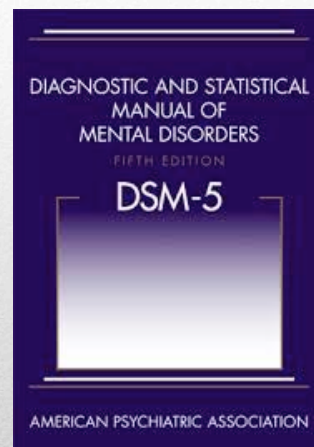


Νευροανατομία της Κατάθλιψης

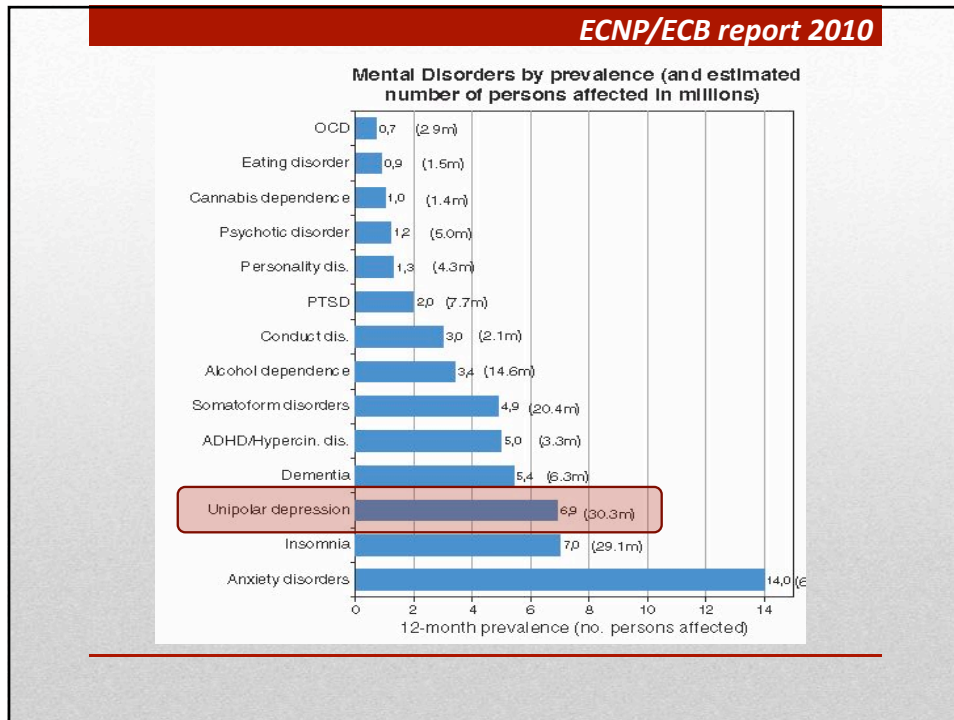
Νικόλαος Κόκρας
 Ψυχίατρος – Ψυχοφαρμακολόγος
 Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Ψυχιατρικής Κλινικής &
 Εργαστηρίου Φαρμακολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ψυχιατρικές διαταραχές

- Neurodevelopmental Disorders
- Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders
- Bipolar and Related Disorders
- **Depressive Disorders**
- Anxiety Disorders
- Obsessive-Compulsive and Related Disorders
- Trauma- and Stressor-Related Disorders
- Somatic Symptom and Related Disorders
- Feeding and Eating Disorders
- Sleep-Wake Disorders
- Sexual Dysfunctions
- Gender Dysphoria
- Disruptive, Impulse-Control, and Conduct Disorders
- Substance-Related and Addictive Disorders
- Neurocognitive Disorders
- Personality Disorders
- Other Mental Disorders
- Medication-Induced Movement Disorders and Other Adverse Effects of Medication



ICD-10 (International Classification of Diseases - 10) είναι η Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση των Ασθενειών και Συναφών Προβλημάτων Υγείας, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. (WHO).



Διαταραχές της Διάθεσης

Διπολική Διαταραχή

- Τύπου I
- Τύπου II
- Κυκλοθυμία
- Οφειλόμενη σε κατάχρηση ουσιές
- Οφειλόμενη σε ιατρικούς λόγους

Κατάθλιψη

- Μείζων κατάθλιψη
- Δυσθυμία
- PDD
- Οφειλόμενη σε κατάχρηση ουσιές
- Οφειλόμενη σε ιατρικούς λόγους

Ετερογενής κατηγορία: **πολλές διαταραχές** με διαφορετική παθοφυσιολογία

Κατάθλιψη: 4^η αιτία ελαττωμένης λειτουργικότητας παγκοσμίως/ 2^η το έτος 2020 (20%)

Κατάθλιψη: 2/1 γυναίκες/ άντρες – Διαφορές στη **φαρμακευτική απόκριση**

Κατάθλιψη σε σωματικά νοσήματα

Νόσος	OR	Νόσος	OR
ΧΑΠ	2.7	Άσθμα	1.9
Ημικρανία	2.6	ΑΕΕ	1.7
ΣΚΠ	2.3	Υποθυρεοειδισμός	1.4
Ca	2.3	Σακχαρώδης Διαβήτης	1.4
Επιληψία	2.0	Στεφανιαία Νόσος	1.4

