένη στη μάθηση πλαστικότητα, επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από νεύρο-ρυθμιστικούς νευροδιαβιβαστές, προτιμάται οι δοκιμασίες να εμπλέκουν πρόγραμμα αμοιβής, αντί για φάρμακα, τα οποία μπορεί να επιδρούν αρνητικά στην αποκριτικότητα σε στρατηγικές γνωστικής εκπαίδευσης. Επίσης χρειάζεται να είναι εξατομικευμένη γιατί η συναπτογένεση και ο ανασχηματισμός αναπαραστάσεων γίνεται σε συγκεκριμένο υποκειμενικό κατώφλι (Genevsky et al., 2010). Η ανάγκη εξατομικευμένης προσέγγισης επιβεβαιώνεται από το ότι έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα σε συγκεκριμένο γονίδιο και την αποκριτικότητα των ατόμων στη γνωστική εκπαίδευση (Panizzutti et al., 2013).

Στο πλαίσιο αυτών των παραδοχών διεξήχθη μια μελέτη στην οποία βρέθηκε ότι μετά από 50 ώρες εκπαίδευσης ακουστικής αντίληψης, ακολούθησε σημαντική γνωστική βελτίωση, η οποία είχε διατηρηθεί 6 μήνες μετά. Έχει φανεί ότι ελλείμματα ακουστικής επεξεργασίας στη σχιζοφρένεια επηρεάζουν υψηλής τάξης γνωστικές διεργασίες όπως είναι η λεχτική μνήμη, η ικανότητα ανάγνωσης, και η κοινωνικό-συναισθηματική αναγνώριση. Η εκπαίδευση περιείχε αυξανόμενης πολυπλοκότητας ακουστικές ασκήσεις και ασκήσεις λεχτικής μνήμης εργασίας. Ανάμεσα στα σχετικά νευροβιολογικά δεδομένα φάνηκε ότι η, προκλημένη από φάρμακα, αντιχολινεργική δραστηριότητα, συσχετίζεται αρνητικά με τη γνωστική βελτίωση, υποδεικνύοντας ότι κάποια φάρμακα μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της εκπαίδευσης. Παράλληλα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση σε επίπεδα νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο, υποδεικνύοντας ότι αποτελεί δείκτης της νευροβιολογικής απόκρισης που προκλήθηκε από την εκπαίδευση. Επιτεύχθηκε ομαλοποίηση των νευροβιολογικών σχημάτων απόκρισης στον ακουστικό φλοιό, επιβεβαιώνοντας ότι η παρέμβαση συμπεριφοριστικής εκπαίδευσης στη σχιζοφρένεια μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη νεύρο-πλαστικότητα, σε συστήματα ακουστικής επεξεργασίας (Genevsky et al., 2010).

Να σημειωθεί ότι οι μηχανισμοί βελτίωσης γνωστικών διεργασιών μπορεί να μην είναι ίδιοι για υγιή άτομα και για άτομα με σχιζοφρένεια. Θέση η οποία υποστηρίζεται από μια μελέτη σχετικά με το έλλειμμα της αναγνώρισης των σχέσεων ανάμεσα σε αντικείμενα. Η βελτίωση αυτής της ικανότητας, μέσα από την εκπαίδευση, συσχετίστηκε με αύξηση της ενεργοποίησης της κάτω βρεγματικής περιοχής σε άτομα με σχιζοφρένεια, αντί για του ιππόκαμπου όπως σε υγιή άτομα. Η συγκεκριμένη παρατήρηση φανερώνει ότι ο βρεγματικός λοβός μπορεί να είναι επιδεκτικός των παρεμβάσεων γνωστικής εκπαίδευσης και ότι η

επιτυχής μάθηση σχέσεων μπορεί να επιτευχθεί στη σχιζοφρένεια μέσα από τη χρήση εναλλακτικών έξω-ιπποκάμπιων περιοχών (Rowland et al., 2010).

Φαίνεται ότι η γνωστική εκπαίδευση μπορεί να βελτιώσει το νευροβιολογικό υπόστρωμα των ελλειμμάτων στην μνήμη εργασίας. Συγκεκριμένα η βελτίωση αυτής της διεργασίας μετά από την εκπαίδευση, συσχετίζεται με βελτιωμένη δραστηριότητα σε προμετωπιαίες περιοχές. Αντίστοιχα η γνωστική προσέγγιση της εκπαίδευσης ενσυνειδητότητας, φάνηκε ότι μπορεί να επηρεάσει το δίκτυο προεξοχής, αφού συσχετίστηκε η επιτυχία της με μεταβολές νευροπλαστικότητας στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στη νήσο, όπως και σε περιοχές του δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης. Στην προσέγγιση ενσυνειδητότητας έχει σημασία η εστίαση της προσοχής στην παροντική στιγμή, έναντι της νοητικής περιπλάνησης, και η αναστολή της αξιολόγησης των παροντικών αντιλήψεων. Άτομα έμπειρα σε αυτές τις δεξιότητες εμφανίζουν ισχυρότερη λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (δίκτυο προκαθορισμένης κατάστασης), στο ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (δίκτυο προεξοχής), και σε ραχιαίους πλάγιους προμετωπιαίους φλοιούς (κεντρικό εκτελεστικό δίκτυο), (Palaniyappan, White, & Liddle, 2012)

Στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της ψυχοθεραπείας στη νευροβιολογική βάση της σχιζοφρένειας, κυρίως συναντάται η γνωστική θεραπεία. Στη μελέτη των Penades et al., (2002), η νευροψυχολογική θεραπεία γνωστικής διαφοροποίησης και κοινωνικής αντίληψης, ομαλοποίησε την υπό-ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού. Στο συγκεκριμένο πρόγραμμα δόθηκε έμφαση στην επικοινωνία, στις κοινωνικές δεξιότητες και στην επίλυση διαπροσωπικών προβλημάτων. Μέσα από ασκήσεις ταξινόμησης καρτών και λεχτικών εννοιών, επιχειρήθηκε η βελτίωση συγκεκριμένων βασικών γνωστικών λειτουργιών του ασθενή, όπως είναι οι δεξιότητες προσοχής, (παράδειγμα εκλεκτική προσοχή, μετατόπιση προσοχής, διατήρηση της προσοχής), και οι ικανότητες εννοιολογικής σύλληψης, (αφαίρεση ερεθισμάτων, διάκριση εννοιών, διαμόρφωση εννοιών, και ανάκληση εννοιών). Επίσης αποσκοπούσε στη βελτίωση της επεξεργασίας κοινωνικών πληροφοριών μέσα από την περιγραφή, ερμηνεία, και συζήτηση σχετικά με το νόημα κοινωνικών ερεθισμάτων. Μετά τη θεραπευτική διαδικασία σημειώθηκε υψηλότερη επίδοση σε γνωστικές δοκιμασίες και μειώθηκαν τα αρνητικά συμπτώματα των ασθενών, και υποστηρίχθηκε ότι οι μεταβολές στον προμετωπιαίο φλοιό σχετίζονταν με αλλαγή σε στρατηγικές επεξεργασίας πληροφοριών.

