



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου

Κοινό Διαπανεπιστημιακό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου και του Ιονίου Πανεπιστημίου

Βιοπληροφορική και Νευροπληροφορική

Διπλωματική Εργασία

**Νευροαπεικονιστικοί και ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης:
συγκριτική μελέτη της Γνωσιακής Συμπεριφορικής Ψυχοθεραπείας, της
Φαρμακοθεραπείας και του φαινομένου placebo στην καταθλιπτική διαταραχή**

ΙΩΑΝΝΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΛΟΥΚΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΑΔΑΜ ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



**Νευροαπεικονιστικοί και ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες θεραπευτικής
ανταπόκρισης: συγκριτική μελέτη της Γνωσιακής Συμπεριφορικής
Ψυχοθεραπείας, της Φαρμακοθεραπείας και του φαινομένου placebo
στην καταθλιπτική διαταραχή**

ΙΩΑΝΝΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΛΟΥΚΑ

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Αδάμ Αδαμόπουλος

Καθηγητής

Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

Μέλος ΣΕΠ ΕΑΠ

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Αλκίνοος Αθανασίου

Επίκουρος Καθηγητής

Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

Μέλος ΣΕΠ ΕΑΠ

Ιωάννα Δέσποινα Λουκά - Νευροαπεικονιστικοί και ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης: συγκριτική μελέτη της Γνωσιακής Συμπεριφορικής Ψυχοθεραπείας, της Φαρμακοθεραπείας και του φαινομένου placebo στην καταθλιπτική διαταραχή

«Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αφιερωμένη στους ανθρώπους που μου έμαθαν να επιμένω, να προσπαθώ και να μην εγκαταλείπω ποτέ — την οικογένειά μου»

Περίληψη

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ) αποτελεί μία από τις συχνότερες και πλέον επιβαρυντικές ψυχικές διαταραχές παγκοσμίως, με σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής και τη δημόσια υγεία. Παρά τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, η θεραπευτική ανταπόκριση παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη εντοπισμού αξιόπιστων βιοδεικτών που θα μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να υποστηρίξουν την εξατομίκευση της κλινικής αντιμετώπισης.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση των νευροαπεικονιστικών και εμβιοηλεκτρομαγνητικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, καθώς και η συγκριτική αξιολόγηση των νευροβιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με τη Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy – CBT), τη φαρμακοθεραπεία και το φαινόμενο placebo. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας, εστιάζοντας σε μελέτες που αξιοποίησαν τεχνικές λειτουργικής και δομικής νευροαπεικόνισης, όπως η λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET), καθώς και εμβιοηλεκτρομαγνητικές μεθόδους, όπως το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG).

Τα ευρήματα της ανασκόπησης καταδεικνύουν ότι η θεραπευτική ανταπόκριση συνδέεται με μεταβολές στη λειτουργία και στη συνδεσιμότητα εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στη ρύθμιση του συναισθήματος, στον γνωσιακό έλεγχο και στην επεξεργασία της ανταμοιβής. Ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός, ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή, η πρόσθια νήσος και ο υπόκαμπος αναδεικνύονται ως οι σημαντικότεροι νευροβιοδείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης. Παράλληλα, δείκτες του EEG, όπως η μετωπιαία ασυμμετρία του άλφα ρυθμού και η ποσοτική ανάλυση της εγκεφαλικής δραστηριότητας, παρουσιάζουν σημαντικές προοπτικές ως συμπληρωματικά εργαλεία πρόβλεψης της θεραπευτικής έκβασης.