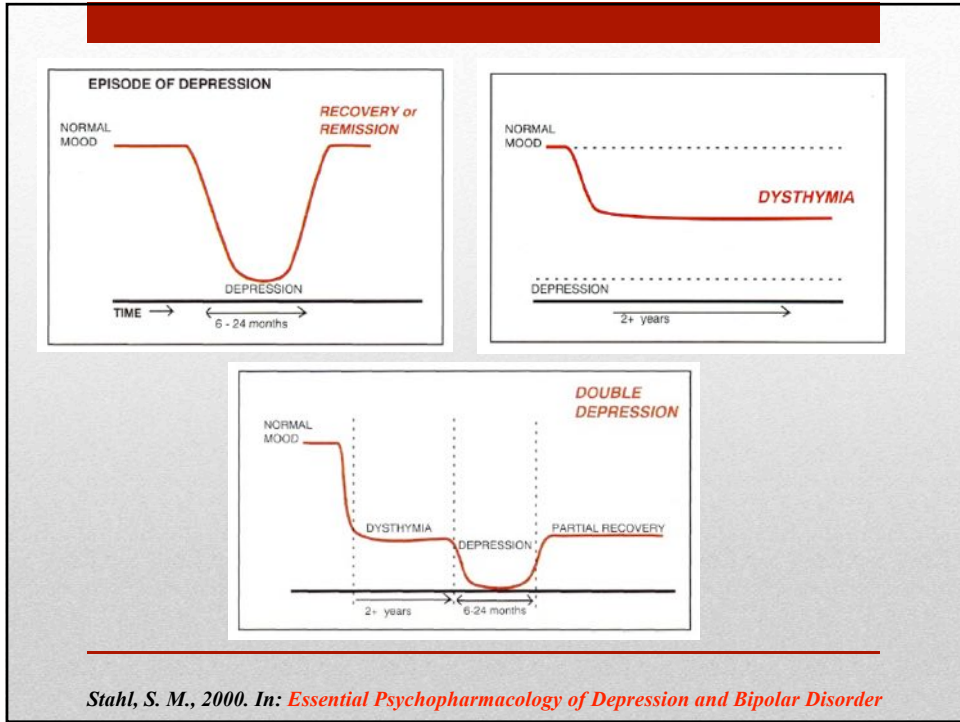
Συμπτωματολογία

Κατάθλιψη

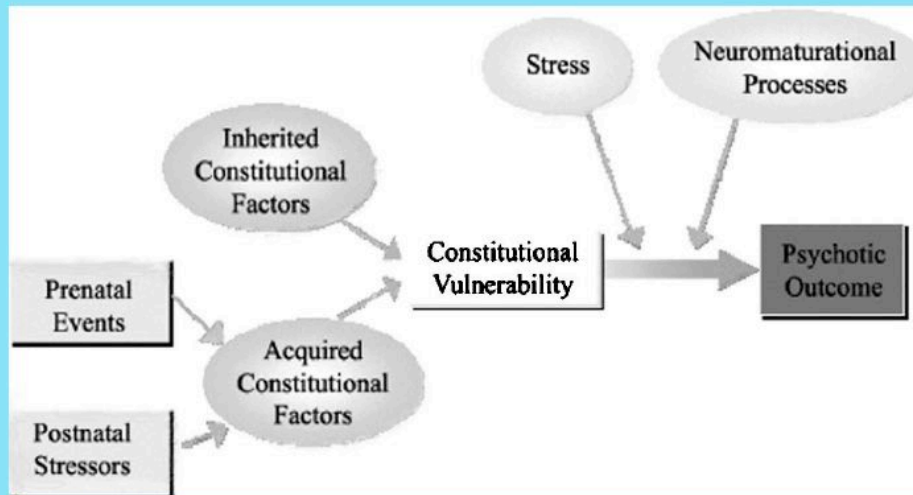
Αγχώδης διαταραχή

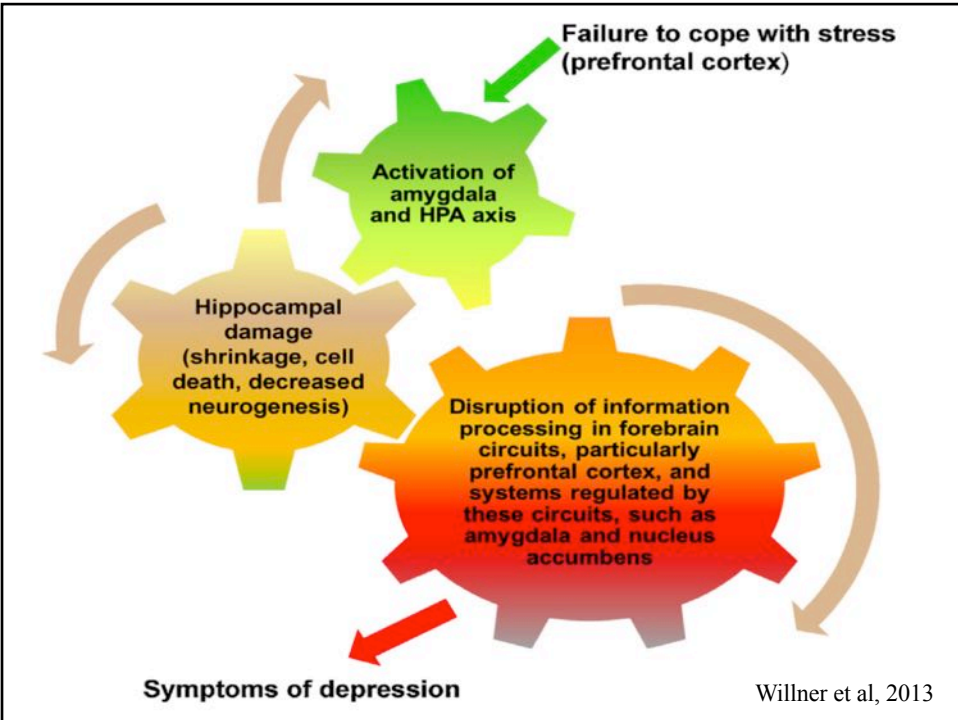
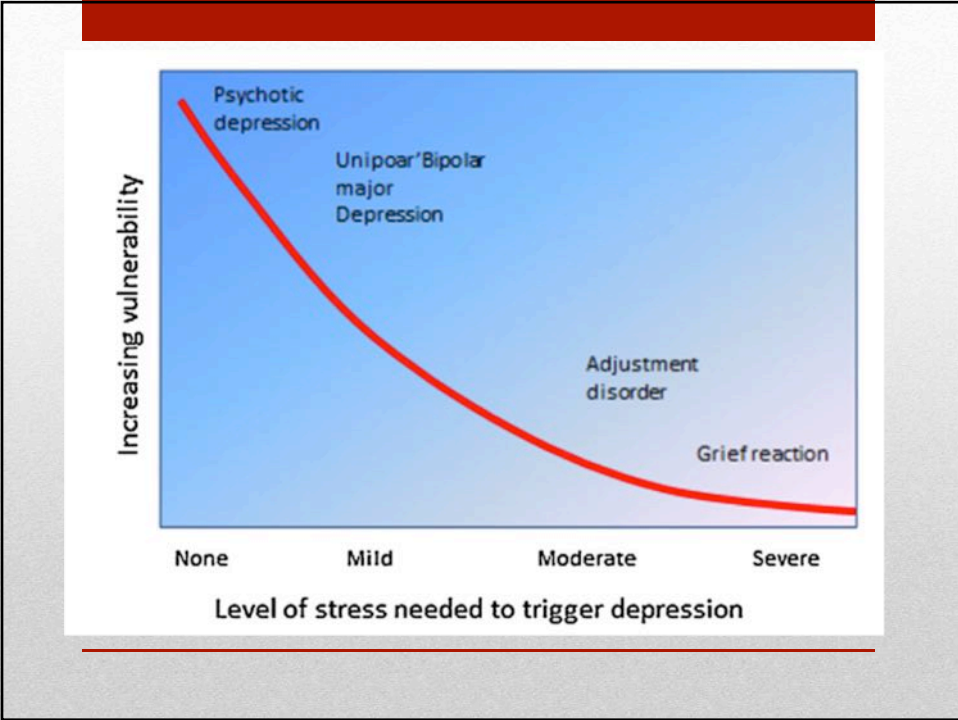


~ 40 - 60 % συννόσηση

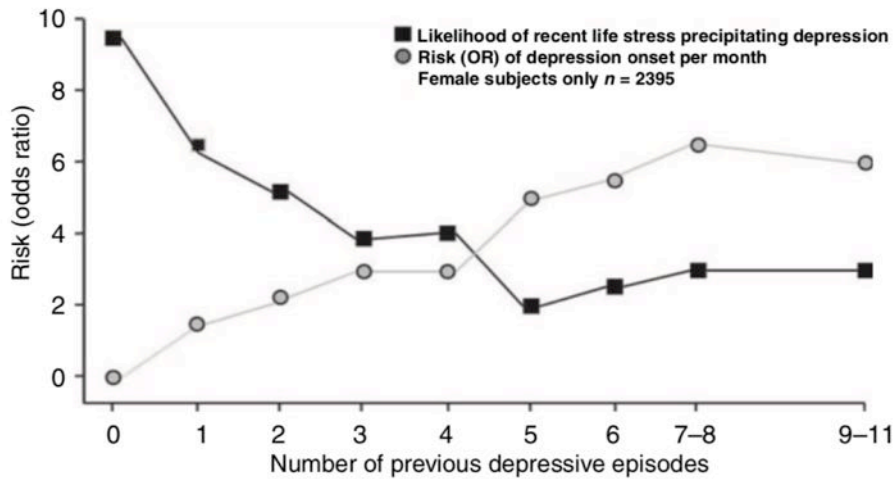


Diathesis – Stress Model





Συσχέτιση επεισοδίων κατάθλιψης με παράγοντες στρες

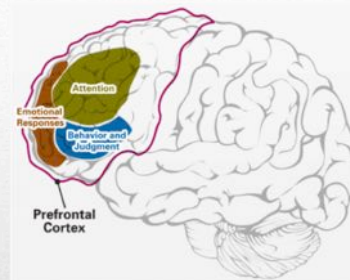


Kendler et al, 2001

Προμετωπιαίος Φλοιός

Λειτουργίες

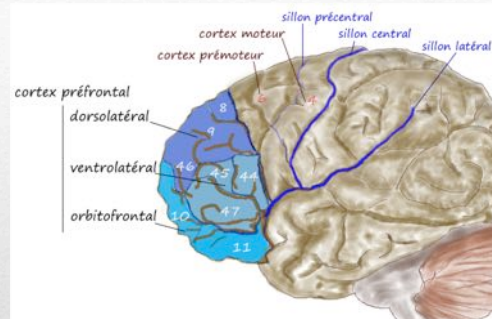
- Διάρκεια προσοχής & επιμονή
- Οργάνωση & Σχεδιασμός
- Έλεγχος παρορμήσεων
- Κρίση & επίλυση προβλημάτων
- Κριτική & προνοητική σκέψη
- Μάθηση από εμπειρίες & λάθη
- Ικανότητα αντίληψης και έκφρασης συναισθημάτων



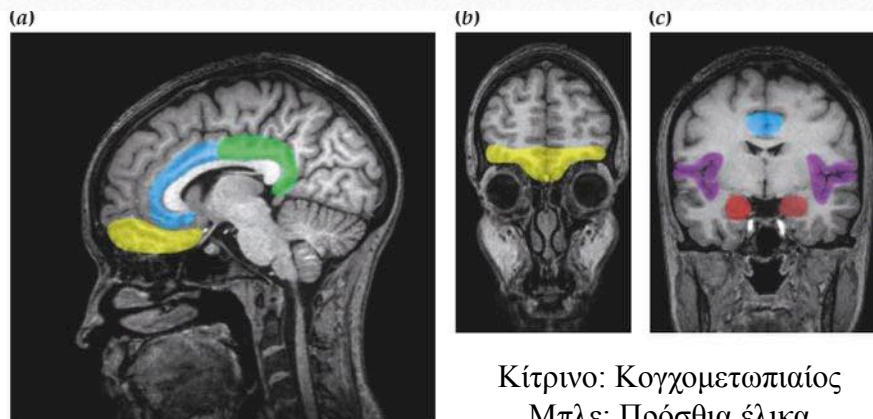
Δυσλειτουργία

- Απώλεια αυθορμητισμού
- Απώλεια ευελιξίας στη σκέψη
- Επιμονή & καθήλωση σε μια σκέψη
- Αδυναμία συγκέντρωσης
- Συναισθηματική ευμεταβλητότητα
- Αλλαγές στην κοινωνική συμπεριφορά.
- Δυσκολία στην επίλυση προβλημάτων

Προμετωπιαίος Φλοιός & Συναισθήματα



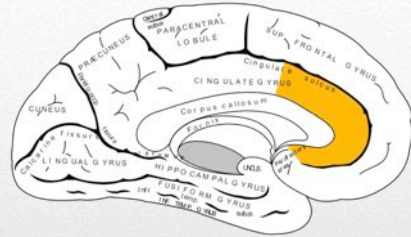
- Πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, κογχομετωπιαίος φλοιός, ραχιοπλευρικός και μέσο-ραχιαίως προμετωπιαίος λοβός.
 - Συνειδητή απαρτίωση ανταμοιβής και τιμωρίας
 - Μακροπρόθεσμη απαρτίωση συναισθημάτων, κινήτρων και πράξεων.
- Εύρηματα του ρόλου του στην κατάθλιψη (fMRI) και στη δράση των αντικαταθλιπτικών.
 - Ελαφρά πλαγίωση προς τον δεξιό φλοιό (συγκεκριμένα για τα συναισθήματα).