Άλλα δεδομένα σχετικά με τις νευροβιολογικές επιδράσεις της θεραπείας γνωστικής αποκατάστασης παρουσιάζονται από τους Thorsen, Johansson, & Loberg, (2014).

Σημειώνουν ότι η θεραπεία γνωστικής αποκατάστασης επηρεάζει λειτουργικά και ανατομικά εγκεφαλικές περιοχές και κυκλώματα που συμπεριλαμβάνουν προμετωπιαίες, βρεγματικές και μεταιχμιακές περιοχές. Αναφέρουν τη μελέτη των Wykes et al. (2002) στην οποία η ομάδα θεραπείας γνωστικής αποκατάστασης (ασκήσεις χαρτιού και μολυβιού, μνήμης, σχεδιασμού και γνωστικής ευελιξίας) εμφάνισε μεγαλύτερη ενεργοποίηση στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα και στον ινιακό φλοιό σε σύγκριση με μια ομάδα θεραπείας η οποία εστίαζε στη χαλάρωση και στο παιχνίδι ρόλων. Επίσης η πρώτη ομάδα διέφερε από την ομάδα ελέγχου στη δραστηριότητα αριστερού μετωπιαίου, κογχομετωπιαίου και δεξιάς νήσου. Στη συνέχεια αναφέρονται στη μελέτη των Haut et al., (2010), στην οποία τα άτομα που έλαβαν αυτή τη θεραπεία εμφάνισαν σημαντικές αυξήσεις δραστηριότητας στον αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο, και στο μετωπιαίο πόλο. Αντίστοιχα οι συμμετέχοντες στη μελέτη των Bor et al. (2011), μετά τη θεραπεία, εμφάνισαν υψηλότερη ενεργοποίηση στην αριστερή κάτω έσω μετωπιαία έλικα, στην έλικα προσαγωγίου, και κάτω βρεγματικό λοβίο/προσφηνοειδές λοβίο.

Οι Penades et al., (2013) Βρήκαν ότι άλλαξε σημαντικά το σχήμα εγκεφαλικής ενεργοποίησης σε ασθενείς μετά από την έκθεση στη γνωστική θεραπεία. Φάνηκε μείωση στην υπερενεργοποίηση του κεντρικού εκτελεστικού δικτύου κατά τις αποκρίσεις και αύξηση στην υπό-ενεργοποίηση του αντίθετου δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης, υποδεικνύοντας βελτίωση στη λειτουργικότητα και των δύο. Δεν αποκλείεται ότι άτομα τα οποία αρχικά ήταν πιο αυτό-αναφορικά στον τρόπο επεξεργασίας πληροφοριών, μετά τη θεραπεία να έγιναν πιο προσανατολισμένοι στη δοκιμασία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα των Vinogradov et al. (2009) ότι μετά από γνωστική θεραπεία, προκλήθηκε στους συμμετέχοντες σημαντική αύξηση σε νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο. Οι ίδιοι (Penades et al., 2013) βρήκαν επίσης αύξηση στη λευκή ουσία στο πρόσθιο μέρος του γονή του μεσολόβιου. Το πρόσθιο μέρος του μεσολόβιου συνδέει το ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια, και όλο αυτό το δίκτυο είναι σημαντικό για το σύστημα μνήμης εργασίας. Συνεπώς, ίσως να υποδεικνύεται ότι η γνωστική βελτίωση μετά τη θεραπεία γνωστικής αποκατάστασης, βασίζεται σε αύξηση της δια-ημισφαιρικής μεταφοράς ανάμεσα στους προμετωπιαίους φλοιούς μέσα από το μεσολόβιο.

Τα δεδομένα των Subramanian et al. (2014), συμφωνούν με τα παραπάνω φανερώνοντας ότι η εντατική γνωστική εκπαίδευση ενισχύει τη μνήμη εργασίας και τη σχετική προμετωπιαία φλοιώδη λειτουργικότητα. Πριν από τη θεραπεία οι συμμετέχοντες της μελέτης

εμφάνισαν ελλειμματική μνήμη εργασίας και υπό-δραστηριότητα στην αριστερή έσω μετωπιαία έλικα. Μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε βελτίωση της επίδοσης και αύξηση της δραστηριότητας σε αυτήν την περιοχή, επιδράσεις οι οποίες επαναλήφθηκαν 6 μήνες μετά την παρέμβαση.

Επίσης η σημασία της προσθήκης της γνωστικής συμπεριφοριστικής ψυχοθεραπείας, στην συνήθη φροντίδα υποδεικνύεται και από την μελέτη των Kumari et al. (2011). Οι ασθενείς που έλαβαν την ψυχοθεραπεία εμφάνισαν περισσότερη κλινική βελτίωση η οποία διατηρήθηκε κατά τη μελέτη παρακολούθησης. Παράλληλα με τη βελτίωση εμφάνισαν μειωμένη ενεργοποίηση στις κάτω μετωπιαίες περιοχές, οι οποίες σχετίζονται με την επεξεργασία εκφράσεων προσώπου. Επίσης μειώθηκε η δραστηριότητα στη νήσο, η οποία όπως υποστηρίζουν, ενοποιεί εσωτερικές και εξωτερικές πληροφορίες και έχει ρόλο στην επεξεργασία πιθανώς στρεσογόνων πληροφοριών. Αυξημένη ενεργοποίηση της νήσου θεωρείται ότι σχετίζεται με προσπάθεια καταστολής των συναισθημάτων τους, ενώ το αντίθετο γίνεται στην επαναξιολόγηση, και η κάτω πρόσθια νήσος ενεργοποιείται κατά την υψηλή αναμονή φόβου. Μειωμένη ενεργοποίηση επίσης φάνηκε στο θάλαμο, ο οποίος έχει προβολές στην αμυγδαλή, ρυθμίζει τη διέγερση και εμπλέκεται στην επεξεργασία απειλής σε εκφράσεις προσώπου, όπως και στο ραβδωτό και σε ινιακές περιοχές ως απόκριση σε εκφράσεις φόβου και θυμού. Θεωρούν πιθανό ότι η γνωστική συμπεριφοριστική προσέγγιση μπορεί, εν μέρει, να λειτουργεί με το να δρα σε ψυχολογικές διεργασίες οι οποίες εμπλέκονται στην πρόωμη αντιληπτική επεξεργασία, μέσα από ανατροφοδότηση από υψηλής τάξης περιοχές, όπως και με το να ρυθμίζει τη συνειδητή και σαφή επεξεργασία των συναισθηματικών ερεθισμάτων που σχετίζονται με την απειλή, στην κάτω μετωπιαία έλικα και σε άλλες περιοχές. Επομένως η θεραπεία μπορεί να μειώνει τα συμπτώματα μέσα από την προώθηση επεξεργασίας απειλών με λιγότερο στρεσογόνο τρόπο.

