

Συναισθηματικές διαταραχές: αιτιοπαθογένεια- παθοφυσιολογία

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΦΕΡΕΝΤΙΝΟΣ

Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ

Ταξινόμηση αιτιοπαθογένειας συναισθηματικών διαταραχών

- Προδιαθεσικά (αυξημένη ευαλωτότητα)
 - Κληρονομικότητα
 - Παιδικά τραύματα
 - Προσωπικότητα/ τεμπεραμέντο
- Εκλυτικά (πυροδότηση πρώτου επεισοδίου)
 - Ψυχοπιεστικοί παράγοντες
 - Τρόπος ζωής- κοινωνικοί ρυθμοί
 - Σωματική συννοσηρότητα
 - Ουσίες
- Διαιώνισης (έκβαση-πορεία νόσου)
 - Τρόπος ζωής- κοινωνικοί ρυθμοί
 - Ψυχοπιεστικοί παράγοντες
 - Ουσίες
 - Σωματική συννοσηρότητα
 - Προσωπικότητα

1. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

A. Κλινικές γενετικές μελέτες

- μελέτες οικογενειών
- μελέτες υιοθεσίας
- μελέτες διδύμων

B. Μοριακές γενετικές μελέτες

- Μελέτες σύνδεσης (linkage)
- μελέτες συσχέτισης ή συνδυασμού (association)

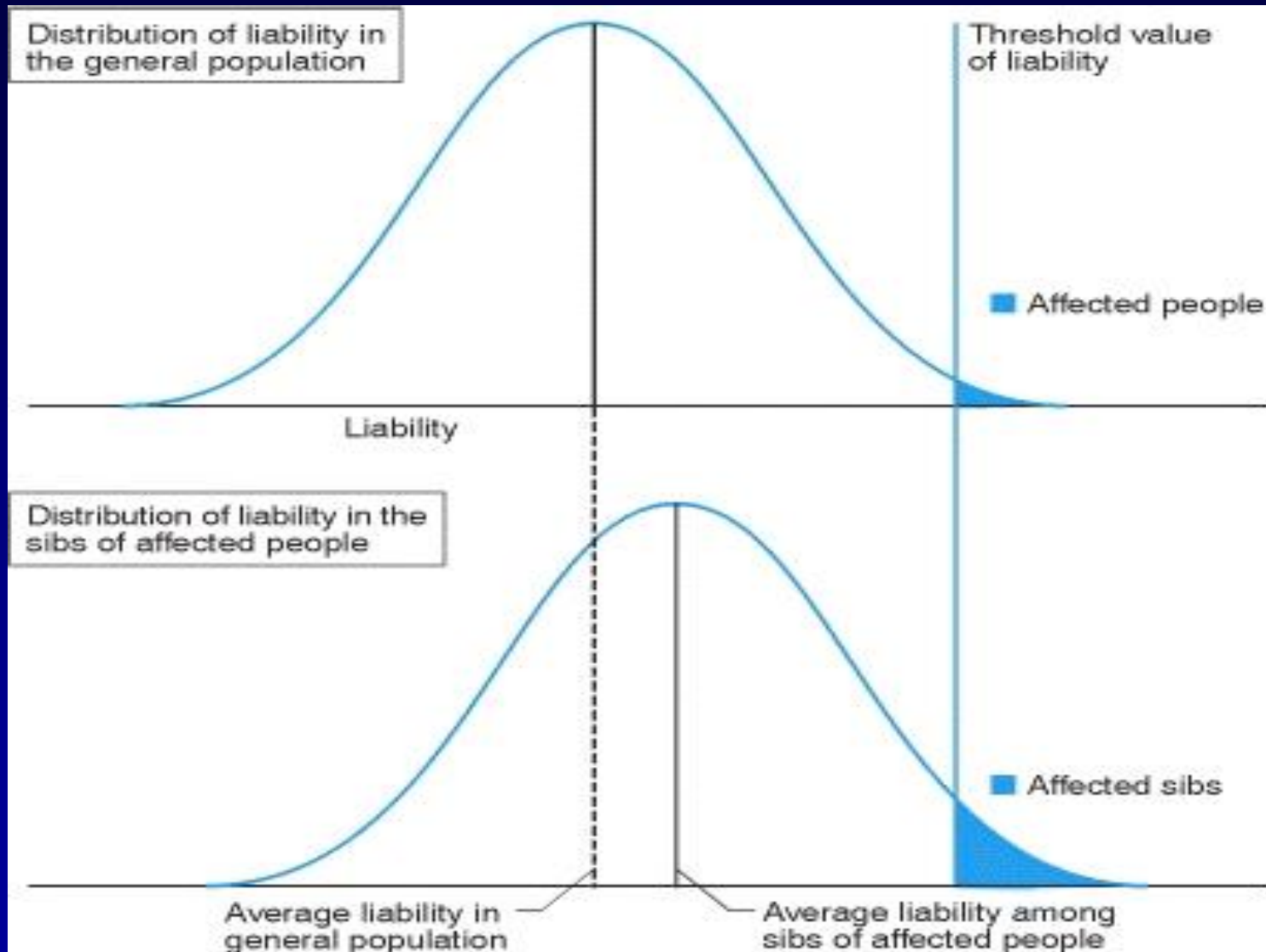
Μελέτες οικογενειών

	Πιθανότητα νόσησης από ΔΔ I	Πιθανότητα νόσησης από ΜΚΔ
1ου βαθμού συγγενείς ασθ. ΔΔ I	X 7-10 (5-10%) (λs~8)	X 2-3 (10-20%)
1ου βαθμού συγγενείς ασθ. ΜΚΔ	X 2-3,5 (2-3%)	X 2-3,5 (10-25%)

Recurrence risk ratio/relative risk ratio (λ)

- Relative Risk Ratio (λ_R) = $\frac{\text{Prevalence (risk) of disease in relatives of affected persons}}{\text{Prevalence of disease in the general population}}$
- Sibling Risk Ratio (λ_S) = Ratio of risk in sibs to population risk

Liability threshold model



Μελέτες οικογενειών

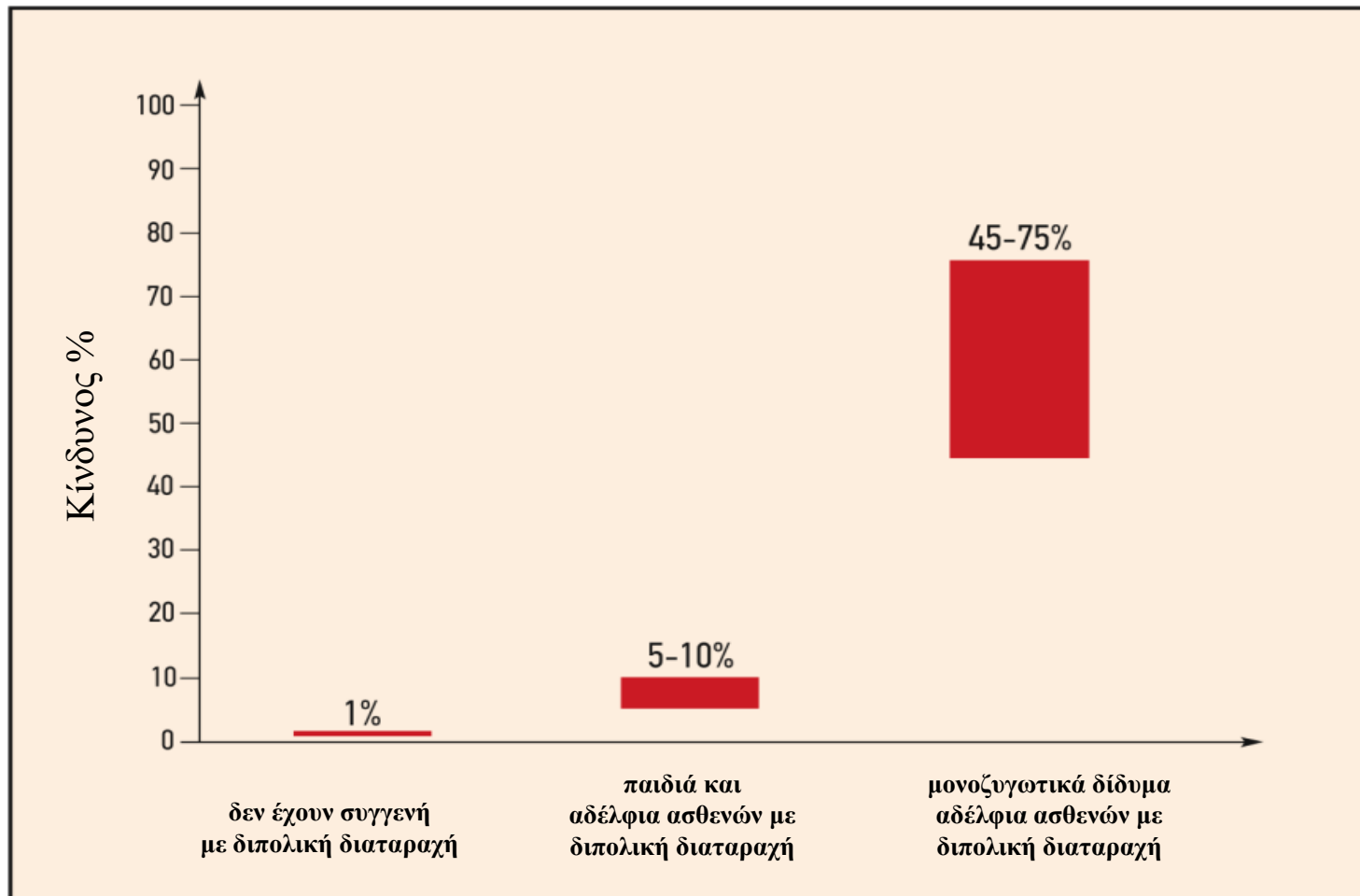
	Πιθανότητα νόσησης από Διαταραχή Διάθεσης	
	ΔΔ I	ΜΚΔ
1 γονέας πάσχει από ΔΔ	25%	10-13%
2 γονείς πάσχουν από ΔΔ	50-75%	