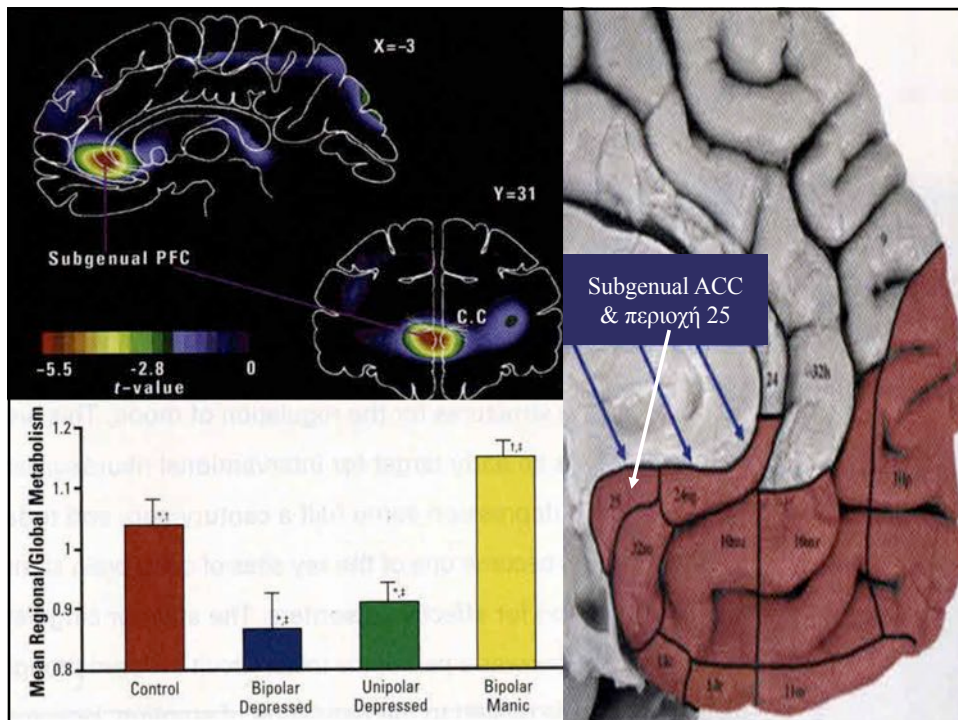
Κίτρινο: Κογχομετωπιαίος
Μπλε: Πρόσθια έλικα
Πράσινο: Οπίσθια έλικα
Μωβ: Νήσος (*νήσος Reil*)
Κόκκινο: Αμυγδαλή

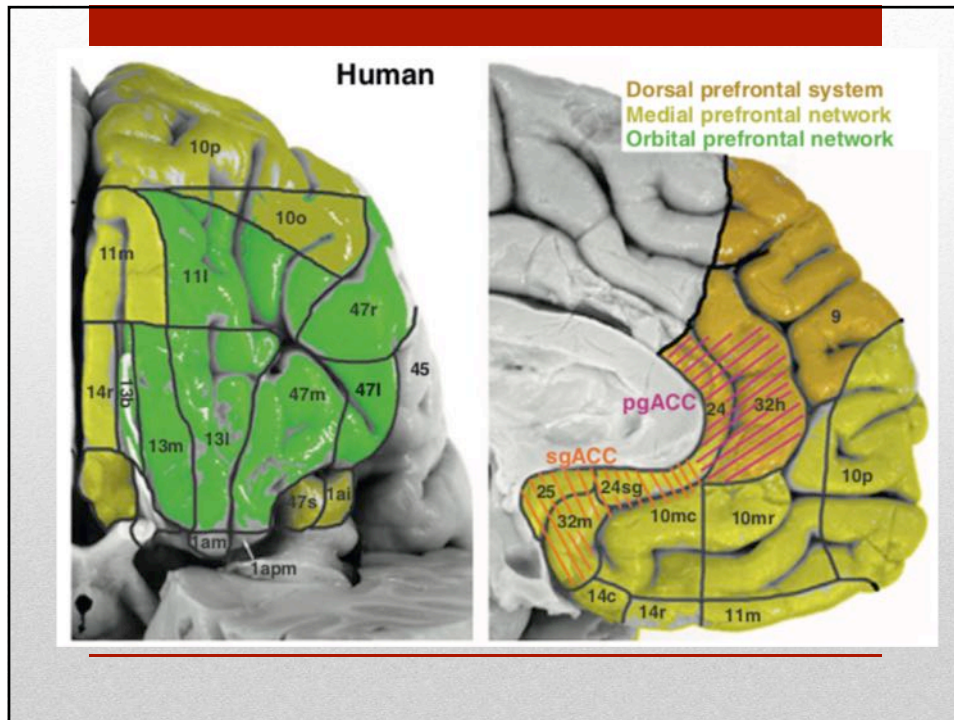
BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, Fourth Edition, Figure 15.14 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

Πρόσθια έλικα & κατάθλιψη

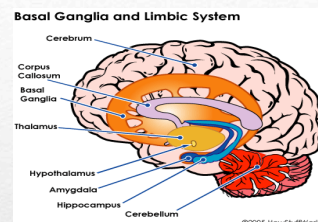


- Σημαντικά ευρήματα στις διαταραχές της διάθεσης από μελέτες νευροαπεικόνισης
- Μακρά (και ... πικρή) εμπειρία από χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή υποστηρίζει την ανακούφιση από άλγος και μελαγχολία
- Διέγερση ειδικά της περιοχής 25 ανακουφίζει τα συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε φαρμακευτική αγωγή





Μεταίχμιακό Σύστημα



- Μνημονική διατήρηση των συναισθημάτων
- Τροποποιεί τις συμπεριφορές κινήτρου
- Ελέγχει την όρεξη, την libido, τον κύκλο του ύπνου
- Προάγει (ή αναστέλει) τη δημιουργία κοινωνικών δεσμών
- Απαρτώνει την οσμή
- **Αμυγδαλή:** αντανακλαστικά συναισθήματα, ταχεία επεξεργασία ερεθισμάτων και άμεση συναισθηματική επένδυση
- **Έλικα:** συνειδητή συναισθηματική απαρτίωση των ερεθισμάτων
- **Ιππόκαμπος:** κεντρική δομή μνήμης
- **Ψαλίδα:** σύνδεση ιπποκάμπου με το μεταίχμιακό σύστημα

Μετ αιχμιακό Σύστημα

Δυσλειτουργία

- Ευρεθιστότητα, κατήφεια, μελαγχολία
- Αντίληψη ερεθισμάτων ως επιβλαβών ή αρνητικών
- Ελάττωση κινήτρου
- Διαταραχές ύπνου, όρεξης, libido
- Κοινωνική απομόνωση, απόσυρση

Figure AB-17: Limbic System
(Cross-Coronal Section)

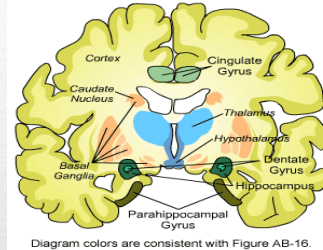
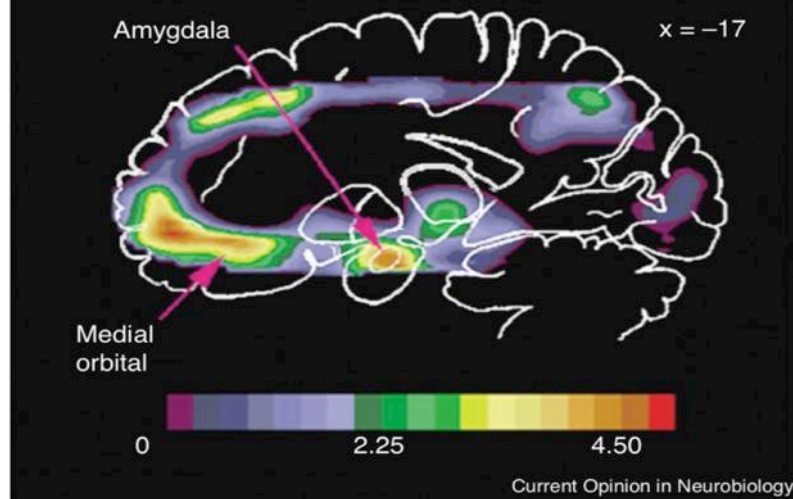


Diagram colors are consistent with Figure AB-16.



Αυξημένη CBF (cerebral blood flow) σε ασθενής με κατάθλιψη (σε σχέση με υγιείς μάρτυρες) κυρίως στην αμυγδαλή, και στον κογχομετωπιαίο φλοιό (Drevets, 2001)

Table 2. Change in Normalized rCMRGluc During Tryptophan Depletion (TD) and Sham Depletion (SD) in Patients With Remitted Major Depressive Disorder (rMDD) and Controls

Regions of Interest	rCMRGluc Change, Mean \pm SD, mg/min per 100 mL of Tissue				Statistical Analysis (ANOVA)*	
	rMDD		Controls		F Value	P Value
	TD	SD	TD	SD		
Primary						
Lateral orbitofrontal cortex	1.16 \pm 0.05	1.14 \pm 0.05	1.15 \pm 0.05	1.15 \pm 0.06	7.36	.01†
Posterior cingulate cortex	1.29 \pm 0.08	1.27 \pm 0.09	1.28 \pm 0.10	1.31 \pm 0.11	9.69	.003†
Medial thalamus	1.37 \pm 0.19	1.34 \pm 0.19	1.29 \pm 0.13	1.36 \pm 0.16	5.10	.03
Dorsolateral prefrontal cortex	1.29 \pm 0.06	1.29 \pm 0.06	1.29 \pm 0.06	1.29 \pm 0.06	0.03	.88
Secondary						
Ventral striatum	1.35 \pm 0.13	1.32 \pm 0.12	1.31 \pm 0.08	1.32 \pm 0.08	4.73	.04
Pregenual cingulate cortex	1.15 \pm 0.05	1.14 \pm 0.06	1.14 \pm 0.06	1.14 \pm 0.06	0.01	.93
Subgenual cingulate cortex	1.12 \pm 0.05	1.11 \pm 0.06	1.11 \pm 0.05	1.10 \pm 0.06	0.06	.81
Ventrolateral prefrontal cortex	1.20 \pm 0.06	1.19 \pm 0.05	1.19 \pm 0.04	1.18 \pm 0.05	0.33	.57
Left amygdala	0.77 \pm 0.11	0.78 \pm 0.08	0.76 \pm 0.10	0.75 \pm 0.10	0.65	.42
Right amygdala	0.81 \pm 0.10	0.82 \pm 0.07	0.83 \pm 0.08	0.82 \pm 0.09	0.43	.52