Η συγκριτική αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων έδειξε ότι η CBT και η φαρμακοθεραπεία επιδρούν μέσω διαφορετικών αλλά αλληλοσυμπληρούμενων νευροβιολογικών μηχανισμών, οδηγώντας τελικά σε αποκατάσταση της λειτουργικής ισορροπίας μεταξύ προμετωπιαίων και λιμβικών εγκεφαλικών δικτύων. Παράλληλα, το φαινόμενο placebo συνοδεύεται από μετρήσιμες νευροβιολογικές μεταβολές, γεγονός που αναδεικνύει τη συμβολή των προσδοκιών και της θεραπευτικής σχέσης στη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Συμπερασματικά, η αξιοποίηση νευροαπεικονιστικών και εμβιοηλεκτρομαγνητικών βιοδεικτών αναμένεται να συμβάλει ουσιαστικά στην ανάπτυξη της εξατομικευμένης ψυχιατρικής, επιτρέποντας την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής παρέμβασης για κάθε ασθενή. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω πολυκεντρικές και διαχρονικές μελέτες για την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας και της κλινικής εφαρμογής των συγκεκριμένων δεικτών.

Λέξεις – Κλειδιά

Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή, νευροαπεικόνιση, EEG, θεραπευτική ανταπόκριση, γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία, φαρμακοθεραπεία, placebo, βιοδείκτες, εξατομικευμένη ψυχιατρική.

**Neuroimaging and electrophysiological biomarkers of therapeutic
response: A comparative study of Cognitive Behavioural Therapy,
Pharmacotherapy, and the placebo effect in major depressive disorder**

IOANNA DESPOINA LOUKA

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most prevalent and disabling mental disorders worldwide, substantially affecting individuals' functioning, quality of life, and public health. Despite the availability of effective therapeutic interventions, treatment response varies considerably among patients, highlighting the need for reliable biomarkers capable of predicting therapeutic outcomes and supporting personalized clinical decision-making.

The aim of the present literature review was to investigate neuroimaging and electrophysiological biomarkers associated with treatment response in Major Depressive Disorder and to compare the neurobiological mechanisms underlying Cognitive Behavioral Therapy (CBT), pharmacotherapy, and the placebo effect. A comprehensive review of the contemporary scientific literature was conducted, focusing on studies employing functional and structural neuroimaging techniques, including functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and Positron Emission Tomography (PET), as well as electrophysiological methods such as Electroencephalography (EEG).

The reviewed evidence indicates that treatment response is associated with functional and connectivity changes in brain regions involved in emotional regulation, cognitive control, and reward processing. The anterior cingulate cortex, prefrontal cortex, amygdala, anterior insula, and hippocampus emerged as the most consistently reported neurobiological predictors of therapeutic response. Furthermore, EEG-derived measures, including frontal

alpha asymmetry and quantitative EEG indices, appear to represent promising complementary biomarkers for predicting treatment outcomes.

The comparative analysis demonstrated that CBT and pharmacotherapy exert their therapeutic effects through distinct yet complementary neurobiological pathways. CBT primarily enhances top-down cognitive control mechanisms, whereas pharmacotherapy initially modulates limbic activity through bottom-up processes. Nevertheless, both interventions ultimately promote the restoration of functional connectivity between prefrontal and limbic brain networks. In addition, the placebo effect is accompanied by measurable neurobiological changes, emphasizing the contribution of expectancy, cognitive processes, and the therapeutic relationship to clinical improvement.

In conclusion, neuroimaging and electrophysiological biomarkers represent a promising approach for advancing precision psychiatry by facilitating the prediction of treatment response and supporting individualized therapeutic strategies for patients with Major Depressive Disorder. Nevertheless, further large-scale, multicenter, and longitudinal studies are required to establish the reliability, reproducibility, and clinical applicability of these biomarkers before their routine implementation in psychiatric practice.

Keywords

Major Depressive Disorder, neuroimaging, electroencephalography, treatment response, cognitive behavioral therapy, pharmacotherapy, placebo, biomarkers, precision psychiatry.