Ο κίνδυνος νόσησης των συγγενών εξαρτάται από το βαθμό συγγένειας

Relationship	% Risk
General Population	1%
2nd degree relative (i.e. aunt/uncle)	3-7%
Sibling	15-25%
Fraternal Twin	15-25%
One Parent	15-30%
Both Parents	50-75%
Identical Twin	70%



Ο κίνδυνος νόσησης των συγγενών εξαρτάται από το βαθμό συγγένειας



Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study

Paul Lichtenstein, Benjamin H Yip, Camilla Björk, Yudi Pawitan, Tyrone D Cannon, Patrick F Sullivan, Christina M Hultman

Lancet 2009; 373: 234-39

Μεγαλύτερη family study - 9M άτομα - 2M πυρηνικές οικογένειες (1973-2004)

Relation to proband		Risk for schizophrenia when proband has schizophrenia		Risk for bipolar disorder when proband has bipolar disorder		Risk for schizophrenia when proband has bipolar disorder		Risk for bipolar disorder when proband has schizophrenia	
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
Biological relationships									
Parent	Offspring	9.9	8.5-11.6	6.4	5.9-7.1	2.4	2.1-2.6	5.2	4.4-6.2
Sibling	Sibling	9.0	8.1-9.9	7.9	7.1-8.8	3.9	3.4-4.4	3.7	3.2-4.2
Sibling	Maternal half-sibling	3.6	2.3-5.5	4.5	2.7-7.4	1.4	0.7-2.6	1.2	0.6-2.4
Sibling	Paternal half-sibling	2.7	1.9-3.8	2.4	1.4-4.1	1.6	1.0-2.7	2.2	1.3-3.8
Adoptive relationships									
Biological parent	Adopted away offspring*	13.7	6.1-30.8	4.3	2.0-9.5	4.5	1.8-10.9	6.0	2.3-15.2
Sibling	Adopted away biological sibling	7.6	0.7-87.8	3.9	0.2-63.3	5.0	0.3-79.9
Adoptive parent	Adoptee	1.3	0.5-3.6	1.5	0.7-3.5
Sibling	Non-biological sibling	1.3	0.1-15.1	2.0	0.1-37.8

RR=relative risk. *Adopted children whose biological parents have disease.

Table 2: Recurrence risks for schizophrenia and bipolar disorders

Μελέτες υιοθεσίας

- Ο κίνδυνος νόσησης εξαρτάται πολύ περισσότερο από τους βιολογικούς γονείς παρά από τους θετούς γονείς

Μελέτες διδύμων

Ποσοστά συμφωνίας:

- Μονοζυγωτικών: για ΔΔ 60% (40-70%), $\lambda_{MZ}=60$
για ΜΚΔ 50%
- Διζυγωτικών: για ΔΔ 12% (5-25%)
για ΜΚΔ 30% (10-40%)

Heritability

Heritability is a statistic that estimates the extent to which individual differences for a trait in a particular population at a particular time can be accounted for by genetic differences among individuals

Διαταραχές	Σχετικός κίνδυνος	Κληρονομησιμότητα
Αυτισμός	50-100	0,9
Σχιζοφρένεια	9(8-10)	0,81
Διπολική	8(7-10)	0,75
ΔΕΠΥ	2-4	0,75
Αλκοολισμός	4	0,57
Ψυχογενής ανορεξία	40	0,56
Διαταραχή πανικού	3-8	0,5-0,6
Ουσιοεξάρτηση	4-8	0,3-0,5
Μείζων κατάθλιψη	2-3	0,37
Αγχώδεις (σύνολο)	4-6	0,3-0,4

Linkage studies (μελέτες σύνδεσης) στη ΔΔ

- 1q, 2p, 4p, 4q, 6q, 8q, 11p, 12q, 13q, 16p, 16 q, 18p, 18q, 21q, 22q, Xq
- Αντικρουόμενα μη επαληθευθέντα ευρήματα
- Μετα-αναλύσεις: συχνά όχι GW sig. signals (Segurado et al 2003).
- Μετα-ανάλυση 11 GW scans (Badner & Gershon 2002): 13q, 22 q (g-w sig.)
- Μεγαλύτερη μετα-ανάλυση (McQueen et al 2005): 11 GW scans (5179 άτομα, 1067 οικογένειες) → 6q21–q25 (BD-I), 8q24 (BD-I+II)(g-w sig.)

Μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων στην κατάθλιψη

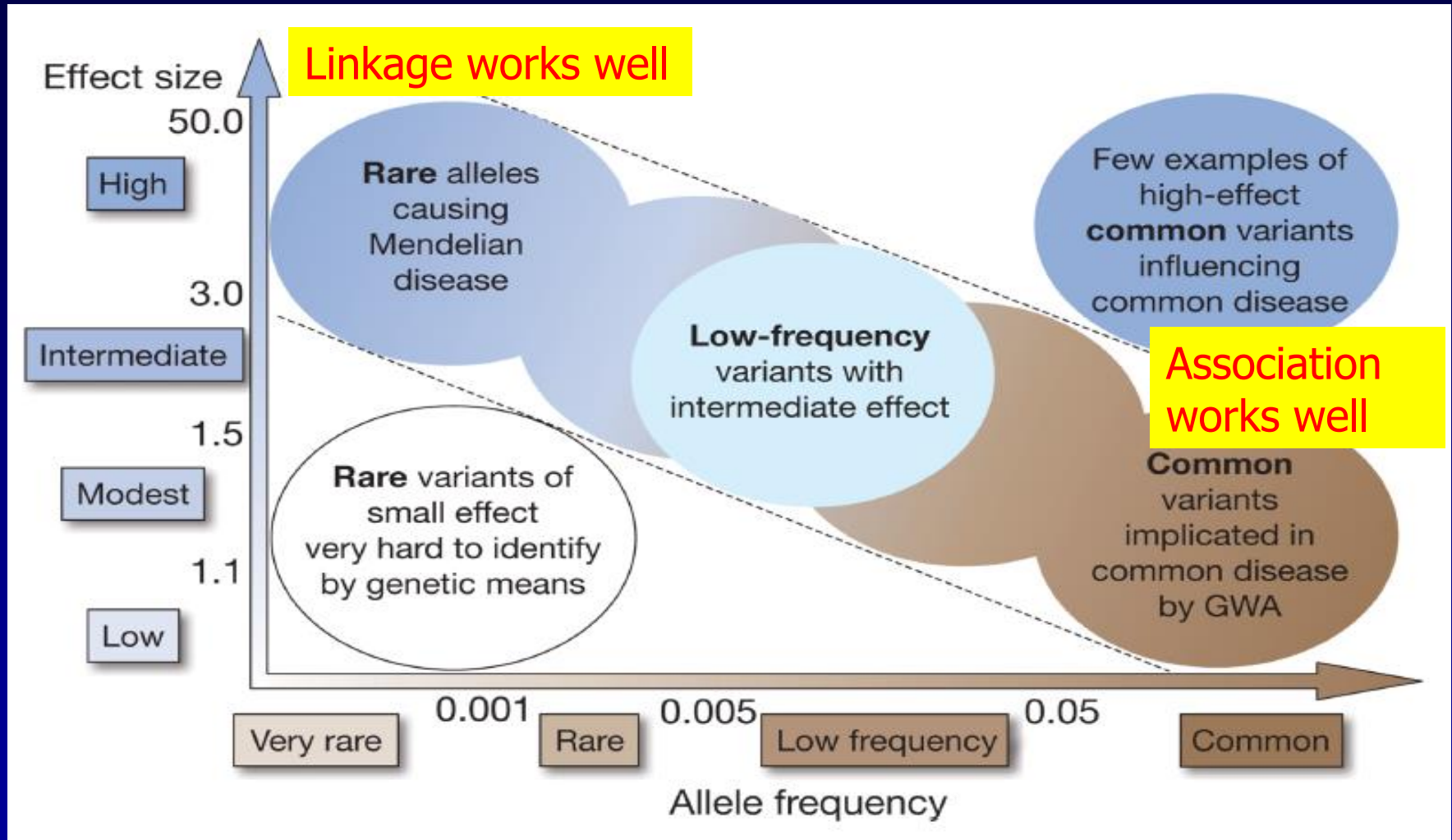
Gene	Chr	Gene	Chr
TH	11p15.5	NET	16q12.2
5HTT	11p15	GABRA1	5q34-35
DAT	5p15.3	GABRA3	Xq28
DRD1	5q35.1	GABRA5	15q11-13
DRD2	11q22.5	GABRB3	15q11-13
DRD3	3q13.3	PLA2	12q23-24.1
DRD4	11p15.5	MAOA	Xp11.23
DRD5	4p15.3		

Μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων στην ΔΔ

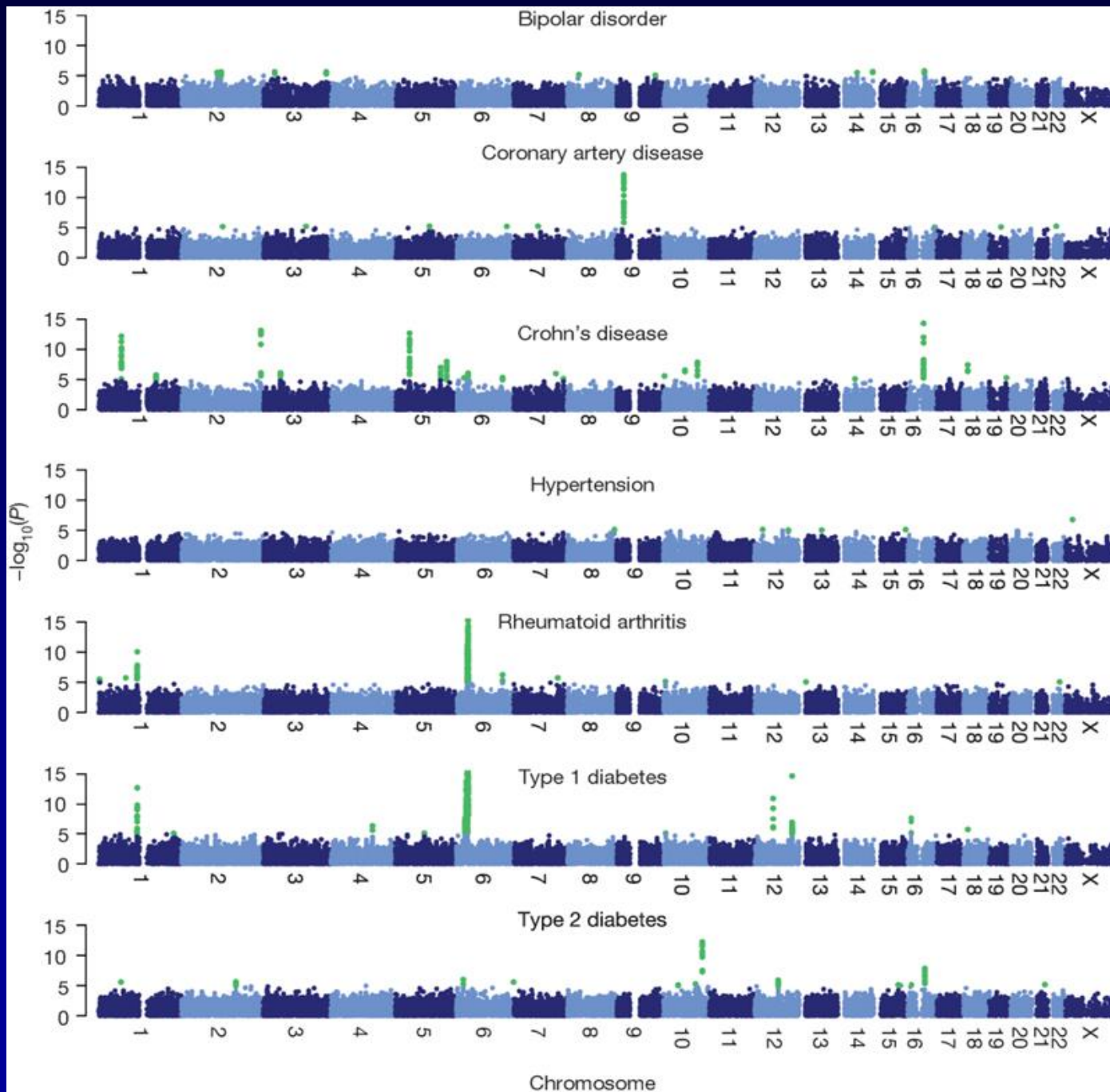
Εκατοντάδες μελέτες:

- **Νευροδιαβιβαστικά συστήματα (SLC6A4, TPH1,2, HTR1A, HTR2A, HTR2C, DRD1,4, DAT, DDC, TH, GABRA1,5, CHRNA7, DAOA(G72)/G30, GRIN2B, DTNBP1, MAOA, COMT)**
- **Signal transduction (IMPA2, PLCG1, TRPM2, RGS4, SYBL1)**
- **Cell maintenance and/or cell growth (GSK3b, BDNF, NRG1, DISC1, NCAM1, TNF)**
- **Transcription factors (TCF4)**
- **Circadian rhythms (PER3, ARNTL, CLOCK)**

Συχνότητα και μέγεθος επίδρασης γενετικών πολυμορφισμών



Πρώτη GWAS



WTCCC
(2007) *Nature*
447: 661-78

Κύρια επιβεβαιωθέντα ευρήματα από μοριακές γενετικές μελέτες (GWAS) στη ΔΔ

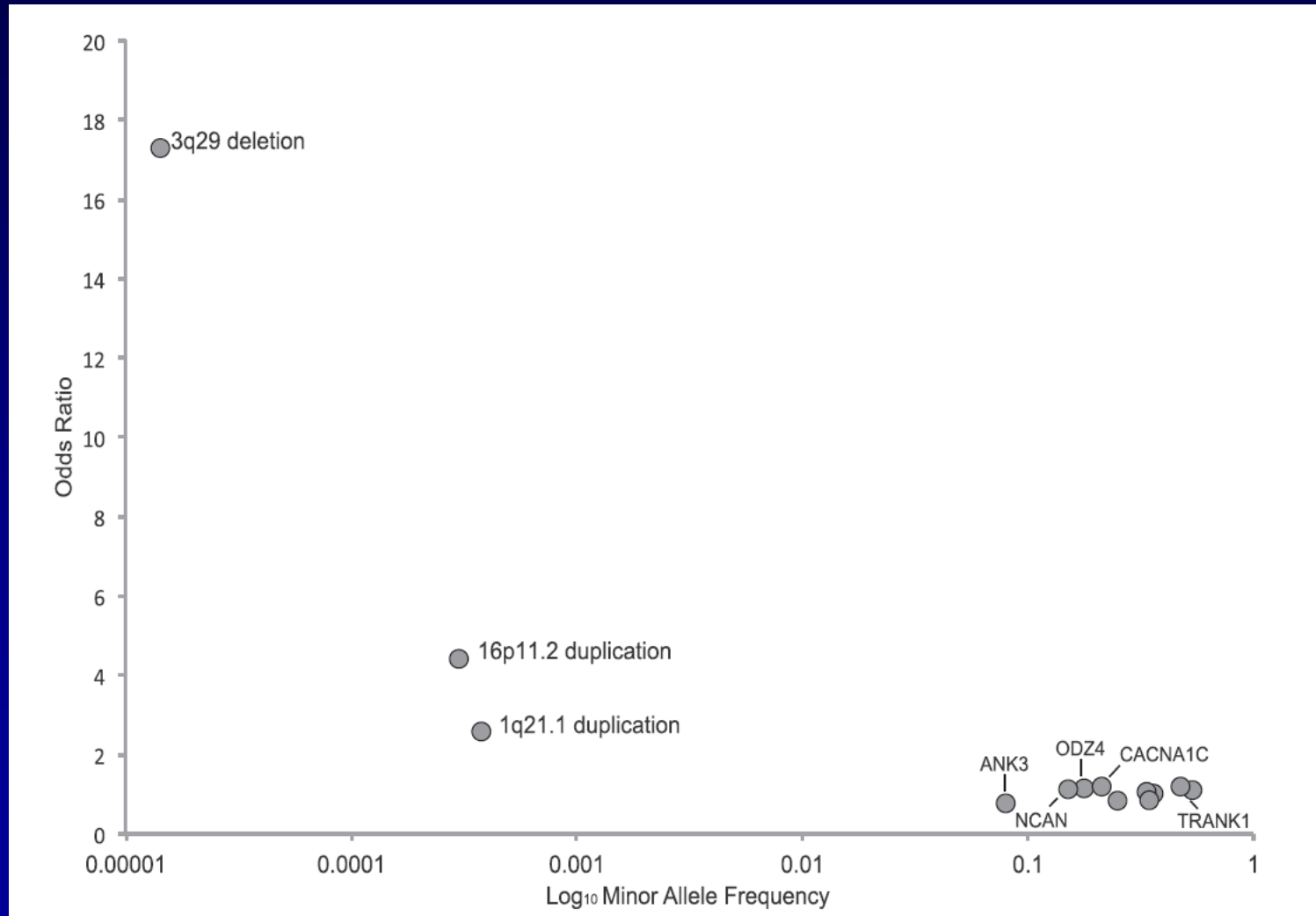
A. Κοινοί πολυμορφισμοί (SNPs)

- **CACNA1C** (alpha subunit of the L-type calcium channel)
- **ANK3** (*ankyrin 3*)
- **ODZ4** (*human homologue of the Drosophila pair-rule gene ten-m*)
- **NCAN** (*neurocan*)
- **TRANK1** (*tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing 1*)

B. Copy Number Variants (CNVs)

CNV Locus	Odds Ratio ^a
1q21.1 duplication	2.6
3q29 deletion	17.3
16p11.2 duplication	4.4

Η γενετική αρχιτεκτονική της ΔΔ (2016)



DATASET	WAVE	N Cases	N Controls	Neff_half	
bmau	PGC2	329	1810	556	
bmg2		181	478	262	
bmg3		489	880	628	
bmpo		410	689	514	
bmsp		253	291	270	
bonn		669	1246	870	
dub1		150	796	252	
edi1		275	272	273	
fat2		722	1027	847	
fran		451	1630	706	
gain		706	593	644	
gsk1		706	899	790	
hal2		410	479	441	
icuk		2456	4069	3063	
jst5		646	643	644	
may1		929	759	835	
mich		481	399	436	
pf1e		375	346	359	
rom3		233	198	214	
st2c		628	1219	828	
stp1		920	973	945	
swa2		885	2252	1270	
swei		1278	3669	1895	
top7		416	350	380	
top8		148	291	196	
ucl2		726	693	709	
uclo		427	488	455	
ume4		565	569	566	
usc2		1293	1156	1220	
wtcc		1644	1641	1642	
butr		236	236	236	
uktr		130	130	130	
jea2		PGC2 follow up	372	628	467
kfo4			247	288	265
tgco2	1032		499	672	
bdtrs	PsychChip	218	684	330	
dutch		831	953	887	
gawli		268	502	349	
germ1		219	992	358	
gpcw1		447	2092	736	
neuc1		215	750	334	
spsp3		153	2337	287	
swed1		2909	2844	2876	
ukwa1		2789	2372	2563	
usaw4		2956	2930	2942	
usaw5	1107	1316	1202		
iPSYCH	External	1758	5937	2712	
deCODE		1972	192602	3904	
Estonian Biobank		407	17209	795	
HUNT		905	41914	1771	
UK Biobank	1454	58113	2837		
bmrus	PGC3	522	460	489	
greek		186	87	118	
norgs		101	315	152	
noroe		313	4367	584	
graza		144	66	90	
bmrom		225	121	157	