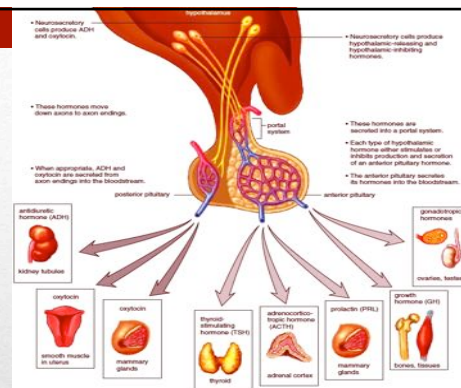
Δεδομένα από φαρμακοθεραπεία:
εμπλεκόμενες εγκεφαλικές περιοχές: πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, έλικα του προσαγωγίου, θάλαμος & ραβδωτό

Neumeister et al, 2015

Υποθάλαμος

Δυσλειτουργία

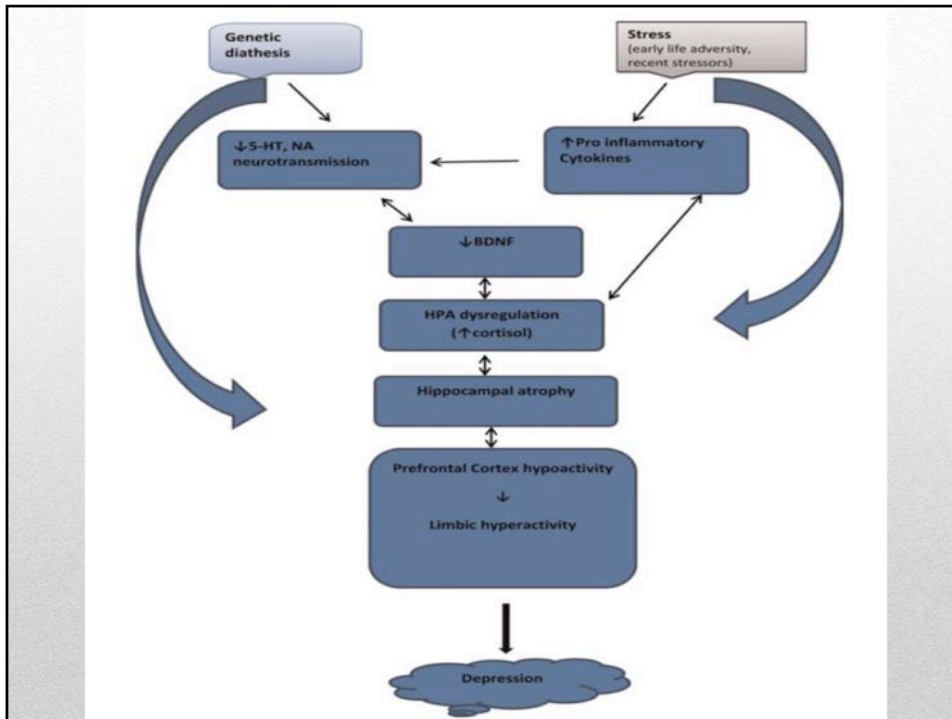
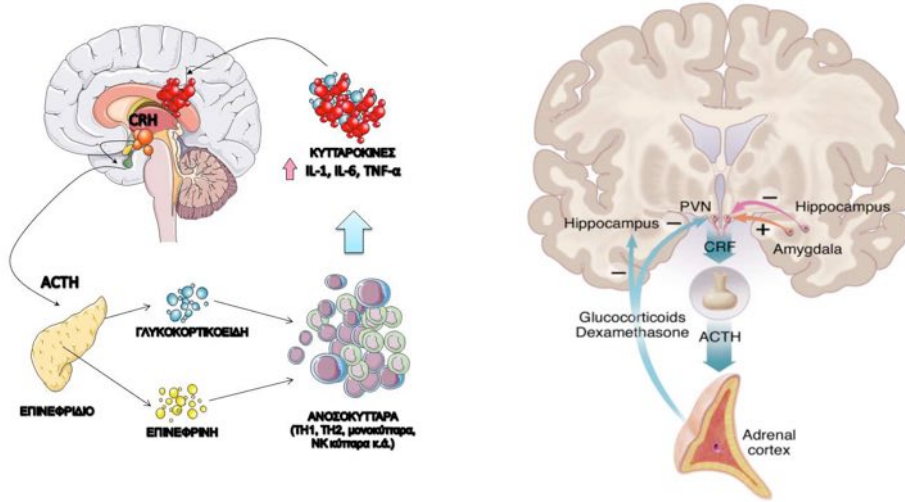
- Ορμονικές διαταραχές
- Διαταραχές θερμορύθμισης
- Διαταραχές ΑΠ
- ΣΔ
- SIADH
- Σεξουαλικές διαταραχές
- Διαταραχές ηλεκτρολυτών και ισορροπίας ύδατος, SIADH

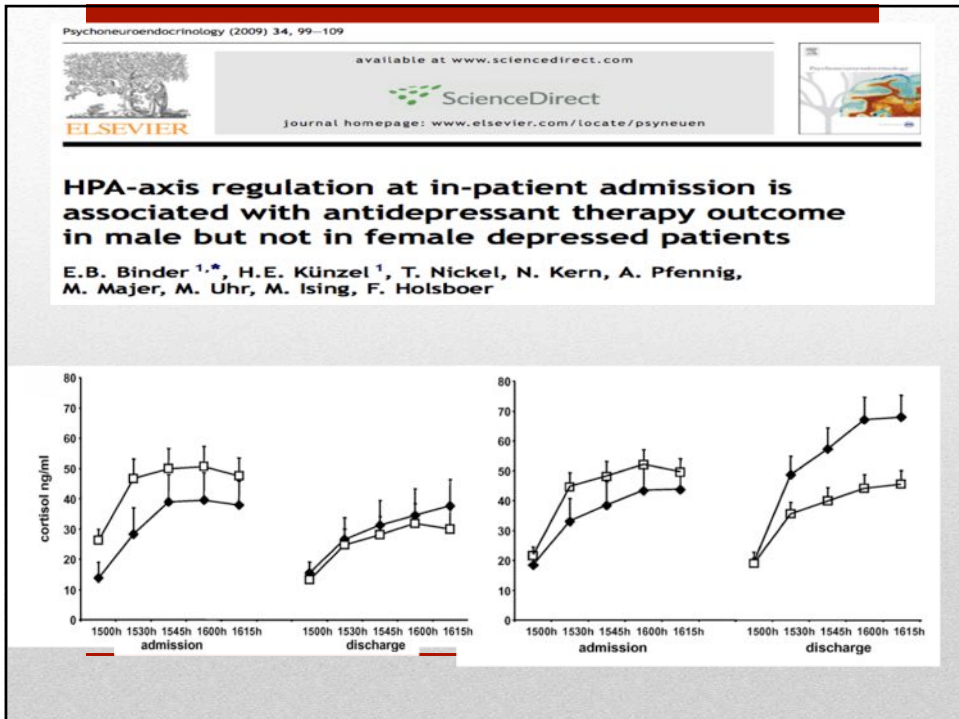
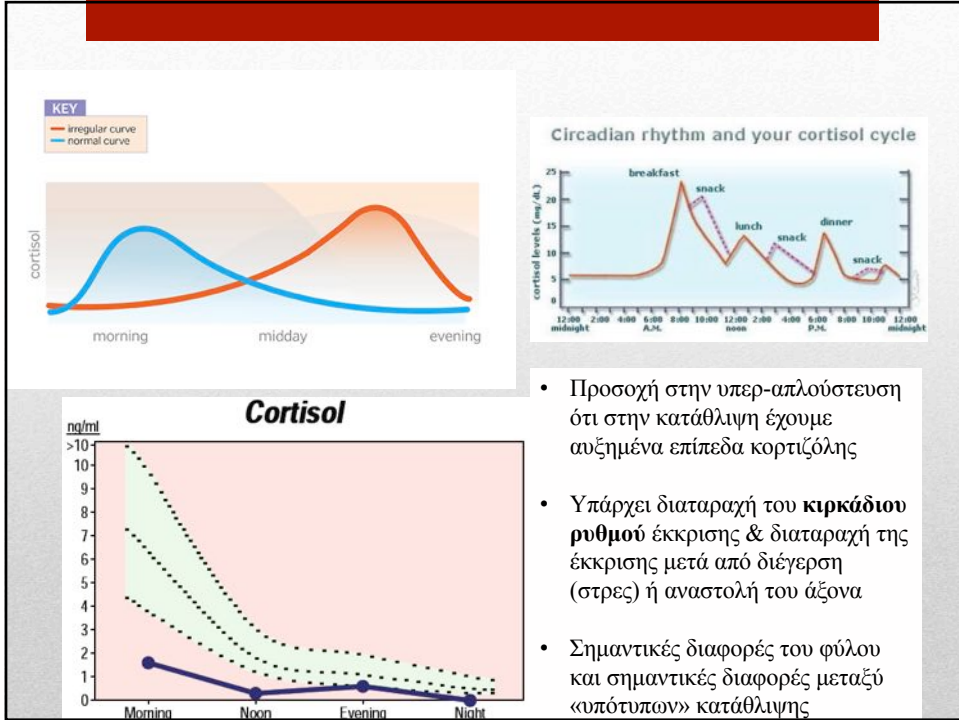


Λειτουργίες

- Ομοιόσταση
- Ενδοκρινική ρύθμιση
- Πρόσθιος: παρασυμπαθητικό
- Οπίσθιος: συμπαθητικό