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vii
Περιεχόμενα	ix
Κατάλογος Πινάκων	xi
Κατάλογος Σχημάτων	xi
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια	xii
1. Εισαγωγή	1
2. Κεφάλαιο	3
2.1 Νευροβιολογία της κατάθλιψης	3
2.2 Νευροαπεικονιστικοί δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης	8
2.3 Εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες	13
2.4 Νευρωνικοί ανταπόκριση στο Placebo	17
2.5 Βιοδείκτες επιλογής θεραπείας	20
3. Κεφάλαιο 3	27
3.1 Σχεδιασμός της μελέτης	27
3.2 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας	28
3.3 Λέξεις κλειδιά και συνδυασμοί όρων	29
3.4 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	30
3.5 Διαδικασία επιλογής μελετών	33
3.6 Περιορισμοί της μεθοδολογίας	35
4. Κεφάλαιο 4	36
4.1 Συνολική ερμηνεία των ευρημάτων	36
4.2 Συγκριτική αξιολόγηση CBT-φαρμακοθεραπείας-placebo	37
4.3 Σημαντικότεροι βιοδείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης	40
4.4 Κλινική εφαρμογή των βιοδεικτών	42

4.5 Μεθοδολογικοί περιορισμοί της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.....	43
4.6 Μελλοντικές κατευθύνσεις της έρευνας	43
5. Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία.....	49

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1 Σχηματική απεικόνιση των τριών κεντρικών νευρωνικών δικτύων (DMN, CEN, SN) και των μεταβολών στη λειτουργική τους συνδεσιμότητα σε ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD).	8
Πίνακας 2.2 Δομή της μετωπιαίας ασυμμετρίας Alpha (FAA) και κατανομή των κυριότερων ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών (EEG/MEG) στην κατάθλιψη.	18
Πίνακας 2.3 Σύνοψη μελετών νευροβιοδεικτών και κλινικής τους αιτιολόγησης στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD).	24
Πίνακα 3.1 Σχηματική αποτύπωση των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού της μελέτης με βάση το πρωτόκολλο PICOs.	33
Πίνακα 3.2 Διάγραμμα ροής PRISMA για τη διαδικασία επιλογής, ελέγχου και τελικής συμπερίληψης των μελετών στην παρούσα εργασία.	35
Πίνακα 4.1 Σχηματική σύνοψη των νευροαπεικονιστικών και ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών που λειτουργούν ως δείκτες επιτυχούς ανταπόκρισης ανά θεραπευτική κατηγορία.	40

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ACC	Anterior Cingulate Cortex (Πρόσθιος Προσαγωγίος Φλοιός)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CBT	Cognitive Behavioral Therapy (Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία)
CEN	Central Executive Network
DMN	Default Mode Network
EEG	Electroencephalography (Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα / ΗΕΓ)
FAA	Frontal Alpha Asymmetry
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging (Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία)
MDD	Major Depressive Disorder (Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή)
MEG	Magnetoencephalography (Μαγνητοεγκεφαλογράφημα / ΜΕΓ)
PET	Positron Emission Tomography (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων)
placebo	Εικονικό Φάρμακο
pT-TMS	pico-Tesla Transcranial Magnetic Stimulation
qEEG	Quantitative Electroencephalography
rACC	Rostral Anterior Cingulate Cortex
SN	Salience Network
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης)
TSB	Treatment Selection Biomarkers

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (Major Depressive Disorder, MDD) συνιστά μία από τις πιο διαδεδομένες και επιβαρυντικές ψυχικές διαταραχές σε παγκόσμιο επίπεδο, επηρεάζοντας εκατομμύρια άτομα και συμβάλλοντας σημαντικά στο παγκόσμιο φορτίο νόσου. Χαρακτηρίζεται από επίμονη θλίψη, απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης, γνωσιακές δυσλειτουργίες και σωματικά συμπτώματα, ενώ συχνά συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικότητας. Παρά τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως η φαρμακοθεραπεία και οι ψυχοθεραπείες με κυρίαρχη τη γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy, CBT) ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην αρχική θεραπεία. Η παρατηρούμενη αυτή ετερογένεια στην ανταπόκριση υπογραμμίζει την ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών της κατάθλιψης και για την ανάπτυξη αξιόπιστων εργαλείων πρόβλεψης της θεραπευτικής έκβασης (Kaiser et al., 2015; Dunlop & Mayberg, 2014; Fonseka et al., 2018).