PGC3 BIP Samples

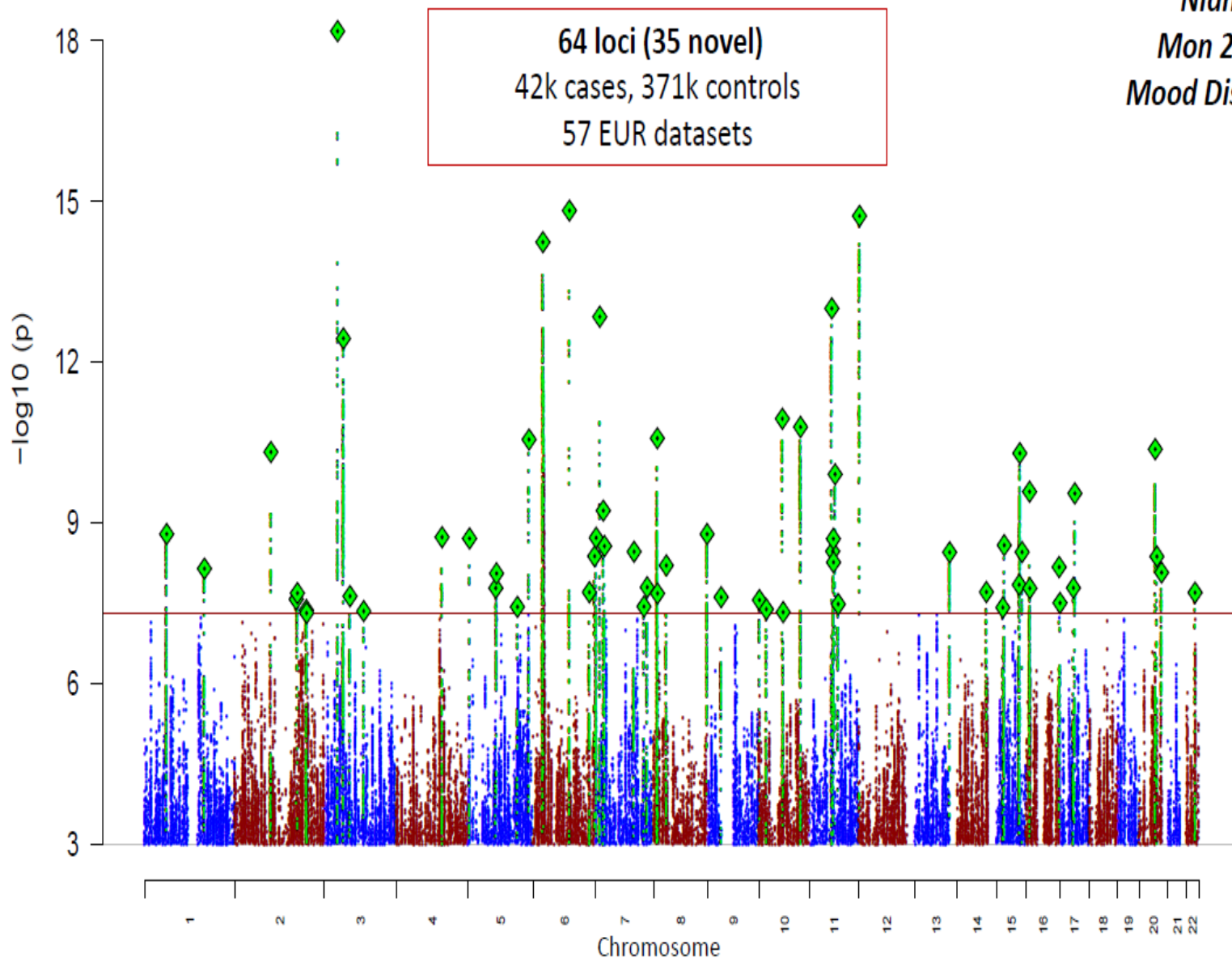
**TOTAL: 41,917 cases,
371,549 controls**

- 57 datasets, all European
- BIP-I, BIP-II, SAB
- 7.6 million SNPs

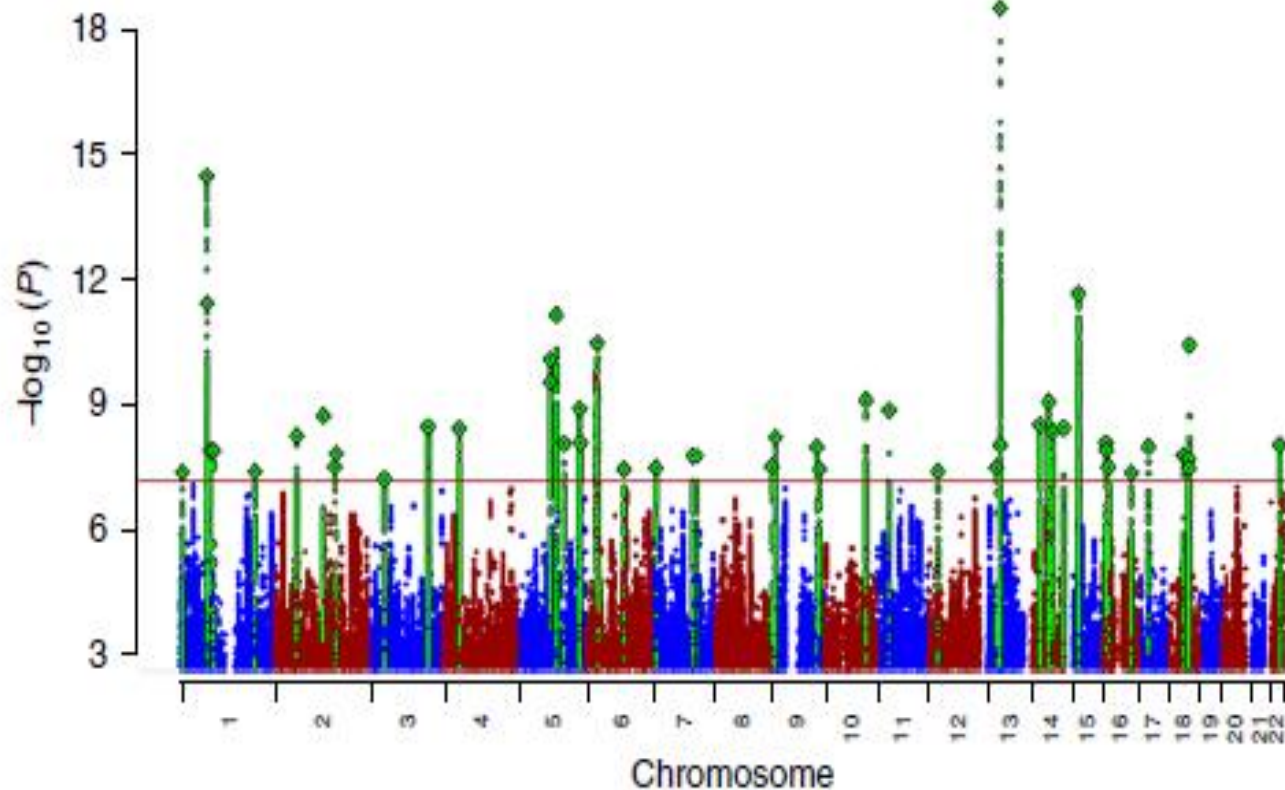
Για πρώτη φορά συμμετέχει η Ελλάδα με δείγματα από τη μονάδα Συναισθηματικών δ/χών της κλινικής μας

Mullins et al Nature Genetics 2020 PGC3-BIP

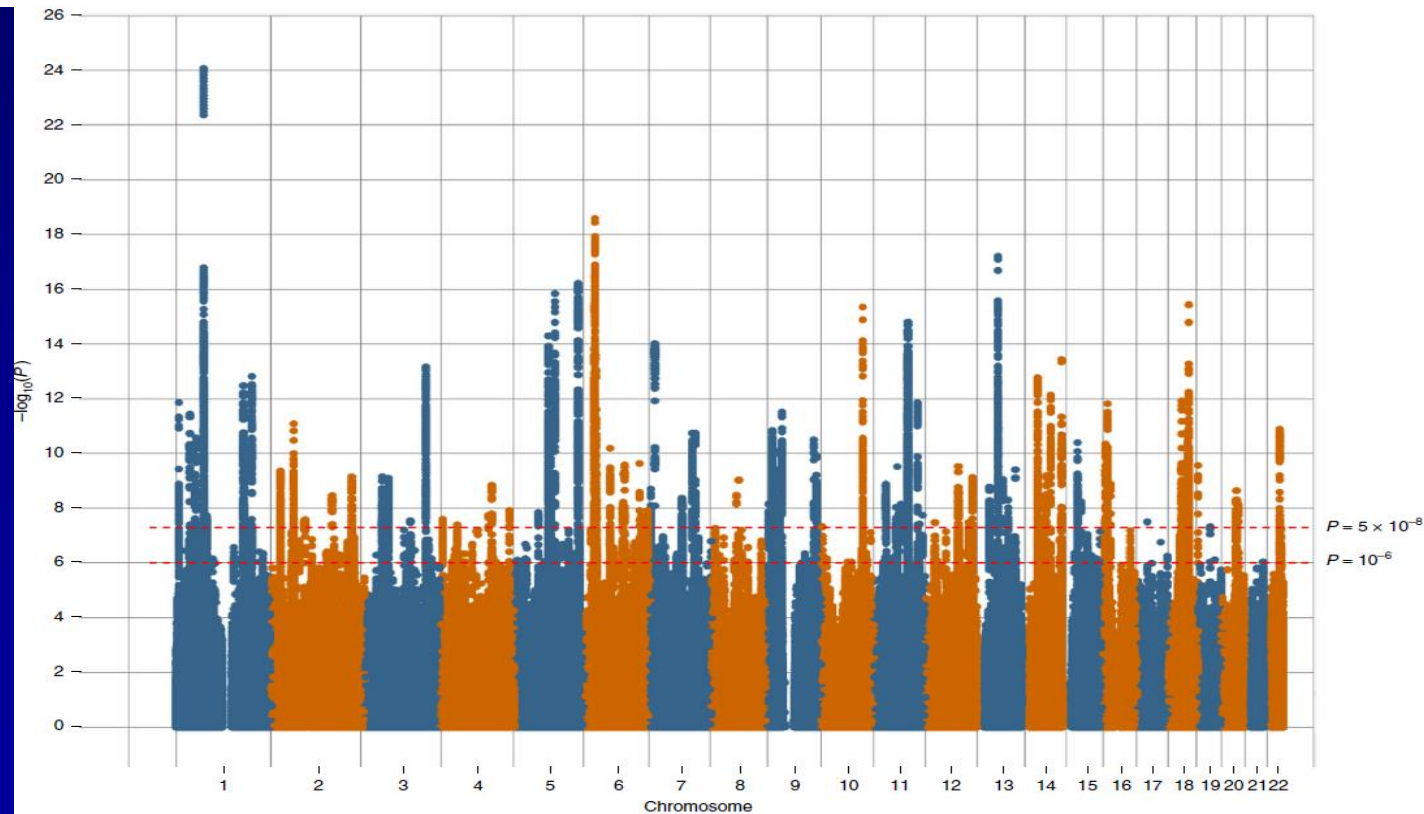
*Oral presentation
Niamh Mullins
Mon 2.15-2.30 PM
Mood Disorders session*



Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression



Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions



2. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

A. Ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής

B. Σωματικές νόσοι και φάρμακα/ουσίες

Γ. Τρόπος ζωής- Κοινωνικοί ρυθμοί

Δ. Χρήση ουσιών

Ε. Προσωπικότητα

A. Ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής

- Πρώιμα- όψιμα
- Οξεία – χρόνια
- Θετικά – αρνητικά
- Εξηρητημένα – ανεξάρτητα
- Διαπροσωπικά (αυτονομία)- επιτευγματικότητα

Α. Ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής

- Πρώιμα (παιδικής ηλικίας)
 - Απώλεια γονέα πριν την ηλικία των 12 ετών
 - Βαριά τραυματικές εμπειρίες κατά την παιδική ηλικία
- Ενήλικης ζωής
 - Πένθος
 - Χωρισμός
 - Οικονομικές δυσκολίες
 - Εργασιακές αλλαγές- εργασιακό στρες
 - Γάμος
 - Σωματικές ασθένειες
 - Μετακόμιση
 - Εξετάσεις

Παιδική κακοποίηση Early life stress -Childhood trauma

- **Σωματική κακοποίηση (Physical abuse)**
- **Σωματική παραμέληση (Physical neglect)**
- **Συναισθηματική κακοποίηση (Emotional abuse)**
- **Συναισθηματική παραμέληση (Emotional neglect)**
- **Σεξουαλική κακοποίηση (Sexual abuse)**

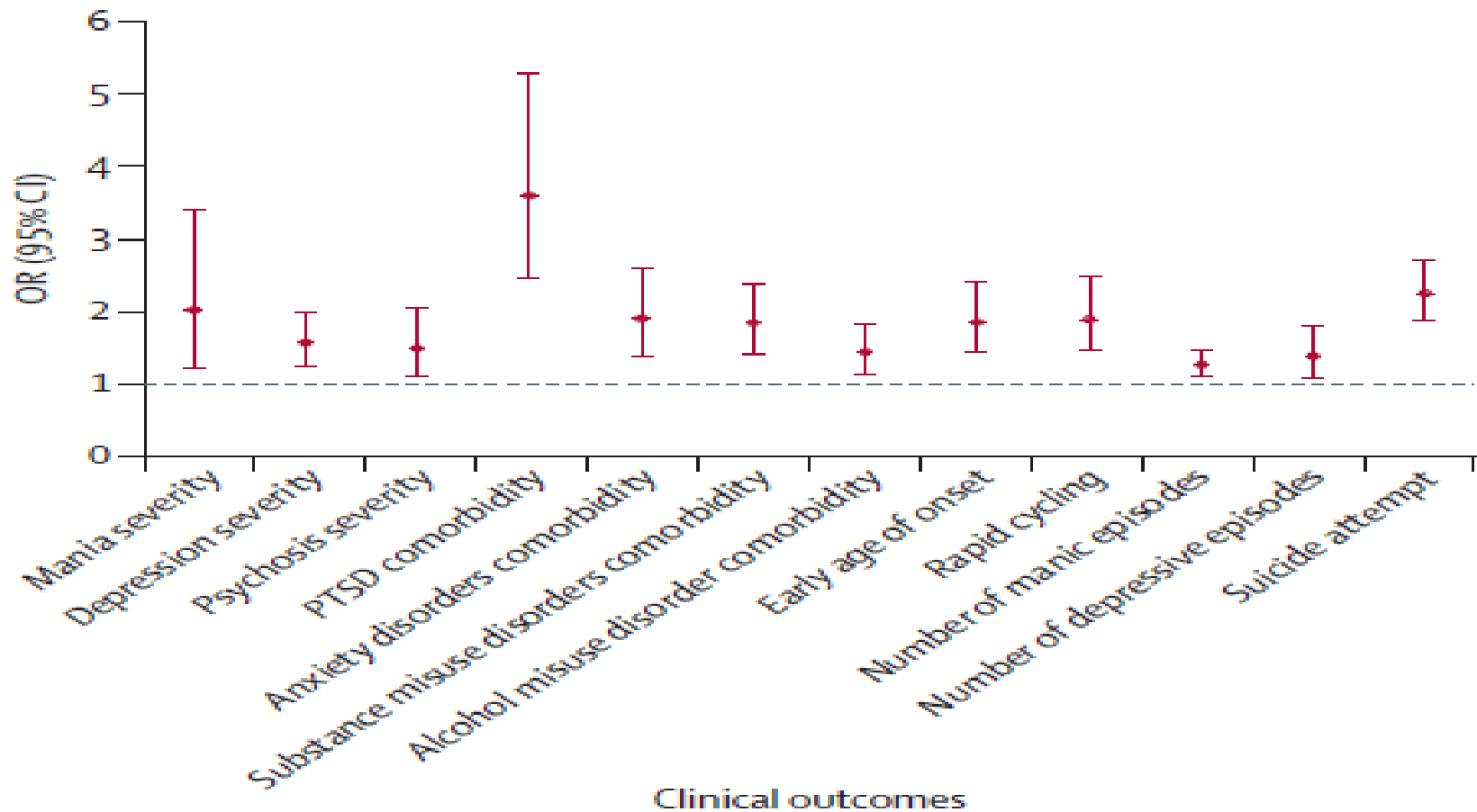
Παιδική κακοποίηση και ΔΔ

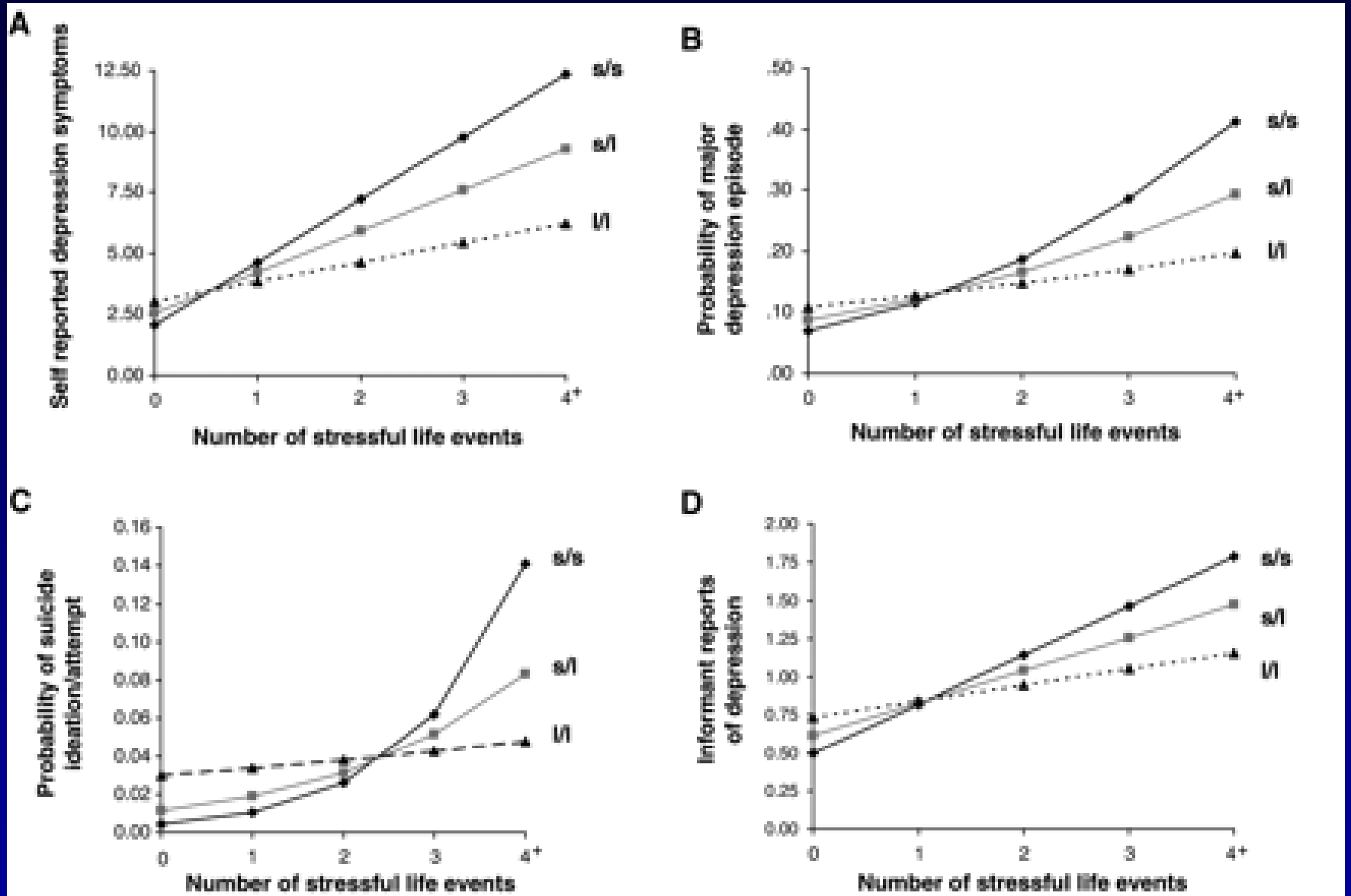
- Παράγοντας κινδύνου για όλες τις ΜΨΔ (και τη ΔΔ)
- Σχετίζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα
 - Πρωιμότερη έναρξη
 - Αυτοκτονικότητα
 - Κατάχρηση αλκοόλ/ουσιών
 - Βαρύτερα και περισσότερα επεισόδια
 - Ταχεία εναλλαγή φάσεων
 - Ψυχωτικά συμπτώματα
 - Συννοσηρότητα με αγχώδεις δ/χές, PTSD
- Σχετίζεται με χειρότερη έκβαση/πρόγνωση και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία
- Σχετίζεται με συγκεκριμένο ψυχολογικό προφίλ (συναισθηματική ευμεταβλητότητα, παρορμητικότητα, επιθετικότητα, μεθοριακά χαρακτηριστικά προσωπικότητας)
- Σχετίζεται με επιβαρυσμένο νευροψυχολογικό προφίλ

Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis

Lancet Psychiatry 2016;
3: 342-49

Jessica Agnew-Blais, Andrea Danese





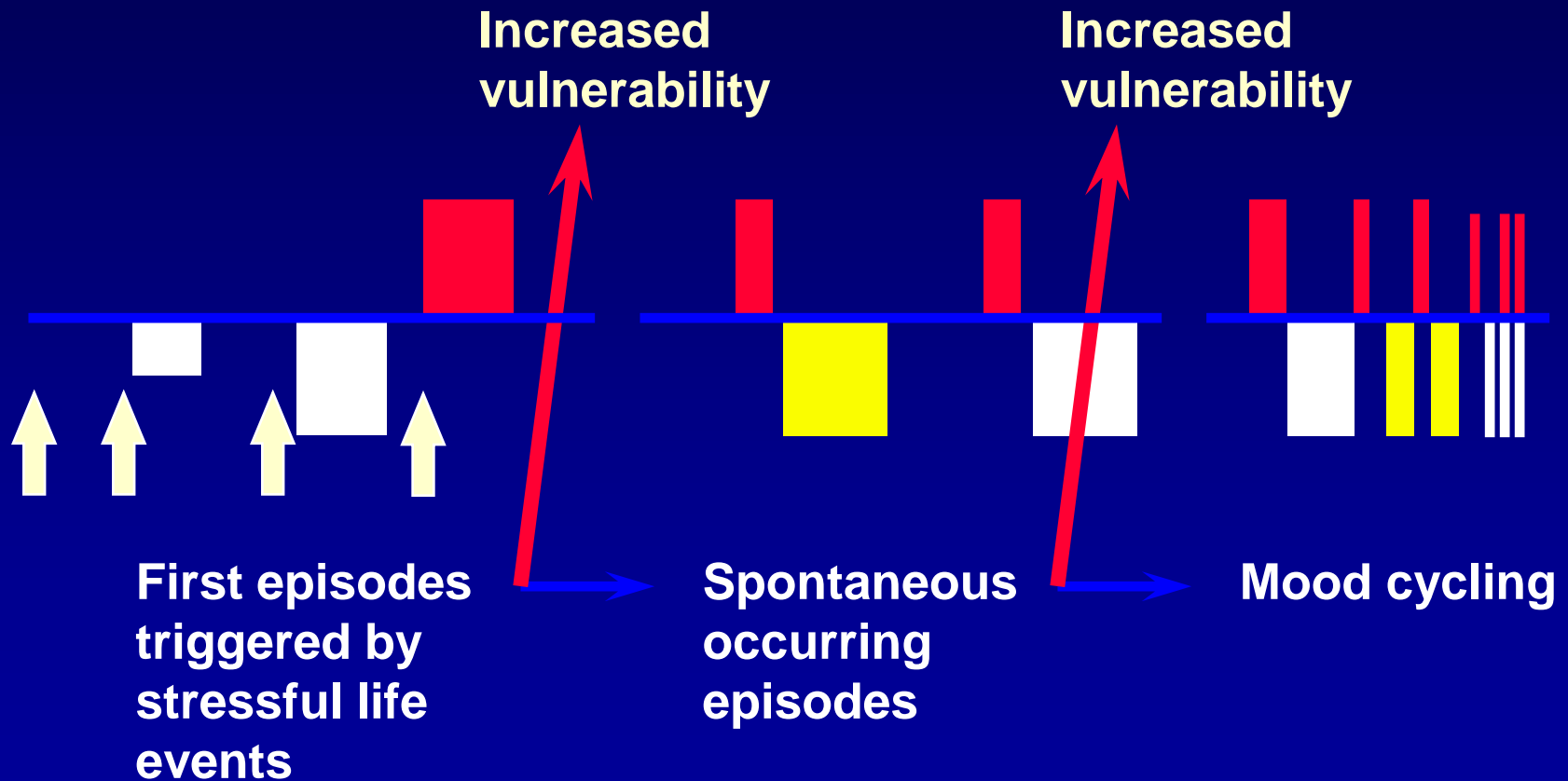
Κατάθλιψη ως αποτέλεσμα **αλληλεπίδρασης** γονότυπου του μεταφορέα της σεροτονίνης (serotonin transporter gene) και ψυχοκοινωνικών περιβαλλοντικών παραγόντων (στρεσογόνων γεγονότων ζωής).

S: βραχύ και L: μακρό αλληλόμορφο του γονιδίου.

Από: Kaspi et al., (2003) Science 301, 386–389

Φαινόμενο αναδάυλισης (Kindling)

(Permanent) structural changes in the brain



Β. Δ/χές διάθεσης ως αποτέλεσμα σωματικής νόσου ή φαρμάκων

- Καρδιαγγειακές + αναπνευστικές νόσοι
- Ενδοκρινικές νόσοι (θυρεοειδούς, επινεφριδίων)
- Αυτοάνοσες νόσοι (Σ.Ε.Λύκος, Ρευμ. Αρθρίτις, ...)
- Παθήσεις ΚΝΣ (N.Parkinson, N.Huntington, ΣΚΠ, άνοιες, όγκοι, τραύματα, λοιμώξεις, Επιληψία, ΑΕΕ, αιμορραγίες, αγγειίτιδες, ...)
- Λοιμώξεις (πνευμ, ηπατίτις, λοιμ. μονοπ., ουρολ.)
- Νεοπλάσματα (κεφ. παγκρέατος, ...)
- Μεταβολικές νόσοι (ηλεκτρολυτικές δ/χές, νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, υπο- ή υπεργλυκαιμία,)
- Έλλειψη Β12, φυλλικού
- Φάρμακα (αλκοόλ, ψυχοτρόπα, αντιϋπερτασικά, γλυκοκορτικοειδή, αναβολικά, κ.α)+ απόσυρση

Amphetamine withdrawal

Antihypertensives: methyldopa, clonidine,
guanethidine, reserpine, diuretics

Barbiturates

Benzodiazepines

β -Blockers

Cholinesterase inhibitors

Cimetidine

Cocaine withdrawal

Corticosteroids

Disulfiram

Gonadotropin-releasing hormone agonists

Levodopa

Mefloquine

Metoclopramide

Chemotherapeutic agents: vinblastine,
vincristine, procarbazine, L-asparaginase,
interferon alfa

Interleukin-2

Opiates

Progesterone-releasing implanted
contraceptives

Κατάθλιψη ως αποτέλεσμα σωματικής νόσου

- Η νόσος αποτελεί οργανικό αίτιο για κατάθλιψη (ΑΕΕ, ν. Parkinson, σκλήρυνση κατά πλάκας, υποθυρεοειδισμός, καρκίνος παγκρέατος, ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα)
 - Ψυχο-νευρο-ενδοκρino-ανοσολογικοί μηχανισμοί- δείκτες φλεγμονής
 - Αγγειακοί μηχανισμοί ('αγγειακή κατάθλιψη')
 - Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις
- Η νόσος αποτελεί ψυχοπιεστικό παράγοντα που προδιαθέτει σε κατάθλιψη (καρκίνος, AIDS, ΣΔ, χρόνια νοσήματα με πόνο ή αναπηρία)
- Η καταθλιπτική συμπτωματολογία οφείλεται σε παρενέργειες της φαρμακοθεραπείας
- Το υψηλό φορτίο σωματικών νόσων *επιβαρύνει* την πρόγνωση των συναισθηματικών δ/χών

Γ. Τρόπος ζωής- Κοινωνικοί ρυθμοί

- Η χρόνια στέρηση ύπνου
- Η αστάθεια στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης (π.χ. εργασία σε βάρδιες)

μπορεί να οδηγήσουν σε κατάθλιψη ή
μανία σε γενετικώς προδιατεθειμένα
άτομα

- Πυροδότηση επεισοδίου μανίας
μετά από ένα βράδυ χωρίς καθόλου
ή ελάχιστο ύπνο

Δ. Χρήση ουσιών

- Ουσίες: αλκοόλ, κάνναβη, κοκαΐνη, διεγερτικά, ψευδαισθησιογόνα, οπιοειδή, καφεΐνη, νικοτίνη
- Κατάχρηση ουσιών σε 50% των ασθενών με ΔΔ (6 φορές μεγαλύτερος του γενικού πληθυσμού)
- Συχνά η χρήση αποσκοπεί στην αυτοθεραπεία συμπτωμάτων της νόσου (κατάθλιψης, κόπωσης, ανίας) ή παρενεργειών της φ.α.
- Κίνδυνος χρήσης μεγαλύτερος στη ΔΔ-I και ιδίως στη φάση μανίας