Συμπερασματικά, η σχιζοφρένεια μάλλον αποτελεί την πιο πολυπαραγοντική διαταραχή, εμπεριέχοντας πλήθος ποικιλόμορφων συμπτωμάτων. Ωστόσο παρά τις πολλές διαστάσεις της, σε νευροβιολογικό επίπεδο φανερώνονται κάποια βασικά ελλείμματα, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετικές εκφάνσεις. Κυρίως δίνεται έμφαση σε συναισθηματικές δεξιότητες, και σε γνωστικά ελλείμματα εμπλέκοντας αντίστοιχες εγκεφαλικές περιοχές. Σημασία δίνεται στην ελλειμματική λειτουργία και συνδεσιμότητα του δικτύου προκαθορισμένης κατάστασης (έσω προμετωπιαίος φλοιός, οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, διπλανό κοιλιακό προσφηνοειδές λοβίο, μαζί με τον έσω, πλάγιο και κάτω βρεγματικό φλοιό και τμήμα του έσω κροταφικού λοβίου), του κεντρικού εκτελεστικού

δικτύου (ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, οπίσθιο βρεγματικό φλοιό) και του δικτύου προεξοχής (πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και πρόσθια νήσος). Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όπως και τα αντίστοιχα νευρωνικά ελλείμματα μπορούν να βελτιωθούν μέσα από την φαρμακοθεραπεία. Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται όταν προστίθεται η ψυχοθεραπεία στην διαδικασία αποκατάστασης, ιδιαίτερα στον χώρο των γνωστικών ελλειμμάτων. Φαίνεται ότι διάφορες ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι μπορούν να επηρεάσουν τα συμπτώματα σχιζοφρένειας σε κλινικό και νευροβιολογικό επίπεδο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάπτυξη και βελτίωση τεχνικών νευροαπεικόνισης και άλλων μεθόδων εξέτασης του εγκεφάλου, έχουν διαφωτίσει πτυχές του μηχανισμού δράσης των φαρμακευτικών θεραπειών, δίνοντας έμφαση στην πλαστικότητα νευρωνικών δομών και δικτύων. Η παράλληλη εύρεση αυτού του είδους δεδομένων για τις ψυχοθεραπευτικές θεραπείες, οδηγεί στην υπόθεση ότι ίσως αυτή η αναδιοργάνωση να μπορεί να επιτευχθεί μέσα από την εστιασμένη εκπαίδευση. Στο πλαίσιο της αποτελεσματικότητας των πλαστέμπο, φαίνεται ότι οι γνωστικές διεργασίες του ατόμου, μπορούν να επηρεάσουν νευροβιολογικούς παράγοντες, παρέχοντας νέα προοπτική για τις δυνατότητες της σκέψης και της ψυχοθεραπείας.

Μέσα από διάφορους μηχανισμούς φαίνεται ότι μπορεί, η ψυχοθεραπεία, να επηρεάσει παράγοντες νευρωνικής πλαστικότητας και να συντελέσει σε τροποποίηση παγιωμένων αναμνήσεων και συναπτικών συνδέσεων όπως και σε αναδιαμόρφωση φλοιωδών σχηματισμών. Η επίδραση μπορεί να φανεί μέσα από γενικές διαστάσεις της, όπως είναι η περίπτωση της δημιουργίας ασφαλούς δεσμού, η οποία συντελεί σε μείωση της δραστηριότητας της αμυγδαλής και του κορχομετωπιαίου φλοιού (άγχος, αναστολές) και σε αύξηση της ενεργοποίησης του κυκλώματος αμοιβής, ιδιαίτερα του επικλινή πυρήνα. Επίσης μπορεί κανείς να δει πως μέσα από την ψυχοθεραπεία επιτυγχάνεται η ομαλοποίηση κάποιων ανωμαλιών του νευροβιολογικού υποστρώματος συγκεκριμένων ψυχικών διαταραχών. Εφόσον οι διαταραχές ποικίλουν σε συμπτώματα και σε σοβαρότητα, είναι αναμενόμενο ότι θα διαφέρει η αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας ανάλογα με την διαταραχή, το άτομο, το στάδιο εξέλιξης της διαταραχής και άλλα.

Ξεκινώντας από την διαταραχή με την καλύτερη αποκριτικότητα στην ψυχοθεραπεία, παρουσιάστηκαν κάποια δεδομένα για την νευροβιολογία αντιπροσωπευτικών διαταραχών και της ψυχοθεραπείας τους. Η εμφάνιση της ειδικής φοβίας φαίνεται ότι βασίζεται σε ένα νευρωνικό δίκτυο, το οποίο εξελίχθηκε για την αποτελεσματικότερη αξιολόγηση συγκεκριμένων απειλών και το οποίο μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο προβλεπτικό σήμα αναμενόμενης αντίξοης σωματικής κατάστασης. Κάποιες από τις βασικότερες περιοχές που εμπλέκονται είναι η νήσος, η αμυγδαλή, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και ο κορχομετωπιαίος φλοιός, οι οποίες επιδεικνύουν ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες. Αυτές οι ανωμαλίες φαίνεται ότι μπορούν να ομαλοποιηθούν μέσα από ψυχοθεραπευτικές

παρεμβάσεις, με κυριότερη τη γνωστική συμπεριφοριστική μέθοδο έκθεσης, οι οποίες, εκτός άλλων, αυξάνουν την δραστηριότητα προμετωπιαίων περιοχών.

Άλλη αγχώδης διαταραχή είναι εκείνη της ψυχαναγκαστικής και καταναγκαστικής διαταραχής. Παρά την ποικιλομορφία των συμπτωμάτων και των νευροβιολογικών ευρημάτων, έχουν αναπτυχθεί ενοποιημένα μοντέλα για την μελέτη της. Ένα παράδειγμα αποτελεί εκείνο που βασίζεται στην υπόθεση ότι, με σκοπό την εκπλήρωση κάποιων απαραίτητων συνόλων πράξεων, εμφανίζεται στους ανθρώπους κινητοποιητικό άγχος, το οποίο εξαλείφεται μετά την εκτέλεσή τους. Αυτή η διεργασία φαίνεται ότι είναι ελλειμματική σε άτομα με τη διαταραχή οι οποίοι καταφεύγουν σε καταναγκασμούς για την εξάλειψη του άγχους τους. Οι κυριότερες περιοχές, στις οποίες εμφανίζονται ανωμαλίες είναι ο κορχομετωπιαίος φλοιός, μεταιχμιακές δομές και ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου. Η βέλτιστη ψυχοθεραπευτική μέθοδος για τη συγκεκριμένη διαταραχή φαίνεται ότι είναι η έκθεση και πρόληψη απόκρισης, η οποία μπορεί να συντελέσει στην τροποποίηση της λειτουργικότητας ποικίλων περιοχών όπως είναι τα βασικά γάγγλια, ο κερκοφόρος, και ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου.