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος στις νευροεπιστήμες έχει επιτρέψει τη συστηματική διερεύνηση των εγκεφαλικών μηχανισμών που υποστηρίζουν τόσο την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης όσο και τη θεραπευτική ανταπόκριση. Οι νευροαπεικονιστικές τεχνικές, όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), έχουν συμβάλει καθοριστικά στην ταυτοποίηση δυσλειτουργιών σε συγκεκριμένα εγκεφαλικά δίκτυα. Σύμφωνα με τους Dunlop και Mayberg (2014), η κατάθλιψη σχετίζεται με διαταραχές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού, των λιμβικών δομών και περιοχών όπως η πρόσθια νήσος και το πρόσθιο τμήμα του προσαγωγίου φλοιού, οι οποίες εμπλέκονται στη συναισθηματική ρύθμιση και τη γνωσιακή επεξεργασία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις φαίνεται να επηρεάζουν διαφορετικά νευρωνικά κυκλώματα. Η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία φαίνεται να ενισχύει τη δραστηριότητα σε ανώτερες γνωσιακές περιοχές, όπως ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, ενώ η φαρμακοθεραπεία επιδρά κυρίως σε υποφλοιώδεις και λιμβικές δομές, μειώνοντας την υπερδραστηριότητα που σχετίζεται με αρνητικά συναισθήματα (Dunlop & Mayberg, 2014). Η διάκριση αυτή έχει οδηγήσει στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης μέσω «top-down» και «bottom-up» διεργασιών.

Παράλληλα, οι ηλεκτροφυσιολογικές μέθοδοι, όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) προσφέρουν υψηλή χρονική ανάλυση και επιτρέπουν τη μελέτη της δυναμικής της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Οι Aguiar Neto και Rosa (2019) επισημαίνουν ότι δείκτες όπως η μετωπιαία ασυμμετρία του άλφα ρυθμού (Frontal Alpha Asymmetry - FAA) σχετίζονται τόσο με την παρουσία της κατάθλιψης όσο και με την πιθανή ανταπόκριση στη θεραπεία, καθιστώντας τους υποψήφιους βιοδείκτες. Επιπλέον, το φαινόμενο placebo αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στην κατανόηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Όπως έδειξαν οι Mayberg et al. (2002), η ανταπόκριση στο placebo συνοδεύεται από συγκεκριμένες νευρωνικές μεταβολές που επικαλύπτονται εν μέρει με εκείνες των ενεργών θεραπειών, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη κοινών νευρωνικών μηχανισμών που σχετίζονται με την προσδοκία και τη συναισθηματική ρύθμιση.

Η κατανόηση των κοινών και διακριτών νευρωνικών μηχανισμών μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, καθώς και η ταυτοποίηση αξιόπιστων βιοδεικτών πρόβλεψης, αποτελούν βασικές προκλήσεις της σύγχρονης έρευνας στην κατάθλιψη. Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει συστηματικά στα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

Ποιες είναι οι κοινές και ποιες οι διακριτές νευρωνικές μεταβολές που παρατηρούνται μέσω Λειτουργικής μαγνητικής τομογραφία (functional magnetic resonance imaging - fMRI), Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (positron emission tomography - PET) και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) / μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (ΜΕΓ) κατά την ανταπόκριση στη Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία (CBT) και τη Φαρμακοθεραπεία, και σε ποιο βαθμό το φαινόμενο Placebo μοιράζεται κοινά νευρωνικά μονοπάτια με τις ενεργές αυτές θεραπείες;

Μπορούν συγκεκριμένοι νευροαπεικονιστικοί δείκτες (όπως ο μεταβολισμός της πρόσθιας νήσου) και ηλεκτροφυσιολογικά πρότυπα (όπως η FAA) να λειτουργήσουν ως αξιόπιστοι Βιοδείκτες Επιλογής Θεραπείας (TSB) για την εξατομικευμένη πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη CBT έναντι της αντικαταθλιπτικής αγωγής;