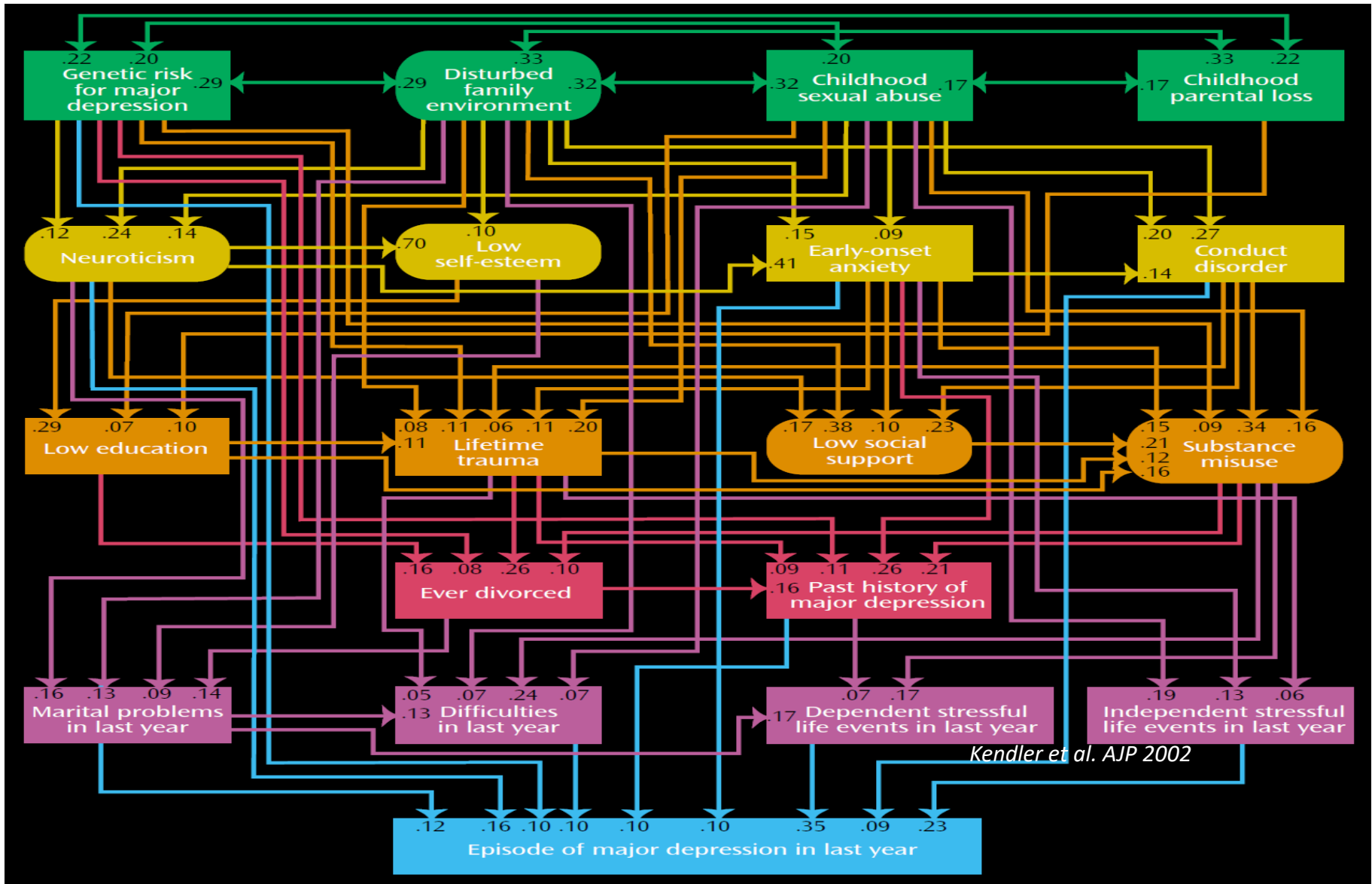
Κίνδυνοι από τη χρήση ουσιών

- Πυροδότηση επεισοδίων (ιδίως μανιακών και μικτών)- αποσταθεροποίηση, ταχεία εναλλαγή φάσεων
- Αλλοίωση της κλινικής εικόνας της νόσου και δυσχερέστερη διάγνωση
- Κίνδυνοι σωματικής υγείας
- Διαταραχές ύπνου, κρίσεις άγχους/ πανικού, ψυχωτικά συμπτώματα, διαταραχές συμπεριφοράς, επιθετικότητα, άρση αναστολών, νοητική έκπτωση

Ε. Ο ρόλος της προσωπικότητας

- Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος νόσησης σε κάποιους τύπους, χαρακτηριστικά (νευρωτισμό, παρορμητικότητα, ψυχαναγκαστικότητα) ή δ/χές προσωπικότητας (μεθοριακή, οιστριονική, ψυχαναγκαστική, αποφευκτική)
- Η προσωπικότητα αποτελεί εκλυτικό και προγνωστικό παράγοντα των συναισθηματικών δ/χών μέσω των παρακάτω μηχανισμών:
 - Διαχείριση στρες/ σχέσεων
 - Έκθεση σε στρεσογόνες συνθήκες
 - Έκθεση σε παράγοντες κινδύνου σωματικής υγείας
 - Χρήση ουσιών
 - Συμμόρφωση στη φ.α.

Αιτιολογία της ΜΚΔ



2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Α. Νευρομεταβιβαστικά συστήματα

Β. Νευροενδοκρινική ρύθμιση

Γ. Νευροανοσολογική ρύθμιση,
νευροτροφίνες, οξειδωτικό στρες

Δ. Υπνοπολυγράφημα- κιρκάδιοι ρυθμοί

Ε. Νευροψυχολογικό προφίλ

ΣΤ. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα

A. Νευρομεταβιβαστικά συστήματα

ντοπαμίνη, σεροτονίνη (5-HT), νοραδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και γλουταμινικό, βαζοπρεσίνη, Ca

- μειωμένη συγκέντρωση μονοαμινών στο πλάσμα, στο ΕΝΥ, αιμοπετάλια, εγκέφαλο σε καταθλιπτικούς
- μειωμένη συγκέντρωση μεταβολιτών μονοαμινών (5-HIAA, MHPG, HVA) στα ούρα καταθλιπτικών
- χολινεργική υπερδραστηριότητα σε καταθλιπτικούς- αντιμανιακή δράση χολινεργικών

Ερμηνεία μηχανισμού δράσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

1. Υπόθεση μονοαμινικής ανεπάρκειας

- Η ρεζερπίνη προκαλεί κατάθλιψη
- Τα ΑΚ αυξάνουν τη συγκέντρωση στη σύναψη των μονοαμινών που όμως δεν συμπίπτει χρονικά με το αντικ/κό αποτέλεσμα

2. Υπόθεση ρύθμισης των υποδοχέων

- Η προς τα πάνω ή προς τα κάτω ρύθμιση των μετασυναπτικών υποδοχέων των μονοαμινών είναι πιο κοντά χρονικά στο αποτέλεσμα

3. Υπόθεση της νευροπλαστικότητας

- Η προς τα κάτω ρύθμιση των β -αδρ και 5HT₂ υποδοχέων σχετίζεται με διέγερση αντιγραφής/μεταγραφής του DNA και νευρογένεση που συμπίπτει χρονικά με το αντικ/κό αποτέλεσμα

B. Νευροενδοκρινική ρύθμιση

- Άξονας ΥΥΕ (HPA): υπερλειτουργεί στη μελαγχολική κατάθλιψη (θετικό DST, δηλ. απουσία καταστολής, αν και μη ειδικό) αλλά υπολειτουργεί στην άτυπη
 - Σ. Cushing: κατάθλιψη
 - Εξωγενής χορήγηση κορτιζόλης: ευφορία οξέως, κατάθλιψη χρονίως
- Άξονας ΥΥΘ (HPT): αμβλεία απάντηση TSH στη δοκιμασία TRH σε 25% καταθλ. αλλά αυξημένη απάντηση σε 5-15% καταθλ. (υποδηλώνοντας υποκλινικό υποθυρεοειδισμό συχνά με αντισώματα)
 - Υποθυρ.: κατάθλιψη/ υπερθυρ.: μανία
 - Χορήγηση T3 θεραπευτικά

Γ. Νευροανοσολογική ρύθμιση, νευροτροφίνες, οξειδωτικό στρες

- Μείωση δραστηριότητας natural killer cells → ευαλωτότητα σε λοιμώξεις στην κατάθλιψη
- Τροποποίηση της δράσης των κυτοκινών (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α) και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP) → επιδρούν δυσμενώς στη νευροπλαστικότητα
- Μειωμένα επίπεδα BDNF στα ΜΚΕ και μανιακά επεισόδια αλλά όχι στη νορμοθυμία.
- Αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες (TBARS, δείκτη υπεροξειδίωσης λιπιδίων, και NO) σε όλες τις φάσεις της ΔΔ

Δ. Υπνοπολυγράφημα

- **Κατάθλιψη:**
 - Βράχυνση λανθάνοντος χρόνου επέλευσης της πρώτης φάσης του ύπνου REM (shortened REM latency) (50-60% ασθ.)
 - Αύξηση του ύπνου REM
 - Αυξημένη ευαισθησία (βράχυνση REML) μετά από χορήγηση χολινεργικών
 - Μείωση συνολικής διάρκειας ύπνου
 - Μείωση λανθάνοντος χρόνου επέλευσης ύπνου
 - Συχνές αφυπνίσεις, κατακερματισμός ύπνου
 - Μείωση ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS)

Δ. Κιρκάδιοι ρυθμοί

- Πυροδότηση συναισθηματικής δ/χής από χρόνια στέρηση ύπνου ή αστάθεια στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης (π.χ. εργασία σε βάρδιες) σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα
- Συσχέτιση χρονοτύπου (morningness – eveningness) με κίνδυνο εμφάνισης συν.δ/χής

Ε. Νευροψυχολογικό προφίλ

- ΜΚΔ: Ελλείμματα ακόμη και στη νορμοθυμία σε:
 - Διατήρηση προσοχής
 - Λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη
 - Επιτελικές λειτουργίες
 - Ψυχοκινητική επιβράδυνση
- ΔΔ: Ελλείμματα ακόμη και στη νορμοθυμία σε:
 - Διατήρηση προσοχής
 - Λεκτική μνήμη
 - Επιτελικές λειτουργίες και ανασταλτικό έλεγχο
 - Κοινωνική νόηση

ΣΤ. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα

α. κατάθλιψη

Δομική απεικόνιση:

Μείωση όγκου ιπποκάμπου, προμετωπιαίου φλοιού, κογχομετωπιαίου φλοιού (OFC), πρόσθιας μοίρας έλικας προσαγωγίου (ACC), υπογονάτιας μοίρας έλικας προσαγωγίου (SGC), βασικών γαγγλίων, θαλάμου

Αύξηση όγκου πλαγίων κοιλιών, υπόφυσης

Περικοιλιακές white matter hyperintensities

Λειτουργική απεικόνιση:

Μείωση δραστηριότητας προμετωπιαίου φλοιού, πρόσθιας μοίρας έλικας προσαγωγίου (ACC), βασικών γαγγλίων, κροταφικού λοβού

Αύξηση δραστηριότητας αμυγδαλής, κογχομετωπιαίου φλοιού

Μεταβολές απάντησης σε δοκιμασίες διέγερσης (activation), νευροψυχολογικές και συναισθηματικές

Anterior cingulate cortex
↓ volume

A Prefrontal cortex
↓ volume

B Subgenual cingulate
↓ activity
↓ volume

Orbitofrontal cortex
↑ activity
↓ volume

B Ventral striatum
↓ activity
↓ volume

Hypothalamus

Pituitary
↑ volume

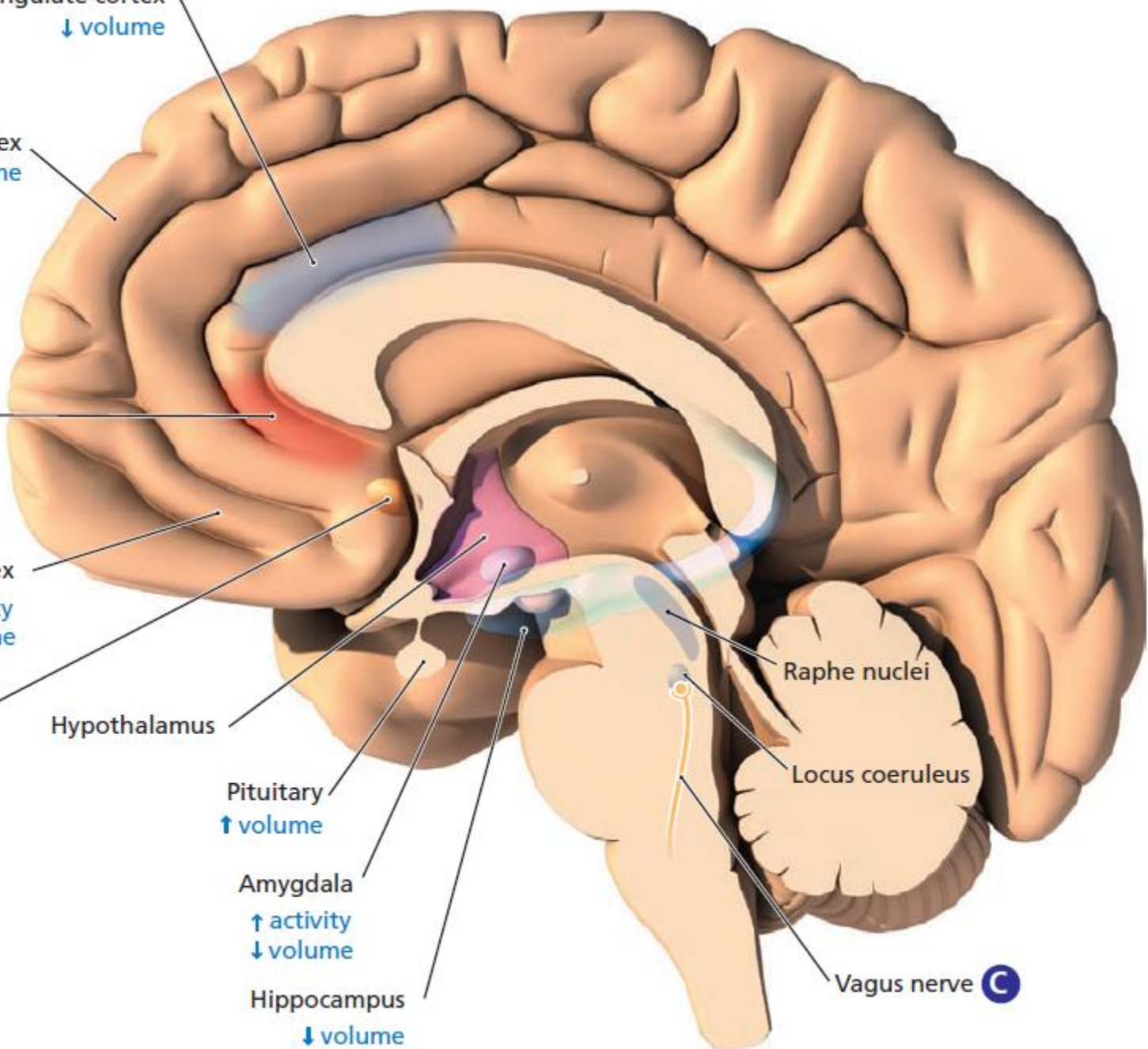
Amygdala
↑ activity
↓ volume

Hippocampus
↓ volume

Raphe nuclei

Locus coeruleus

Vagus nerve **C**



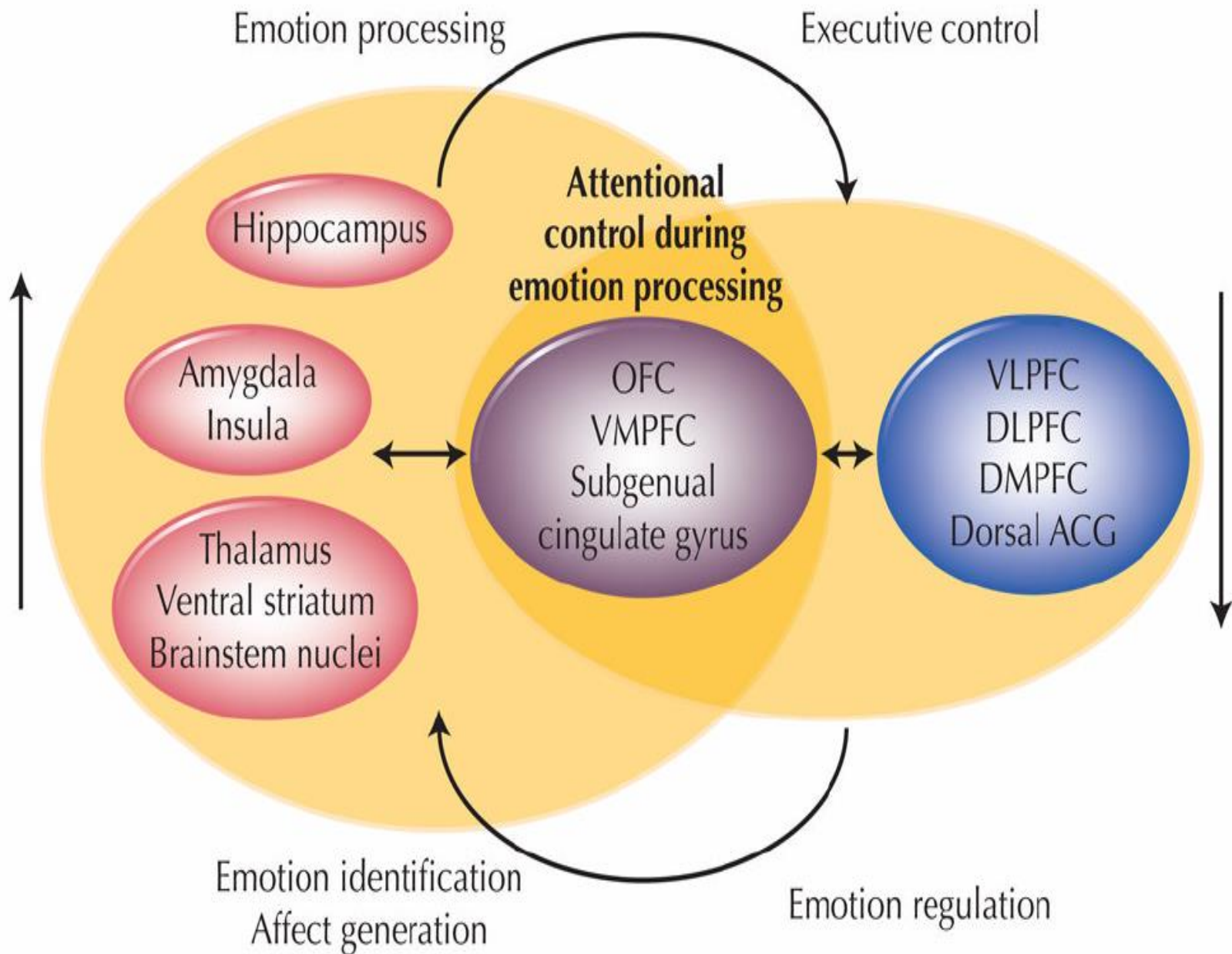
ΣΤ. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα β. διπολική διαταραχή

Δομική απεικόνιση:

- Αύξηση όγκου πλαγίων κοιλιών
- Αυξημένα ποσοστά white matter hyperintensities
- Μείωση όγκου αμυγδαλής (ιδίως σε παιδιατρική ΔΔ), ιπποκάμπου, προμετωπιαίου φλοιού (VLPFC), κοιλιακού ραβδωτού (επικλινούς πυρήνα)
- Αύξηση όγκου PFC, αμυγδαλής, ιπποκάμπου με το Li

Λειτουργική απεικόνιση:

- Αμυγδαλή ↑, OFC, VLPFC ↓ κατά την επεξεργασία και ρύθμιση συναισθημάτων
- Αμυγδαλή ↑, OFC, ACC ↑ κατά την επεξεργασία θετικών και ουδέτερων συναισθημάτων
- Επικλινής πυρήνας (αρ) ↑, OFC, VLPFC (αρ) ↑ κατά την επεξεργασία ερεθισμάτων ανταμοιβής



4. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ

1. Ψυχαναλυτική θεώρηση:
 - Αμφιθυμικά συναισθήματα προς απωλεσθέν αντικείμενο αγάπης
 - Μανία άμυνα στην κατάθλιψη
2. Γνωσιακή θεώρηση (γνωσιακή τριάδα κατάθλιψης):
 - Εαυτός: ανάξιος
 - Περιβάλλον: εχθρικό
 - Μέλλον: χωρίς ελπίδα
3. Συμπεριφορική θεώρηση: Μαθημένη αβοηθητότητα.
4. Άλλες ψυχολογικές θεωρίες