Η μείζων κατάθλιψη φαίνεται ότι αποτελεί πιο πολύπλοκη περίπτωση, με πολλούς παράγοντες να επηρεάζουν την εμφάνιση και τη θεραπεία της. Κεντρικό ρόλο φαίνεται ότι έχει το στρες και το σύστημα μονοαμινών. Τα νευροβιολογικά δεδομένα διαφέρουν ανάλογα με τα συμπτώματα, ωστόσο γενικά θεωρείται ότι σχετίζεται με ελλειμματική ρύθμιση συναισθηματικών περιοχών (κοιλιακός πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και κοιλιακός έσω προμετωπιαίος φλοιός, μαζί με τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και τον επικλινή) από γνωστικές περιοχές (πλάγιος κορχιαίος, ραμφοειδής, έσω και ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός και ραχιαίος πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου). Οι κλινικές βελτιώσεις χάρη στη ψυχοθεραπεία, συνοδεύονται από τροποποιήσεις αυτών των περιοχών, για παράδειγμα η μεταβολή στη δραστηριότητα του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού συσχετίζεται με βελτιωμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων ενώ μεταβολές στο κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό και στο φλοιό του προσαγωγίου συνδέονται με βελτιωμένη ρύθμιση συναισθήματος και αυτό-ανατίληψης.

Στην περίπτωση της διπολικής, παρά την αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας ως συμπληρωματική στην φαρμακοθεραπεία, δεν φαίνεται να προτιμάται ως μονοθεραπεία και υπάρχει κενό στην βιβλιογραφία σχετικά με την νευροβιολογική βάση της ψυχοθεραπευτικής αντιμετώπισής της. Με κύρια ελλείμματα στην δραστηριότητα της αμυγδαλής και του

κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, θεωρείται ότι οφείλεται σε εξαλειμμένη προμετωπιαία ρύθμιση πάνω σε μεταιχμιακές δομές, η οποία συντελεί σε ακραίες καταστάσεις μανίας και κατάθλιψης. Στο πλαίσιο ασταθών δικτύων διάθεσης προμετωπιαίου-ραβδωτού-θαλάμου και αμυγδαλής το άτομο είναι σε κίνδυνο εναλλαγής διάθεσης υπό μηδαμινό στρες.

Ακόμα πιο πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, φαίνεται ότι είναι η διαταραχή της σχιζοφρένειας, η οποία εμφανίζει το μεγαλύτερο εύρος και ποικιλομορφία συμπτωμάτων. Ένα παράδειγμα μοντέλου το οποίο επιχειρεί να προσδιορίσει μια κοινή νευροβιολογική βάση, αποτελεί εκείνο το οποίο εστιάζει σε νευρωνικά δίκτυα. Συγκεκριμένα υποστηρίζει ότι η σχιζοφρένεια βασίζεται σε ελλείμματα ανατομικά, λειτουργικά και συνδεσιμότητας στο δίκτυο προκαθορισμένης κατάστασης (δομές κεντρικής μέσης γραμμής όπως έσω προμετωπιαίος φλοιός, οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, διπλανό κοιλιακό προσφηνοειδές λοβίο, μαζί με τον έσω, πλάγιο και κάτω βρεγματικό φλοιό και τμήμα του έσω κροταφικού λοβίου), στο κεντρικό εκτελεστικό δίκτυο (ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, οπίσθιο βρεγματικό φλοιό) και στο δίκτυο προεξοχής (πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και πρόσθια νήσος). Η προληπτική ψυχοθεραπεία μπορεί να εμποδίσει την απώλεια φαιάς ουσίας σε σημαντικές περιοχές, ενώ γνωστικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην βελτίωση των γνωστικών διεργασιών μέσα από διεργασίες νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου.

Μέσα από την παρουσίαση κάποιων στοιχείων της νευροβιολογίας συγκεκριμένων ψυχικών διαταραχών και της ψυχοθεραπείας τους, φάνηκαν κάποιες δυνατότητες που έχουν οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Γενικά η κλινική αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας συνοδεύεται από τροποποιήσεις σε δομικά και λειτουργικά εγκεφαλικά ελλείμματα. Παρά το ότι η επίδρασή της, φαίνεται ότι σχετίζεται με παράγοντες νευροπλαστικότητας και αναδιαμόρφωσης νευρωνικών σχηματισμών, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών μέσα από τους οποίους επιτυγχάνονται οι σκοποί της. Να σημειωθεί ότι σκοπός δεν είναι η αντικατάσταση ή η υποβάθμιση της αξίας της φαρμακοθεραπείας, της οποίας η σημασία αναγνωρίζεται εκ των προτέρων. Ωστόσο στο πλαίσιο της δυνατότητας της ψυχοθεραπείας να επιδρά σε νευροβιολογικά ελλείμματα των ψυχικών διαταραχών, ενθαρρύνεται όσο γίνεται η παράλληλη ανάπτυξη και εξέλιξη μεθόδων της. Μέσα από αυτήν την προοπτική, υποσκελίζεται η υπόθεση ότι ο άνθρωπος προκαθορίζεται από την αλληλεπίδραση των γονιδίων του και του περιβάλλοντος, ενώ ενισχύονται οι αντιληπτές δυνατότητες του ενεργητικού, αυτόνομου ατόμου, ο οποίος μέσα από την ενδυνάμωση γνωστικών περιοχών, μπορεί να αυξήσει τον έλεγχο που έχει πάνω στον εαυτό του και στο περιβάλλον του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

American Psychiatric Association. (2013). *DSM 5*. American Psychiatric Association.

Almeida, A. G. D., Araujo Filho, G. M. D., Berberian, A. D. A., Treznsniak, C., Nery-Fernandes, F., Araujo Neto, C. A., ... & Oliveira, I. R. D. (2013). The impacts of cognitive-behavioral therapy on the treatment of phobic disorders measured by functional neuroimaging techniques: a systematic review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(3), 279-283.

[Anderson, M. C., Ochsner, K. N., Kuhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S. W., Glover G. H. & Gabrieli, J. D. (2004). Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science*, 303(5655), 232-235.]

[Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G. L., Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1995). Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, 152(11), 1576-1585.]

Anticevic, A., Cole, M. W., Repovs, G., Murray, J. D., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., ... & Glahn, D. C. (2013). Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cerebral Cortex*, bht165.

Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., & McIntosh, A. M. (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(3), 194-201.

Atmaca, M. (2011). Review of structural neuroimaging in patients with refractory obsessivecompulsive disorder. *Neuroscience bulletin*, 27(3), 215-220.

Baioui, A., Pilgramm, J., Kagerer, S., Walter, B., Vaitl, D., & Stark, R. (2013). Neural correlates of symptom reduction after CBT in obsessive-compulsive washers—An fMRI symptom provocation study. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 2(3), 322-330.