Η διερεύνηση των παραπάνω ερωτημάτων εντάσσεται στο ευρύτερο πλαίσιο της εξατομικευμένης ψυχιατρικής, η οποία στοχεύει στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής επιλογής μέσω της αξιοποίησης αντικειμενικών νευροβιολογικών δεδομένων. Η ενσωμάτωση ευρημάτων από νευροαπεικονιστικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες προσφέρει μια πολυδιάστατη κατανόηση της κατάθλιψης και των μηχανισμών θεραπευτικής αλλαγής. Συνολικά, η παρούσα εργασία φιλοδοξεί να συμβάλει στη συστηματική αποτύπωση των νευρωνικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης και να αναδείξει τη δυναμική τους ως εργαλείων καθοδήγησης της κλινικής απόφασης, ενισχύοντας τη μετάβαση προς πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Νευροβιολογία της κατάθλιψης

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (Major Depressive Disorder, MDD) αποτελεί μία σύνθετη, ετερογενή και πολυπαραγοντική ψυχιατρική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικές μεταβολές στη συναισθηματική εμπειρία, τη γνωσιακή λειτουργία και τη συμπεριφορά. Η σύγχρονη προσέγγιση της νευροβιολογίας της κατάθλιψης έχει μετατοπιστεί από μοντέλα που εστίαζαν σε μεμονωμένους νευροδιαβιβαστές προς πιο ολοκληρωμένα μοντέλα που λαμβάνουν υπόψη τη δυσλειτουργία ευρείας κλίμακας εγκεφαλικών δικτύων, τη νευροενδοκρινική ρύθμιση και τη δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών νευρωνικών συστημάτων (Kaiser et al., 2015).

Στο πλαίσιο αυτό, η έννοια της λειτουργικής συνδεσιμότητας έχει αναδειχθεί ως κεντρικός μηχανισμός κατανόησης της κατάθλιψης. Η λειτουργική συνδεσιμότητα αναφέρεται στη χρονική συσχέτιση της δραστηριότητας μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών και αντικατοπτρίζει τον τρόπο με τον οποίο τα εγκεφαλικά δίκτυα συνεργάζονται για την υποστήριξη γνωσιακών και συναισθηματικών διεργασιών. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Kaiser et al. (2015), η MDD χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες διαταραχές στη συνδεσιμότητα μεταξύ βασικών εγκεφαλικών δικτύων, γεγονός που επηρεάζει τη συνολική λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου. Ένα από τα πιο συνεπή ευρήματα αφορά τη δυσλειτουργία του Default Mode Network (DMN), το οποίο εμπλέκεται σε διεργασίες αυτοαναφορικής σκέψης, όπως η ενδοσκόπηση και η αναστοχαστική επεξεργασία εμπειριών. Τα άτομα με κατάθλιψη εμφανίζουν αυξημένη συνδεσιμότητα εντός του DMN, γεγονός που συνδέεται με τη ρουμινατική σκέψη και την εμμονική ενασχόληση με αρνητικά γεγονότα του παρελθόντος (Kaiser et al., 2015). Η υπερδραστηριότητα αυτή φαίνεται να ενισχύει τη διατήρηση αρνητικών γνωσιακών σχημάτων και να περιορίζει την ικανότητα αποδέσμευσης από δυσλειτουργικά μοτίβα σκέψης. Παράλληλα, το Salience Network (SN) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανίχνευση και αξιολόγηση συναισθηματικά σημαντικών ερεθισμάτων. Το δίκτυο αυτό, το οποίο περιλαμβάνει την πρόσθια νήσο και το πρόσθιο προσαγωγίο, λειτουργεί ως διαμεσολαβητής μεταξύ του DMN και του Central Executive Network (CEN), διευκολύνοντας τη μετάβαση μεταξύ εσωτερικά και εξωτερικά κατευθυνόμενων διεργασιών. Οι Mulders et al. (2015) υποστηρίζουν ότι στη MDD παρατηρείται δυσλειτουργία του SN, η οποία οδηγεί σε διαταραγμένη αξιολόγηση των ερεθισμάτων και ενίσχυση της αρνητικής συναισθηματικής προκατάληψης. Το Central