Διαταραχή του άξονα ΥΓΕ





Ετερογένεια στις καταθλιπτική διαταραχή και αναζήτηση ενδοφαινότυπων

Table 2. Examples of Proposed Subtypes of Depression

Depression Subtype	Main Features
Melancholic depression ^a	Severe symptoms; prominent neurovegetative abnormalities
Reactive depression ^b	Moderate symptoms; apparently in response to external factors
Psychotic depression	Severe symptoms; associated with psychosis: e.g., believing depression is a punishment for past errors (a delusion) or hearing voices that depression is deserved (a hallucination)
Atypical depression	Associated with labile mood, hypersomnia, increased appetite, and weight gain
Dysthymia	Milder symptoms, but with a more protracted course

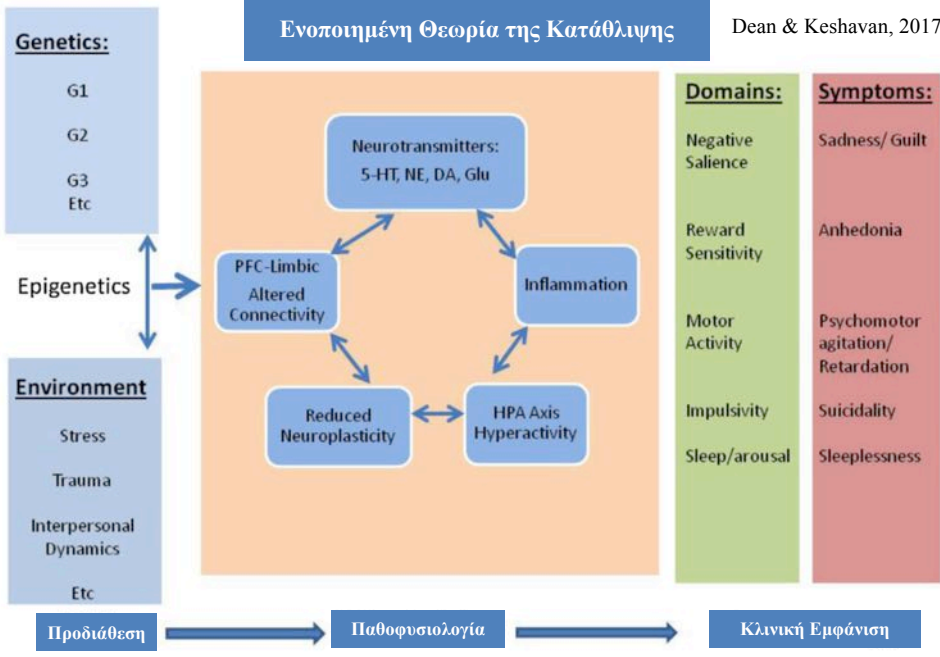
These subtypes are based on symptoms only and may not describe biologically distinct entities. The subtypes also cannot generally be distinguished by different responses to various subclasses of antidepressant medications.

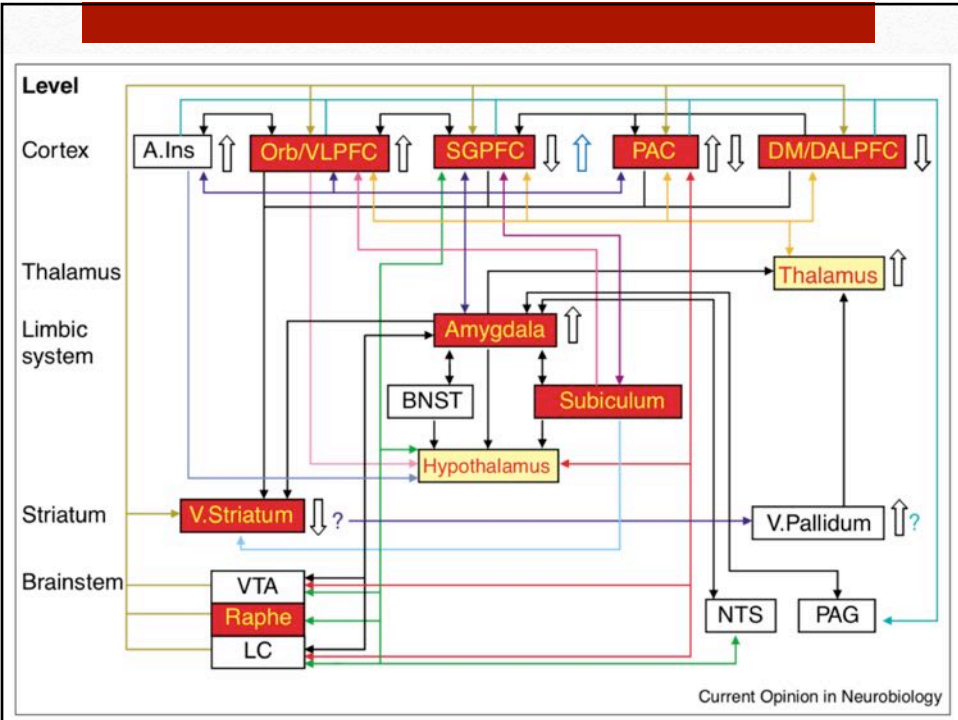
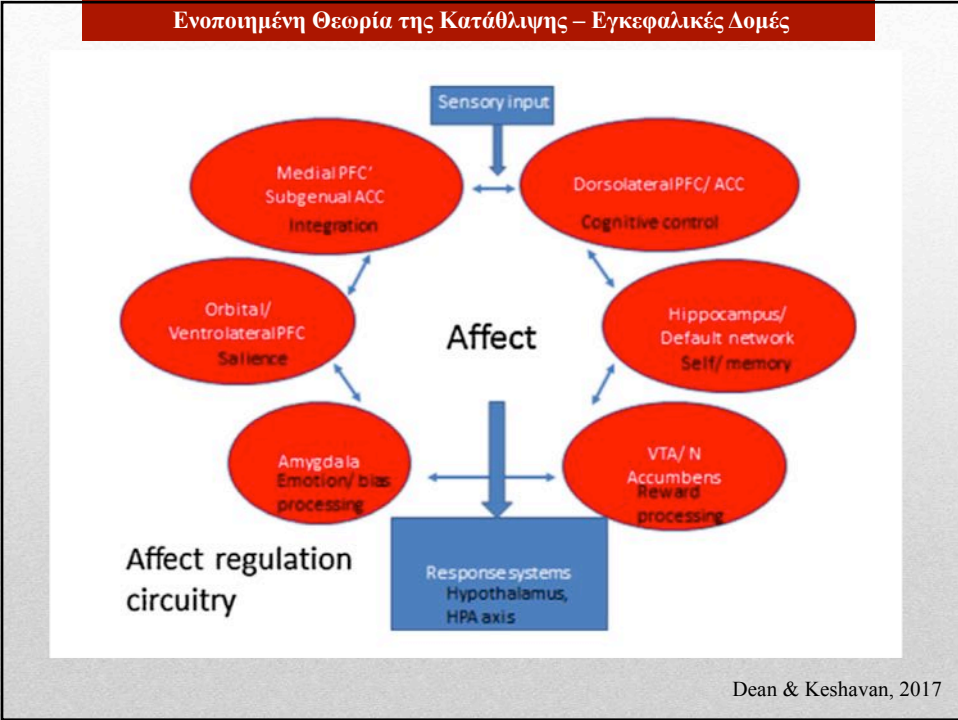
^aMelancholic depression is similar to a syndrome classified as "endogenous depression," based on the speculation that it is caused by innate factors.

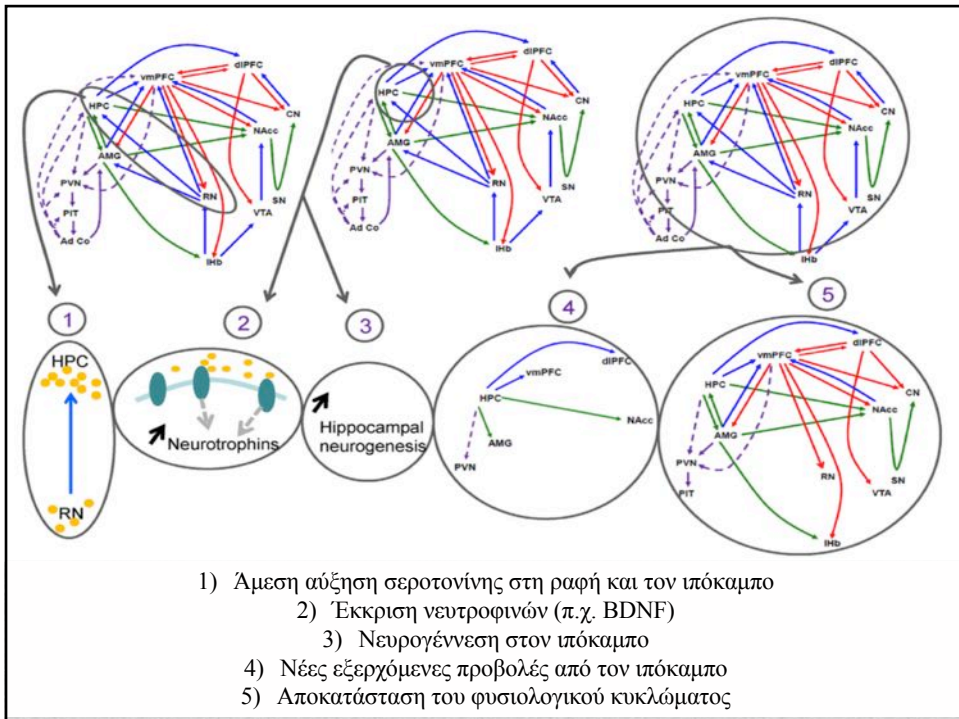
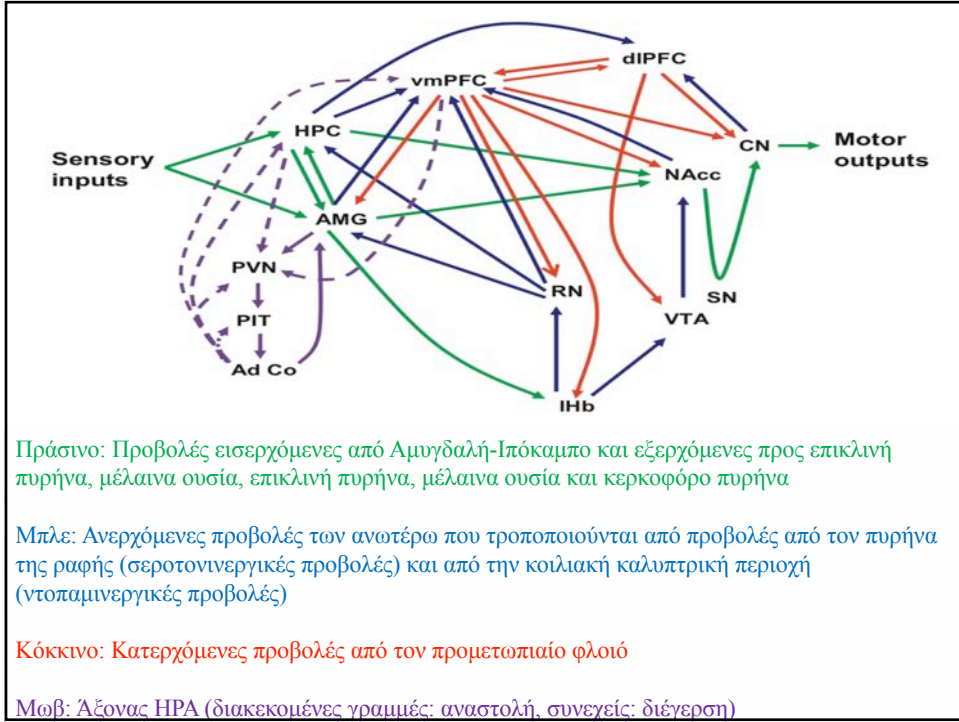
^bReactive depression is similar to a syndrome classified as "exogenous depression," based on the speculation that it is caused by external factors.