[Baioui, A., Pilgramm, J., Merz, C. J., Walter, B., Vaitl, D., & Stark, R. (2013). Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Frontiers in human neuroscience*, 7.]

[Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., ... & Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 273-283.]

Barbour, K. A., Edenfield, T. M., & Blumenthal, J. A. (2007). Exercise as a treatment for depression and other psychiatric disorders: a review. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 27(6), 359-367.

Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 27-34.

Bauer, M., McBride, L., Williford, W., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., ... & Sajatovic, M. (2006). Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatric Services*, 57(7), 937-945.

[Baxter Jr, L. R., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., ... & Phelps, M. E. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 681.]

Beauregard, M. (2007). Mind does really matter: Evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Progress in Neurobiology*, 81(4), 218-236.

Beauregard, M. (2009). Effect of mind on brain activity: evidence from neuroimaging studies of psychotherapy and placebo effect. *Nordic journal of psychiatry*, 63(1), 5-16.

Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.

Benedetti, F., & Amanzio, M. (2011). The placebo response: How words and rituals change the patient's brain. *Patient Education and Counseling*, 84(3), 413-419.

Bloch, M., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M., Pittenger, C., & Leckman, J. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165(12), 1532-1542.

Blond, B. N., Fredericks, C. A., & Blumberg, H. P. (2012). Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala–anterior paralimbic neural system. *Bipolar disorders*, *14*(4), 340-355.

[Bor, J., Brunelin, J., d'Amato, T., Costes, N., Suaud-Chagny, M. F., Saoud, M., & Poulet, E. (2011). How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia?: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *192*(3), 160-166.]

Bray, N. J., Leweke, F. M., Kapur, S., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). The neurobiology of schizophrenia: new leads and avenues for treatment. *Current opinion in neurobiology*, *20*(6), 810-815.

Brietzke, E., Mansur, R. B., Soczynska, J., Powell, A. M., & McIntyre, R. S. (2012). A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *39*(1), 1-8.

Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., ... & Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in Psychiatry*, *5*.

Britton, J. C., Gold, A. L., Deckersbach, T., & Rauch, S. L. (2009). Functional MRI study of specific animal phobia using an event-related emotional counting stroop paradigm. *Depression and anxiety*, *26*(9), 796-805.

Brody, A. L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L. A., Fairbanks, L. A., Alborzian, S., ... & Baxter, L. R. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Archives of general psychiatry*, *58*(7), 631-640.

Buchheim, A., Viviani, R., Kessler, H., Kächele, H., Cierpka, M., Roth, G., ... & Taubner, S. (2012). Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. *PLoS one*, *7*(3), e33745.

Bueno, F. A., Nora, J. E. P., & Vansan, G. A. (2007). Psychoanalysis within the Neurobiological Psychoanalysis within the Neurobiological Context: Context: Context: A Brief Review of the Neuroscientific Literature A Brief Review of the Neuroscientific Literature. *NEUROBIOLOGIA*, *70*, 1-4.

[Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, *124*(10), 2074-2086.]

Caseras, X., Giampietro, V., Lamas, A., Brammer, M., Vilarroya, O., Carmona, S., ... & Mataix-Cols, D. (2010). The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: a comparison with spider phobics and healthy controls. *Psychological medicine*, *40*(1), 125.

Caseras, X., Mataix-Cols, D., Trasovares, M. V., López-Solà, M., Ortriz, H., Pujol, J., ... & Torrubia, R. (2010). Dynamics of brain responses to phobic-related stimulation in specific phobia subtypes. *European journal of neuroscience*, *32*(8), 1414-1422.

Chan, R. C., Di, X., McAlonan, G. M., & Gong, Q. Y. (2011). Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophrenia bulletin*, *37*(1), 177-188.

Chandley, M.J., & Ordway, G.A. (2012). Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In Y. Dwivedi (Ed.), *The Neurobiological Basis of Suicide*, (pp. 29-64). Boca Raton (FL): CRC Press

Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*. 2004; *7*:189–195.

Cuijpers, P., Clignet, F., van Meijel, B., van Straten, A., Li, J., & Andersson, G. (2011). Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*, *31*(3), 353-360.

Cuijpers, P., Huibers, M., Daniel Ebert, D., Koole, S. L., & Andersson, G. (2013). How much psychotherapy is needed to treat depression? A metaregression analysis. *Journal of affective disorders*, *149*(1), 1-13.

Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, *30*(1), 51-62.

Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P., & Andersson, G. (2008). Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Clinical Psychiatry*.

- [de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293(5532), 1164-1166.]
- de Almeida, J. R. C., & Phillips, M. L. (2013). Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: current and future clinical and neuroimaging perspectives. *Biological psychiatry*, 73(2), 111-118.
- DE Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., ... & Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 10(1), 52-77.
- De Raedt, R., & Koster, E. H. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10(1), 50-70.
- Del Casale, A., Ferracuti, S., Rapinesi, C., Serata, D., Piccirilli, M., Savoia, V., ... & Girardi, P. (2012). Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*.
- Derntl, B., Finkelmeyer, A., Voss, B., Eickhoff, S. B., Kellermann, T., Schneider, F., & Habel, U. (2012). Neural correlates of the core facets of empathy in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 136(1), 70-81.
- Dichter, G. S., Felder, J. N., Petty, C., Bizzell, J., Ernst, M., & Smoski, M. J. (2009). The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. *Biological psychiatry*, 66(9), 886-897.
- Dichter, G. S., Felder, J. N., & Smoski, M. J. (2010). The effects of brief behavioral activation therapy for depression on cognitive control in affective contexts: An fMRI investigation. *Journal of affective disorders*, 126(1), 236-244.
- [Diederer, K. M., Neggers, S. F., Daalman, K., Blom, J. D., Goekoop, R., Kahn, R. S., & Sommer, I. E. (2010). Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 167(4), 427-435.]
- Dilger, S., Straube, T., Mentzel, H. J., Fitzek, C., Reichenbach, J. R., Hecht, H., ... & Miltner, W. H. (2003). Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 348(1), 29-32.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467-477.
- Dwivedi, Y., Chandley, M. J., & Ordway, G. A. (2012). Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide.
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2010). Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67(7), 674-682.
- Eshel, N., & Roiser, J. P. (2010). Reward and punishment processing in depression. *Biological psychiatry*, 68(2), 118-124.
- Etkin, A. (2010). Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective. In *Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment* (pp. 251-277). Springer Berlin Heidelberg.
- Favre, P., Baciú, M., Pichat, C., De Pourtalès, M. A., Fredembach, B., Garçon, S., ... & Polosan, M. (2013). Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214(3), 285-295.
- Fiori, L. M., & Turecki, G. (2012). Broadening our horizons: Gene expression profiling to help better understand the neurobiology of suicide and depression. *Neurobiology of Disease*, 45(1), 14-22.
- Fisher, M., Loewy, R., Hardy, K., Schlosser, D., & Vinogradov, S. (2013). Cognitive interventions targeting brain plasticity in the prodromal and early phases of schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 9, 435-463.
- Fitzsimmons, J., Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2013). Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 26(2), 172-187.
- Frewen, P. A., Dozois, D. J., & Lanius, R. A. (2008). Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: empirical and methodological review. *Clinical psychology review*, 28(2), 228-246.
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B., & Fredrikson, M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry*, 59(5), 425.