Executive Network (CEN), το οποίο σχετίζεται με εκτελεστικές λειτουργίες όπως η προσοχή, η μνήμη εργασίας και ο γνωσιακός έλεγχος, εμφανίζει μειωμένη δραστηριότητα στην κατάθλιψη. Η δυσλειτουργία αυτή συνδέεται με ελλείμματα στη γνωσιακή ευελιξία και στην ικανότητα ρύθμισης των συναισθημάτων (Mulders et al., 2015). Η μειωμένη αποτελεσματικότητα του CEN περιορίζει την ικανότητα του ατόμου να τροποποιεί αρνητικές σκέψεις, συμβάλλοντας στη διατήρηση των συμπτωμάτων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ DMN, SN και CEN αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης. Στην MDD, παρατηρείται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των δικτύων αυτών, με αποτέλεσμα την υπέρσχυση των αυτοαναφορικών διεργασιών και την αποδυνάμωση του γνωσιακού ελέγχου. Όπως επισημαίνουν οι Kaiser et al. (2015), η μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και των λιμβικών δομών υποδηλώνει εξασθένηση των μηχανισμών «top-down» ρύθμισης. Σε επίπεδο νευροχημείας, η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί παραδοσιακά με διαταραχές στη λειτουργία βασικών νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη και η ντοπαμίνη. Η σεροτονίνη σχετίζεται με τη ρύθμιση της διάθεσης και του άγχους, ενώ η ντοπαμίνη εμπλέκεται στην επεξεργασία της ανταμοιβής και της ευχαρίστησης. Η μειωμένη δραστηριότητα των συστημάτων αυτών έχει συνδεθεί με βασικά συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως η ανηδονία και η μειωμένη κινητοποίηση. Ωστόσο, τα σύγχρονα μοντέλα υποστηρίζουν ότι οι νευροχημικές αυτές διαταραχές δεν λειτουργούν μεμονωμένα, αλλά εντάσσονται σε ευρύτερα δίκτυα εγκεφαλικής λειτουργίας. Επιπλέον, ιδιαίτερη σημασία έχει αποδοθεί στη δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–επινεφριδίων, ο οποίος ρυθμίζει την απόκριση στο στρες. Στην κατάθλιψη, παρατηρείται συχνά υπερδραστηριότητα του άξονα αυτού, με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει αρνητικά τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου, ιδιαίτερα σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός. Η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος στρες έχει συνδεθεί με νευροτοξικές επιδράσεις και μείωση της νευροπλαστικότητας. Η έννοια της νευροπλαστικότητας αποτελεί επίσης βασικό στοιχείο στη νευροβιολογία της κατάθλιψης. Η μειωμένη ικανότητα του εγκεφάλου να προσαρμόζεται και να αναδιοργανώνεται έχει συνδεθεί με την εμφάνιση και τη διατήρηση των συμπτωμάτων. Οι μεταβολές σε νευροτροφικούς παράγοντες, όπως ο BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, καθώς επηρεάζουν την επιβίωση και τη λειτουργία των νευρώνων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης ο ρόλος συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, όπως η πρόσθια νήσος και το πρόσθιο προσαγωγίο. Οι περιοχές αυτές λειτουργούν ως κρίσιμοι κόμβοι για την ενσωμάτωση γνωσιακών και συναισθηματικών πληροφοριών και έχουν συνδεθεί με τη θεραπευτική ανταπόκριση. Οι Mulders et al. (2015) επισημαίνουν ότι διαταραχές στη λειτουργία αυτών των περιοχών επηρεάζουν την ικανότητα αξιολόγησης ερεθισμάτων και λήψης αποφάσεων. Η σύγχρονη έρευνα δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην ετερογένεια της κατάθλιψης. Διαφορετικοί ασθενείς εμφανίζουν διαφορετικά νευροβιολογικά προφίλ,