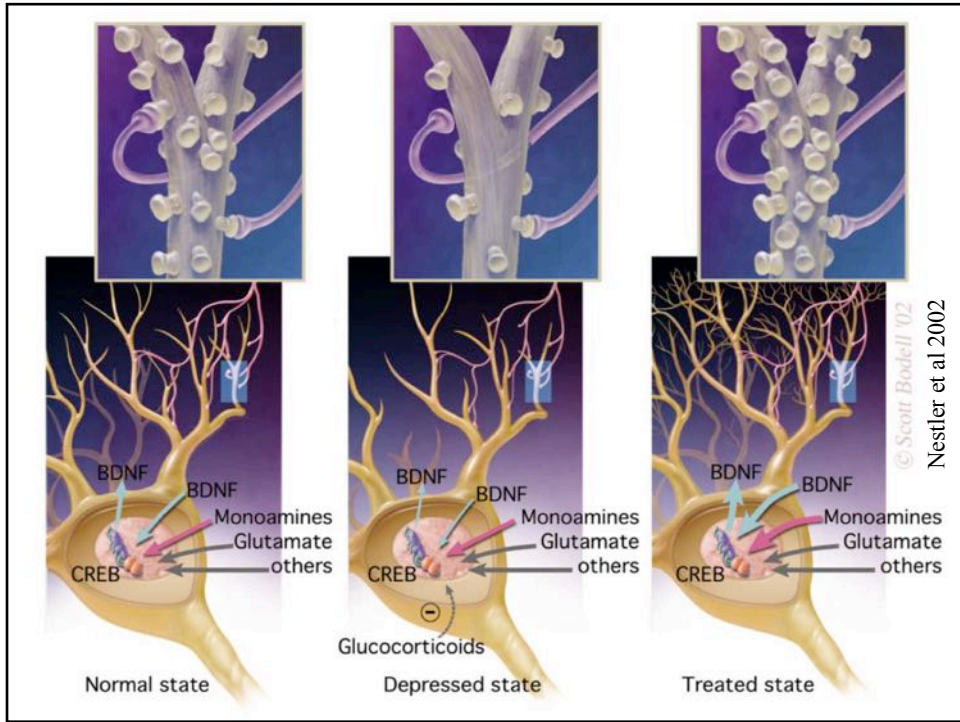
Ενοποιημένη Θεωρία της Κατάθλιψης

Dean & Keshavan, 2017



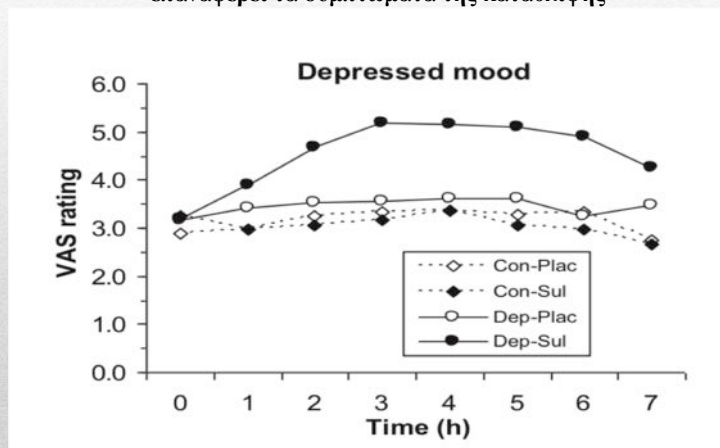






Πλήρης αποκατάσταση ;

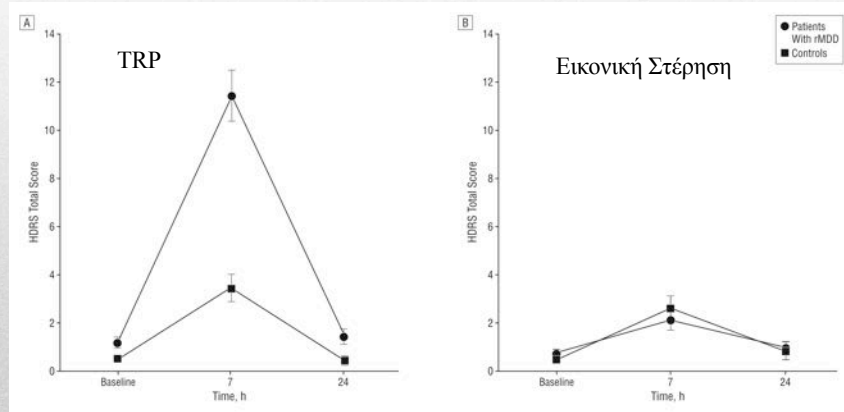
Χορήγηση π.χ. σουλπιρίδης σε ασθενείς που ανάρρωσαν, επαναφέρει τα συμπτώματα της κατάθλιψης



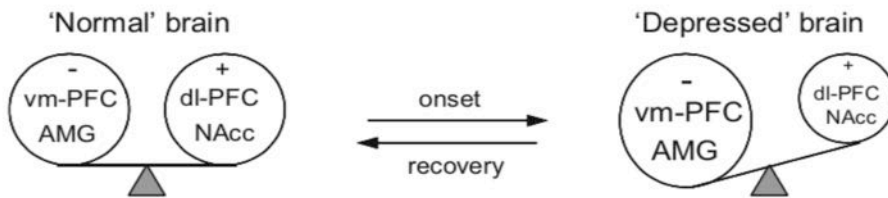
Willner et al, 2005

Πλήρης αποκατάσταση ;

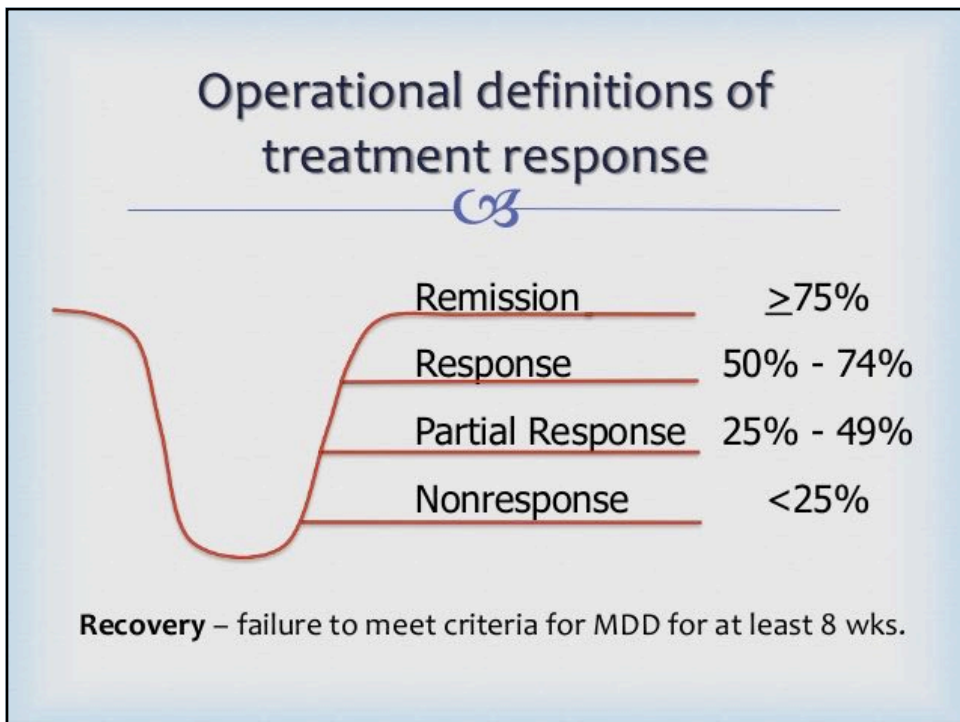
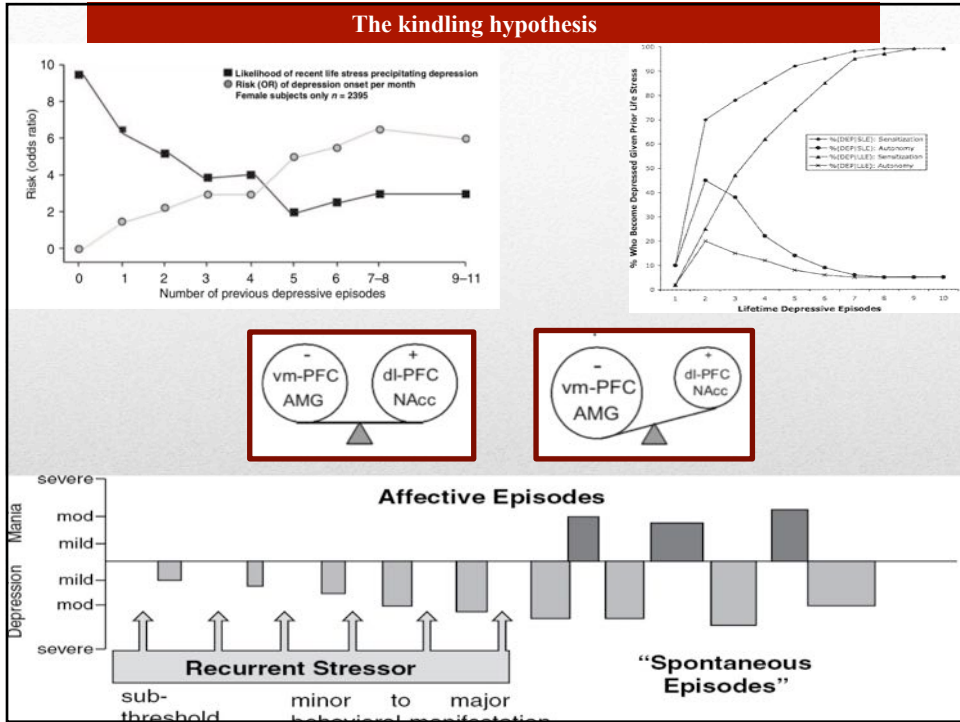
Στέρηση τρυπτοφάνης σε ασθενείς που ανάρρωσαν, επαναφέρει τα συμπτώματα της κατάθλιψης