- Garakani, A., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2006). Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 73(7), 941.
- Garrett, A. S., Miklowitz, D. J., Howe, M. E., Singh, M. K., Acquaye, T. K., Hawkey, C. G., ... & Chang, K. D. (2015). Changes in brain activation following psychotherapy for youth with mood dysregulation at familial risk for bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 56, 215-220.
- [Garris, P. A., Kilpatrick, M., Bunin, M. A., Michael, D., Walker, Q. D., & Wightman, R. M. (1999). Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature*, 398(6722), 67-69.]
- Genevsky, A., Garrett, C. T., Alexander, P. P., & Vinogradov, S. (2010). Cognitive training in schizophrenia: a neuroscience-based approach. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), 416.
- Godsil, B. P., Kiss, J. P., Spedding, M., & Jay, T. M. (2013). The hippocampal–prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders?. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1165-1181.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular psychiatry*, 7(3).
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of general psychiatry*, 61(1), 34-41.
- [Graybiel, A. M., & Rauch, S. L. (2000). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, 28(2), 343-347.]
- [Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39(3), 281-291.]
- Guillozet-Bongaarts, A. L., Hyde, T. M., Dalley, R. A., Hawrylycz, M. J., Henry, A., Hof, P. R., ... & Kleinman, J. E. (2013). Altered gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Molecular psychiatry*.
- Hamilton, J. P., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: An intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of disease*, 52, 4-11.
- [Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological psychiatry*, 53(6), 494-501.]
- [Hasler, G., Kazuba, D., & Murphy, D. L. (2006). Factor analysis of obsessive–compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR SERT polymorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141(4), 403-408.]
- Hauger, K. K., Mineka, S., Voss, J. L., & Paller, K. A. (2012). Exposure therapy triggers lasting reorganization of neural fear processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(23), 9203-9208.
- [Haut, K. M., Lim, K. O., & MacDonald, A. (2010). Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1850-1859.]
- Hecht, D. (2010). Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neuroscience research*, 68(2), 77-87.
- Hermann, A., Schäfer, A., Walter, B., Stark, R., Vaitl, D., & Schienle, A. (2009). Emotion regulation in spider phobia: role of the medial prefrontal cortex. *Social cognitive and affective neuroscience*, 4(3), 257-267.
- Hill, N. R., & Beamish, P. M. (2007). Treatment Outcomes for Obsessive-Compulsive Disorder: A Critical Review. *Journal of Counseling & Development*, 85(4), 504-510.
- Huey, E., Zahn, R., Krueger, F., Moll, J., Kapogiannis, D., Wassermann, E., & Grafman, J. (2008). A psychological and neuroanatomical model of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(4), 390-408.
- Ives-Deliperi, V. L., Howells, F., Stein, D. J., Meintjes, E. M., & Horn, N. (2013). The effects of mindfulness-based cognitive therapy in patients with bipolar disorder: a controlled functional MRI investigation. *Journal of affective disorders*, 150(3), 1152-1157.
- Jónsson, H., & Hougaard, E. (2009). Group cognitive behavioural therapy for obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(2), 98-106.

- Julien, D., O'Connor, K. P., & Aardema, F. (2007). Intrusive thoughts, obsessions, and appraisals in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Clinical psychology review, 27*(3), 366-383.
- [Kaasinen, V., Aalto, S., Nägren, K., & Rinne, J. O. (2004). Dopaminergic effects of caffeine in the human striatum and thalamus. *Neuroreport, 15*(2), 281.]
- [Kalmar, J. H., Wang, F., Chepenik, L. G., Womer, F. Y., Jones, M. M., Pittman, B., ... & Blumberg, H. P. (2009). Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 48*(6), 636-642.]
- Karlsson, H. (2011). How psychotherapy changes the brain. *Psychiatric Times, 28*(8), 0.
- Kato, T. (2008). Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'?. *Trends in neurosciences, 31*(10), 495-503.
- Kazdin, A. E. (2009). Understanding how and why psychotherapy leads to change. *Psychotherapy research, 19*(4-5), 418-428.
- Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., & Tandon, R. T. (2010). Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. *Schizophr Res, 127*(1), 3-13.
- [Kim, S. J., Lee, H. S., & Kim, C. H. (2005). Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology, 52*(4), 176-182.]
- [Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage, 42*(2), 998-1031.]
- Kring, A. M., & Barch, D. M. (2014). The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: Neural substrates and behavioral outputs. *European Neuropsychopharmacology, 24*(5), 725-736.
- Krishnadas, R., & Cavanagh, J. (2012). Depression: an inflammatory illness?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 83*(5), 495-502.
- Krishnan, R. R., Kraus, M. S., & Keefe, R. S. (2011). Comprehensive model of how reality distortion and symptoms occur in schizophrenia: Could impairment in learning-dependent predictive perception account for the manifestations of schizophrenia?. *Psychiatry and clinical neurosciences, 65*(4), 305-317.
- Kumari, V., Fannon, D., Peters, E. R., Sumich, A. L., Premkumar, P., Anilkumar, A. P., ... & Kuipers, E. (2011). Neural changes following cognitive behaviour therapy for psychosis: a longitudinal study. *Brain, awr154*.
- Lampe, L., Coulston, C. M., & Berk, L. (2013). Psychological management of unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 127*(s443), 24-37.
- Lanfume L. Mongeau, R., Cohen-Salmon, C., & Hamon, M. (2008). Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 32, 1174-1184*.
- Lanteaume, L., Khalifa, S., Régis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2007). Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cerebral Cortex, 17*(6), 1307-1313.
- Larson, C. L., Schaefer, H. S., Siegle, G. J., Jackson, C. A., Anderle, M. J., & Davidson, R. J. (2006). Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear-relevant stimuli. *Biological psychiatry, 60*(4), 410-417.
- Lauder, S. D., Berk, M., Castle, D. J., Dodd, S., & Berk, L. (2010). The role of psychotherapy in bipolar disorder. *Med J Aust, 193*(4 Suppl), S31-S35.
- [LeDoux JE (2000): Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci 23:155-184*.]
- Lehto, S. M., Tolmunen, T., Joensuu, M., Saarinen, P. I., Valkonen-Korhonen, M., Vanninen, R., ... & Lehtonen, J. (2008). Changes in midbrain serotonin transporter availability in atypically depressed subjects after one year of psychotherapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32*(1), 229-237.
- Leonard, B., & Maes, M. (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(2), 764-785.
- [Lévesque, J., Eugène, F., Joannette, Y., Paquette, V., Mensour, B., Beaudoin, G., G.,