γεγονός που οδηγεί σε διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι Kaiser et al. (2015) υποστηρίζουν ότι τα διαφορετικά πρότυπα συνδεσιμότητας ενδέχεται να αντιστοιχούν σε διαφορετικούς υποτύπους της διαταραχής. Στο πλαίσιο αυτό, η έννοια των νευροαπεικονιστικών βιοδεικτών αποκτά ιδιαίτερη σημασία. Οι Fonseca et al. (2018) υποστηρίζουν ότι συγκεκριμένα πρότυπα εγκεφαλικής δραστηριότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Για παράδειγμα, η δραστηριότητα στον πρόσθιο προσαγωγίο και στον προμετωπιαίο φλοιό έχει συσχετιστεί με την ανταπόκριση τόσο στη φαρμακοθεραπεία όσο και στη ψυχοθεραπεία. Παρά τη σημαντική πρόοδο, η υπάρχουσα βιβλιογραφία παρουσιάζει περιορισμούς, όπως η ετερογένεια των δειγμάτων και οι μεθοδολογικές διαφορές. Ωστόσο, η κατανόηση της νευροβιολογίας της κατάθλιψης αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η κατανόηση της νευροβιολογίας της κατάθλιψης έχει επίσης επεκταθεί μέσα από τη μελέτη της δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ συναισθηματικών και γνωσιακών διεργασιών σε πραγματικό χρόνο. Συγκεκριμένα, η λειτουργική αποσύνδεση μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και των υποφλοιωδών δομών φαίνεται να οδηγεί σε αδυναμία αποτελεσματικής ρύθμισης των συναισθηματικών αποκρίσεων. Η δυσλειτουργία αυτή αντανakλάται σε συμπεριφορικό επίπεδο ως αυξημένη συναισθηματική ευαλωτότητα και μειωμένη ικανότητα προσαρμογής σε στρεσογόνες καταστάσεις. Επιπλέον, η έννοια της «δικτυακής αποδοτικότητας» (network efficiency) έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή της συνολικής λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου στην κατάθλιψη. Τα άτομα με MDD φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη αποδοτικότητα στη μεταφορά πληροφορίας μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών, γεγονός που μπορεί να εξηγεί τόσο τα γνωσιακά ελλείμματα όσο και τη δυσκολία ολοκληρωμένης επεξεργασίας συναισθηματικών ερεθισμάτων. Οι μεταβολές αυτές δεν περιορίζονται σε συγκεκριμένα δίκτυα, αλλά αντανakλούν μια γενικευμένη διαταραχή της εγκεφαλικής οργάνωσης (Kaiser et al., 2015). Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο αφορά τη διασύνδεση μεταξύ νευροβιολογικών μηχανισμών και συμπεριφορικών εκδηλώσεων της κατάθλιψης. Η ανηδονία, για παράδειγμα, έχει συνδεθεί με δυσλειτουργία των κυκλωμάτων ανταμοιβής, τα οποία περιλαμβάνουν δομές όπως το ραβδωτό σώμα και ο μεσομεταιχμιακός ντοπαμινεργικός άξονας. Η μειωμένη δραστηριότητα σε αυτά τα κυκλώματα οδηγεί σε περιορισμένη εμπειρία ευχαρίστησης και μειωμένο κίνητρο για εμπλοκή σε δραστηριότητες. Αντίστοιχα, τα αυξημένα επίπεδα αρνητικού συναισθήματος συνδέονται με υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής και άλλων λιμβικών περιοχών. Παράλληλα, η μελέτη της κατάθλιψης έχει επεκταθεί και στο επίπεδο της δομικής νευροανατομίας. Έρευνες έχουν δείξει ότι άτομα με MDD εμφανίζουν μειωμένο όγκο σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος, γεγονός που σχετίζεται με τη χρόνια έκθεση στο στρες. Η μείωση αυτή έχει συνδεθεί με διαταραχές στη μνήμη και στην επεξεργασία συναισθηματικών πληροφοριών, ενισχύοντας περαιτέρω τη δυσλειτουργία των εγκεφαλικών δικτύων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η σχέση μεταξύ νευροβιολογίας και θεραπευτικής παρέμβασης.