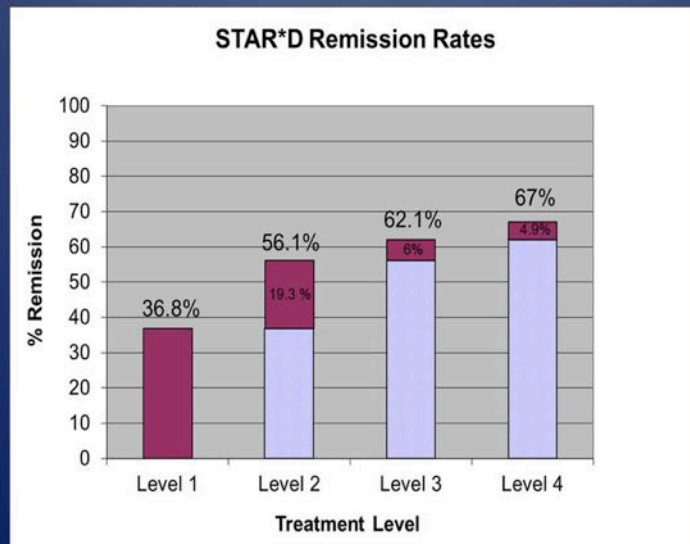
Neumeister et al, 2015



**Υγιής Εγκέφαλος: Ισορροπία μεταξύ αντίληψης αρνητικών ερεθισμάτων (αμυγδαλής) και θετικών (επικλινής πυρήνας)
Εγκέφαλος με κατάθλιψη: Υπερισχύει η αντίληψη αρνητικών ερεθισμάτων**



Treatment Resistant Depression



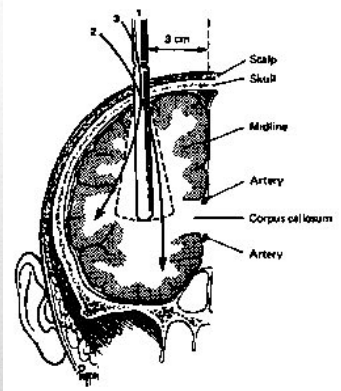
Trivedi et al. (Am J Psychiatry, 2006); Rush et al. (NEJM, 2006)

ΨΥΧΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ


- 1935: Πρώτη παρουσίαση πειραμάτων σε πιθήκους (J. Fulton)
- E. Moniz (νευρολόγος) & W. Freeman (νευροψυχίατρος) εισήγαγαν την επέμβαση σε ανθρώπους (1947 Nobel Prize Prefrontal Leucotomy)
- Έως το 1961 είχαν γίνει πάνω από 10.000 λοβοτομές στο Η.Β. και 20.000 στις ΗΠΑ (Tooth & Newton, 1961)




Μετωπιαία Λευκοτομή



Transorbital Leucotomy
Τεχνική "Ice Pick"



Λευκοτόμοι

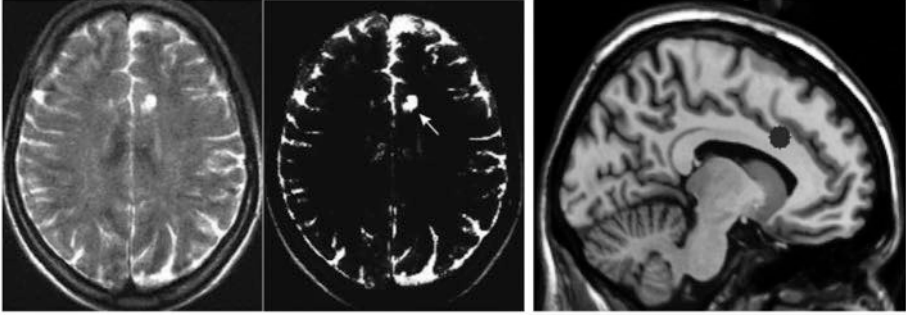


Δραματική μείωση της δυσφορίας και του άγχους

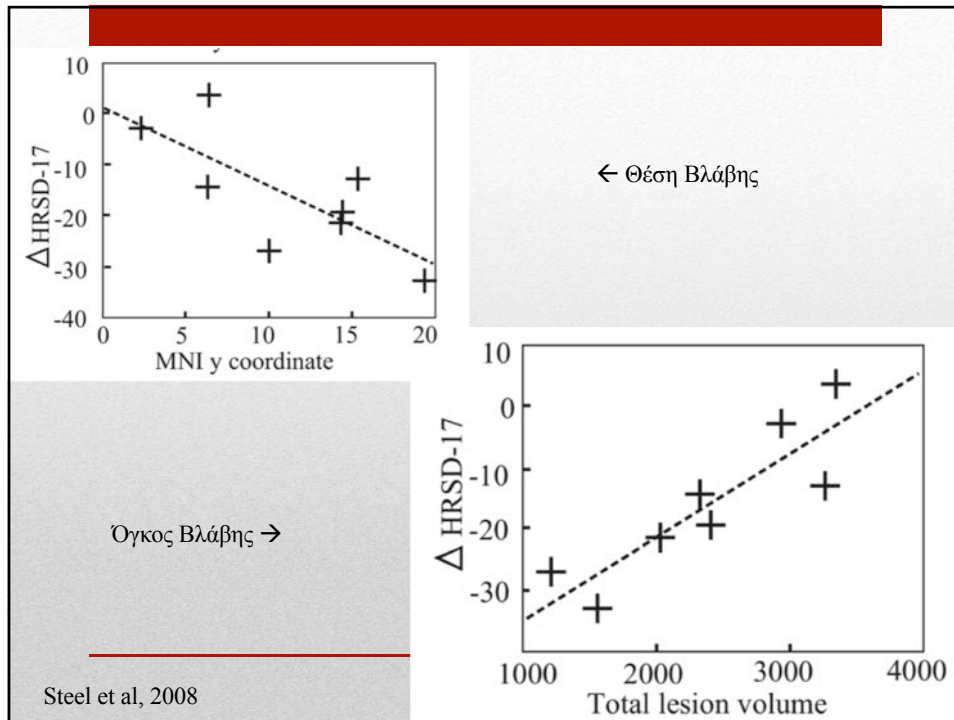
ΌΜΩΣ

Αλλαγές στην προσωπικότητα, λήθαργος, απάθεια, εξάλειψη εκτελεστικών ικανοτήτων και κοινωνική απόσυρση

Οι αρχικές μέθοδοι έχουν εγκαταληφθεί, ΑΛΛΑ



Anterior Cingulotomy(ACING) Steel et al, 2008



Ηλεκτρικός Εγκεφαλικός Ερεθισμός Deep Brain Stimulation

Επαναρρύθμιση νευρωνικού κυκλώματος που έχει απορρυθμιστεί με ηλεκτρικό ερεθισμό.

1. DBS επικληνή πυρήνα (nucleus accumbens)
2. DBS Cg 25 (subgenual anterior cingulate)

Ερέθισμα με δεδομένη συχνότητα, ένταση και εύρος (αναζήτηση ιδανικών παραμέτρων, πιθανώς εξατομικευμένες ρυθμίσεις).