- Leroux, J.-M., Bourgouin, P. & Beaugard, M. (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biological psychiatry*, *53*(6), 502-510.]
- Linden, D. E. J. (2006). How psychotherapy changes the brain—the contribution of functional neuroimaging. *Molecular psychiatry*, *11*(6), 528-538.
- Lueken, U., Kruschwitz, J. D., Muehlhan, M., Siegert, J., Hoyer, J., & Wittchen, H. U. (2011). How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia. *Neuroimage*, *56*(1), 363-372.
- [Magalhaes, P.V., Dean, O.M., Bush, A.I., Copolov, D.L., Weisinger, D., Malhi, G.S., Kohlmann, K., Jeavons, S., Schapkaitz, I., Anderson-Hunt, M., and M. Berk (2012). Systemic illness moderates the impact of N-acetyl cysteine in bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, *37*, 132-135.]
- [Martin, S. D., Martin, E., Rai, S. S., Richardson, M. A., & Royall, R. (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, *58*(7), 641-648.]
- Martinowich, K., Schloesser, R. J., & Manji, H. K. (2009). Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *The Journal of clinical investigation*, *119*(4), 726-736.
- Mathew, S. J., Price, R. B., & Charney, D. S. (2008, May). Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 148, No. 2, pp. 89-98). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Maya Lackovic, B. Rovcanin, M. Pantovic, M. Ivkovic, N. Petronijevic & A. Damjanovic (2012). Association of oxidative stress with the pathophysiology of depression and bipolar disorder. *Arch. Biol. Sci., Belgrade*, *65* (1), 369-373, 2013
- McCarthy-Jones, S. (2012). Taking back the brain: could neurofeedback training be effective for relieving distressing auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia?. *Schizophrenia bulletin*, sbs006.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., Del Campo, N., Barbara J. Sahakian, B., J., Robbins, T., W., & Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *130*(12), 3223-3236.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(3), 525-549.
- Meyer-Lindenberg, A. (2010). From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, *468*(7321), 194-202.
- [Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., Rauch, S. L. (2007c). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, *62*, 446-54.]
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in cognitive sciences*, *16*(1), 43-51.
- Mineka, S., & Zinbarg, R. (2006). A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders. *American Psychologist*, *61*(1), 10-26.
- Moore, T. J., Glenmullen, J., & Furberg, C. D. (2010). Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One*, *5*(12), e15337.
- Mueser, K. T., Deavers, F., Penn, D. L., & Cassisi, J. E. (2013). Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, *9*, 465-497.
- Myers-Schulz, B., & Koenigs, M. (2011). Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. *Molecular psychiatry*, *17*(2), 132-141.
- Nakatani, E., Nakgawa, A., Ohara, Y., Goto, S., Uozumi, N., Iwakiri, M., Yamamoto, Y., Motomura, K., Iikura, Y., & Yamagami, T. (2003). Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *124*(2), 113-120.

- Nathan, P., & Gorman, J. M. (Eds.). (2007). *A guide to treatments that work*. Oxford University Press, USA. 3rd edition
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., & Spaniel, F. (2014). Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25.
- Nutt, D., Demyttenaere, K., Janka, Z., Aarre, T., Bourin, M., Canonico, P. L., Carrasco, J., L., & Stahl, S. (2007). The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *Journal of Psychopharmacology*, 21(5), 461-471.
- [Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: An fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(8), 1215-1229.]
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2007). The neural architecture of emotion regulation. *Handbook of emotion regulation*, 1(1), 87-109.
- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive–compulsive disorder: a selective review. *Journal of Affective Disorders*, 104(1), 15-23.
- O'Neill, J., Gorbis, E., Feusner, J. D., Yip, J. C., Chang, S., Maidment, K. M., Levitt, G., J., Salamon, N., Ringman, J., M., & Saxena, S. (2013). Effects of intensive cognitive-behavioral therapy on cingulate neurochemistry in obsessive–compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, 47(4), 494-504.
- Palaniyappan, L., Balain, V., & Liddle, P. F. (2012). The neuroanatomy of psychotic diathesis: a meta-analytic review. *Journal of psychiatric research*, 46(10), 1249-1256.
- Palaniyappan, L., White, T. P., & Liddle, P. F. (2012). The concept of salience network dysfunction in schizophrenia: from neuroimaging observations to therapeutic opportunities. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(21), 2324-2338.
- Panizzutti, R., Hamilton, S. P., & Vinogradov, S. (2013). Genetic correlate of cognitive training response in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 64, 264-267.
- Paquette, V., Lévesque, J., Mensour, B., Leroux, J. M., Beaudoin, G., Bourgouin, P., & Beaugard, M. (2003). “Change the mind and you change the brain”: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*, 18(2), 401-409.
- Parnaudeau, S., O'Neill, P. K., Bolkan, S. S., Ward, R. D., Abbas, A. I., Roth, B. L., ... & Kellendonk, C. (2013). Inhibition of mediodorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition. *Neuron*, 77(6), 1151-1162.
- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2006). An insular view of anxiety. *Biological psychiatry*, 60(4), 383-387.
- Penades, R., Boget, T., Lomena, F., Mateos, J. J., Catalan, R., Gasto, C., & Salamero, M. (2002). Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(3), 202-208.
- Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C., ... & Junqué, C. (2013). Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biological psychiatry*, 73(10), 1015-1023.
- Peres, J., & Nasello, A. G. (2008). Psychotherapy and neuroscience: Towards closer integration. *International Journal of Psychology*, 43(6), 943-957.
- [Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K., & Ingvar, M. (2005). Placebo in emotional processing—induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46(6), 957-969.]
- [Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu. Rev. Psychol.*, 57, 27-53.]
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*, 381(9878), 1663-1671.
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9), 833-857.