Συχνότητα : 130-185 Hz
Ένταση : 0.5-10 volts
Εύρος : 50- 450 msec

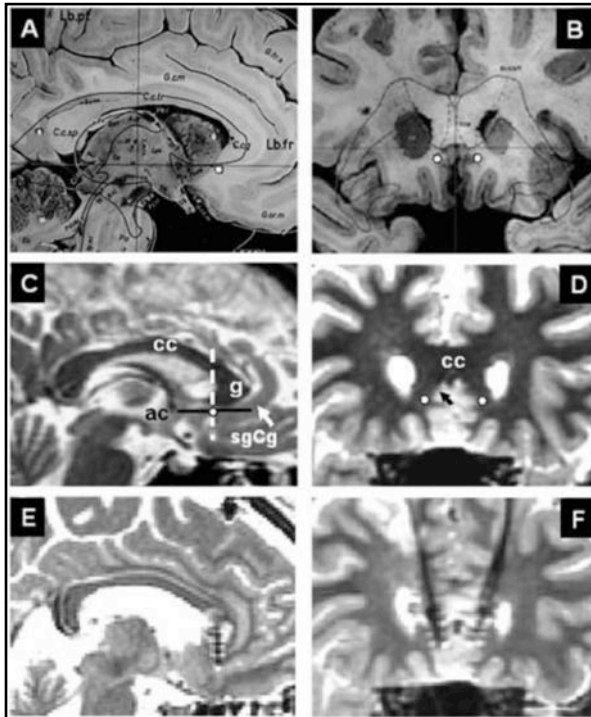




Επέμβαση ασφαλής και ουσιαστικά χωρίς επιπλοκές

Πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικοί ή καλύτεροι εγκεφαλικοί στόχοι ?

Τα νευροαπεικονοστικά δεδομένα ενισχύουν την θεωρία των υπαρχόντων παθοφυσιολογικών μοντέλων



ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ
 Οβελιαία (A, C) και Στεφανιαία (B,D) τομή. Με άσπρο κύκλο η SG25

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ
 Επιβεβαίωση της θέσης του ηλεκτροδίου

Mayberg et al, 2005

Table 2. Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17, Scores over Time for Each Subject

Time	Hamilton Score ^a					
	Pt 1 ^b	Pt 2 ^c	Pt 3 ^b	Pt 4 ^c	Pt 5 ^b	Pt 6 ^b
Preop baseline	29	22	29	24	26	25
1 week postop (acute stimulation)	5	10	12	18	17	12
2 weeks postop (DBS off)	9	13	23	18	22	n/a
1 month	10	14	17	20	22	12
2 months	13	11	12	18	10	12
3 months	2	15	14	25	7	14
4 months	4	9	12	24	6	12
5 months	5	18	7	23	8	n/a
6 months	5	15	9	23	6	12

^a Clinical response: decrease HDRS score >50%. Clinical remission: absolute HDRS score <8.
^b Clinical responders.
^c Clinical nonresponders.

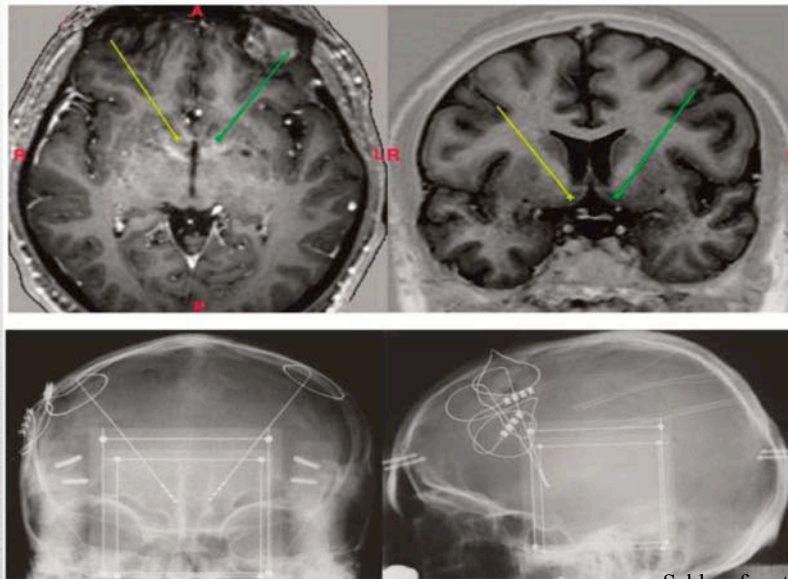
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Table 3. Psychiatric Ratings: Patient Subgroups

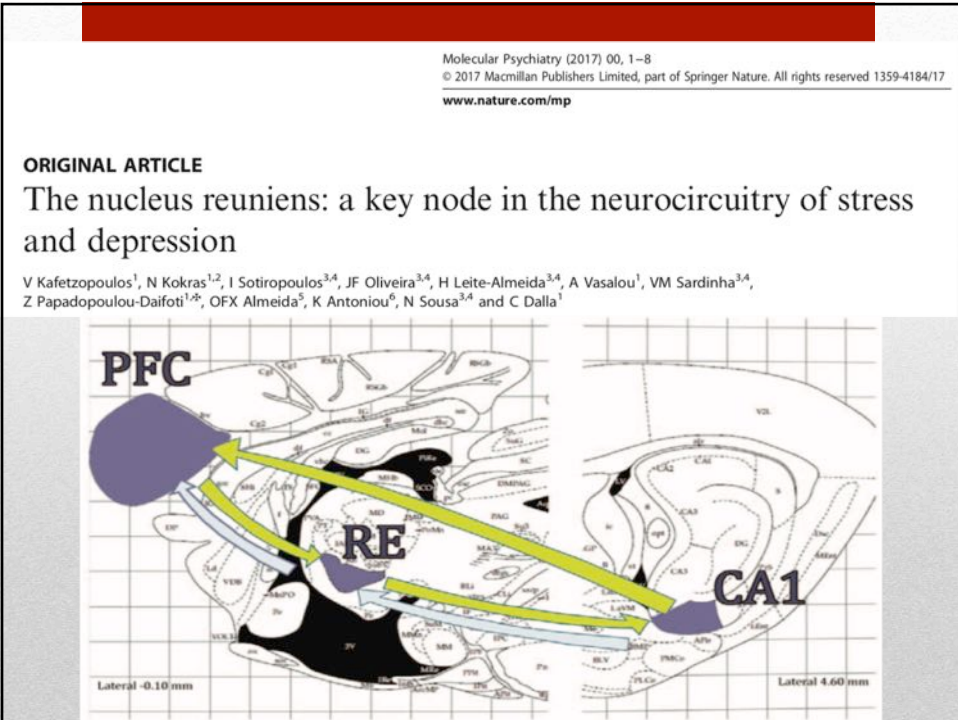
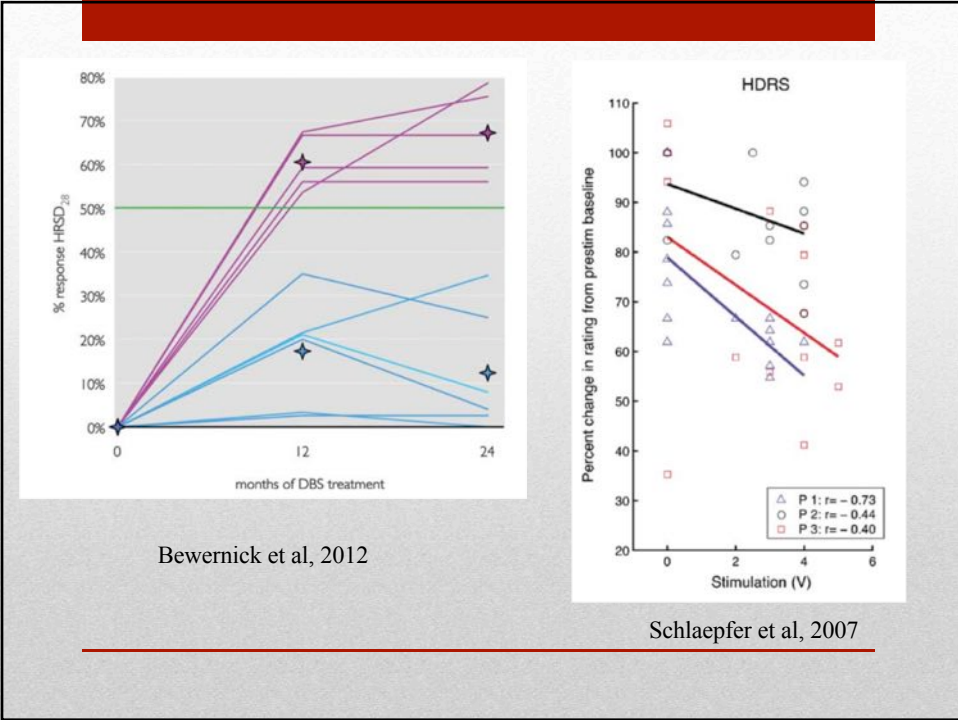
	All Patients (n = 6) Mean Scores (SD)				Responders (n = 4) Mean Scores (Range)				Nonresponders (n = 2) Mean Scores (Range)			
	Preop	1 mo	3 mo	6 mo	Preop	1 mo	3 mo	6 mo	Preop	1 mo	3 mo	6 mo
HDRS 17	25.8 (2.8)	15.8 (4.7)	12.8 (7.8)	11.5 (6.8)	27.3 (2.1)	15.3 (5.4)	9.3 (5.9)	7.8 (3.1)	23 (22-24)	17 (14-20)	20 (15-25)	19 (15-23)
HDRS 24	34.6 (1.9)	25.8 (9.1)	21.2 (8.7)	18.8 (10.6)	35.7 (1.5)	25 (12.5)	15.3 (3.5)	11.3 (2.9)	33 (32-34)	27 (24-30)	30 (27-33)	30 (27-33)
MADRAS	33.3 (4.5)	23 (8.5)	17.4 (10.1)	18.5 (10.4)	33.8 (6.7)	20.7 (11.1)	11 (3.6)	9.7 (3.8)	33 (31-34)	27 (25-28)	27 (21-33)	29 (25-33)
CGI	6.2 (0.4)	5.2 (0.8)	4.2 (0.6)	4.0 (1.7)	6.3 (0.5)	4.7 (0.6)	3.3 (1.0)	3.0 (0.8)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)


Note: f/u MADRAS and HDRS 24 scores not available for patient 6.

DBS: Επικληνής Πυρήνας



Schlaepfer et al, 2007





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ 😊

nkokras@med.uoa.gr