- Pinault, D. (2011). Dysfunctional thalamus-related networks in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(2), 238-243.
- Pittenger, C., Bloch, M. H., & Williams, K. (2011). Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 132(3), 314-332.
- Podea, D. (2012). COGNITIVE BEHAVIOR THERAPY IN OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER FOR ADULTS. *International Journal of Education and Psychology in the Community (IJEPC)*, (Vol 2/1), 63-78.
- [Pollo, A., Torre, E., Lopiano, L., Rizzone, M., Lanotte, M., Cavanna, A., ... & Benedetti, F. (2002). Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport*, 13(11), 1383-1386.]
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2009). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Wright, C. I. (2003). Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 389-410.
- Rauch, S. L., Wright, C. I., Martis, B., Busa, E., McMullin, K. G., Shin, L. M., ... & Fischl, B. (2004). A magnetic resonance imaging study of cortical thickness in animal phobia. *Biological psychiatry*, 55(9), 946-952.
- Reid, M. A., Stoeckel, L. E., White, D. M., Avsar, K. B., Bolding, M. S., Akella, N. S., ... & Lahti, A. C. (2010). Assessments of function and biochemistry of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 68(7), 625-633.
- Reynolds, G. P., & Kirk, S. L. (2010). Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacology & therapeutics*, 125(1), 169-179.
- Roffman, J., Marci, C. D., Glick D. M., Dougherty D. D., & Rauch S. L., (2005). Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychological Medicine*, 35, 1385-1398, Cambridge University Press, UK
- Roiser, J. P., Elliott, R., & Sahakian, B. J. (2011). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 117-136.
- Rosso, I. M., Makris, N., Britton, J. C., Price, L. M., Gold, A. L., Zai, D., ... & Rauch, S. L. (2010). Anxiety sensitivity correlates with two indices of right anterior insula structure in specific animal phobia. *Depression and anxiety*, 27(12), 1104-1110.
- Rowland, L. M., Griego, J. A., Spieker, E. A., Cortes, C. R., & Holcomb, H. H. (2010). Neural changes associated with relational learning in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, sbq037.
- Rubio, M. D., Drummond, J. B., & Meador-Woodruff, J. H. (2012). Glutamate receptor abnormalities in schizophrenia: implications for innovative treatments. *Biomolecules & therapeutics*, 20(1), 1.
- Ruiz, S., Lee, S., Soekadar, S. R., Caria, A., Veit, R., Kircher, T., ... & Sitaram, R. (2013). Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Human brain mapping*, 34(1), 200-212.
- Salvadore, G., Quiroz, J. A., Machado-Vieira, R., Henter, I. D., Manji, H. K., & Zarate Jr, C. A. (2010). The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(11), 1488.
- Savitz, J. B., & Drevets, W. C. (2013). Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiology of Disease*, 52, 49-65.
- [Schaefer, S. M., Jackson, D. C., Davidson, R. J., Aguirre, G. K., Kimberg, D. Y., & Thompson-Schill, S. L. (2002). Modulation of amygdalar activity by the conscious regulation of negative emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(6), 913-921.]
- Schutter, D. J. (2012). The cerebello-hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation hypothesis in depressive disorder. *Medical Hypotheses*.
- Sheppard, L. C., & Teasdale, J. D. (2000). Dysfunctional thinking in major depressive disorder: A deficit in metacognitive monitoring?. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 768.
- Schienze, A., Schäfer, A., Walter, B., Stark, R., & Vaitl, D. (2005). Brain activation of spider phobics towards disorder-relevant, generally disgust-and fear-inducing pictures. *Neuroscience Letters*, 388(1), 1-6.

- Schiepek, G., Tominschek, I., Karch, S., Lutz, J., Mulert, C., Meindl, T., & Pogarell, O. (2009). A controlled single case study with repeated fMRI measurements during the treatment of a patient with obsessive-compulsive disorder: testing the nonlinear dynamics approach to psychotherapy. *World Journal of Biological Psychiatry, 10*(4_2), 658-668.
- [Schlaepfer, T. E., Cohen, M. X., Frick, C., Kosel, M., Brodesser, D., Axmacher, N., Young Joe A., Martina Kreft, M., Lenartz, D., & Sturm, V. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology, 33*(2), 368-377.]
- Schmidt, H. D., Shelton, R. C., & Duman, R. S. (2011). Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology, 36*(12), 2375-2394.
- [Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter Jr, L. R., Martin, K. M., & Phelps, M. E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry, 53*(2), 109.]
- Selek, S., Herken, H., Bulut, M., Ceylan, M. F., Celik, H., Savas, H. A., & Erel, O. (2008). Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32*(2), 487-491.
- Sharpley, C. F. (2010). A review of the neurobiological effects of psychotherapy for depression. *Psychotherapy: Theory, research, practice, training, 47*(4), 603.
- Sharpley, C. F., & Bitsika, V. (2010). Joining the dots: neurobiological links in a functional analysis of depression. *Behav Brain Funct, 6*, 73.
- Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 169-191.
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., ... & Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar disorders, 14*(4), 313-325.
- Straube, T., Mentzel, H. J., Glauer, M., & Miltner, W. H. (2004). Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neuroscience Letters, 372*(3), 204-208.
- Straube, T., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2006). Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia. *Biological Psychiatry, 59*(2), 162-170.
- Straube, T., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2007). Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *Neuroimage, 37*(4), 1427-1436.
- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage, 29*(1), 125-135.
- Subramaniam, K., Luks, T. L., Garrett, C., Chung, C., Fisher, M., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2014). Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *NeuroImage*.
- Taylor, S. F., Kang, J., Brege, I. S., Tso, I. F., Hosanagar, A., & Johnson, T. D. (2012). Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biological psychiatry, 71*(2), 136-145.
- Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2007). Neural correlates of emotion regulation in psychopathology. *Trends in cognitive sciences, 11*(10), 413-418.
- Thorsen, A. L., Johansson, K., & Løberg, E. M. (2014). Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in psychiatry, 5*.
- Tracy, D. K., & Shergill, S. S. (2013). Mechanisms Underlying Auditory Hallucinations—Understanding Perception without Stimulus. *Brain Sciences, 3*(2), 642-669.
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35*(3), 537-555.
- van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B., van Balkom, A. J. L. M., & Veltman, D. J. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain, 132*(4), 853-868.

- van der Meer, L., Swart, M., van der Velde, J., Pijnenborg, G., Wiersma, D., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2014). Neural correlates of emotion regulation in patients with schizophrenia and non-affected siblings. *PLoS one*, *9*(6), e99667.
- Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin research and human genetics*, *8*(5), 450-458.
- Viamontes, G. I., & Beitman, B. D. (2009). Brain processes informing psychotherapy. *Textbook of psychotherapeutic treatments*, 781-808.
- Vieta, E., Pacchiarotti, I., Valenti, M., Berk, M., Scott, J., & Colom, F. (2009). A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Current psychiatry reports*, *11*(6), 494-502.
- [Vinogradov, S., Fisher, M., Holland, C., Shelly, W., Wolkowitz, O., & Mellon, S. H. (2009). Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?. *Biological psychiatry*, *66*(6), 549-553.]
- [Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, *59*(6), 1037-1050.]
- Watt, D. F., & Panksepp, J. (2009). Depression: an evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic, and neural network perspectives. *Neuropsychanalysis: An Interdisciplinary Journal for Psychoanalysis and the Neurosciences*, *11*(1), 7-51.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A. I., Hosten, N., & Hamm, A. O. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, *45*(2), 205-215.
- Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J. D., Catia Feliciano, Meng Chen, J. Paige Adams, Jianhong Luo, Serena M. Dudek, Richard J. Weinberg, Nicole Calakos, William C. Wetsel & Feng, G. (2007). Corticostriatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, *448*(7156), 894-900.
- [Wiens S, Mezzacappa E, Katkin ES. Heart beat detection and the experience of emotion. *Cognit Emotion*. 2000; *14*:417-427.]
- Williamson, P. C., & Allman, J. M. (2012). A framework for interpreting functional networks in schizophrenia. *Frontiers in human neuroscience*, *6*.
- [Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C., & Corner, J. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *181*(2), 144-152.]