Διαφορετικές θεραπείες φαίνεται να στοχεύουν διαφορετικά επίπεδα της νευροβιολογικής δυσλειτουργίας. Η φαρμακοθεραπεία επηρεάζει κυρίως τα νευροχημικά συστήματα, οδηγώντας σε τροποποίηση της δραστηριότητας των λιμβικών δομών, ενώ η ψυχοθεραπεία φαίνεται να ενισχύει τη λειτουργία των ανώτερων γνωσιακών περιοχών, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός. Η διαφοροποίηση αυτή υποστηρίζει την άποψη ότι η κατάθλιψη μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά μέσω πολλαπλών νευροβιολογικών οδών. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι οι νευροβιολογικές μεταβολές δεν αποτελούν μόνο συνέπεια της κατάθλιψης, αλλά ενδέχεται να λειτουργούν και ως παράγοντες ευαλωτότητας. Άτομα με προϋπάρχουσες δυσλειτουργίες σε συγκεκριμένα εγκεφαλικά δίκτυα μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων όταν εκτίθενται σε στρεσογόνες καταστάσεις. Η προσέγγιση αυτή ενισχύει τη σημασία της πρόληψης και της έγκαιρης παρέμβασης. Τέλος, η ενσωμάτωση των νευροαπεικονιστικών και εμβιοηλεκτρομαγνητικών δεδομένων αναμένεται να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της διαταραχής. Ο συνδυασμός διαφορετικών μεθόδων, όπως fMRI/PET και EEG/MEG, επιτρέπει τη μελέτη τόσο της χωρικής όσο και της χρονικής διάστασης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, συμβάλλοντας στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της κατάθλιψης και της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Συνοψίζοντας, η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή πολυεπίπεδη, η οποία περιλαμβάνει δυσλειτουργίες σε εγκεφαλικά δίκτυα, νευροχημικά συστήματα και μηχανισμούς στρες. Οι μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των τριών κεντρικών νευρωνικών δικτύων (DMN, CEN και SN) στην κατάθλιψη συνοψίζονται διαγραμματικά στο Πίνακα 2.1. Η ολοκληρωμένη κατανόηση των μηχανισμών αυτών μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της διαταραχής (Kaiser et al., 2015; Mulders et al., 2015; Fonseca et al., 2018).

Πίνακας 2.1 Σχηματική απεικόνιση των τριών κεντρικών νευρωνικών δικτύων (DMN, CEN, SN) και των μεταβολών στη λειτουργική τους συνδεσιμότητα σε ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD).

Κεντρικό Δίκτυο	Κύριες Ανατομικές Περιοχές	Παρατηρούμενη Μεταβολή & Κλινική Συσχέτιση στη MDD
Default Mode Network (DMN) (Δίκτυο Δεδομένης Λειτουργίας)	Έσω προμετωπιαίος φλοιός (mPFC), Οπίσθιος προμαγνητικός φλοιός (PCC)	Υπερ-συνδεσιμότητα (Hyperconnectivity): Σχετίζεται άμεσα με τον παθολογικό μηρυκασμό σκέψης (rumination) και την έντονη εσωτερική συναισθηματική εστίαση του ασθενούς.
Central Executive Network (CEN) (Κεντρικό Εκτελεστικό Δίκτυο)	Ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (dlPFC), Οπίσθιος βρεγματικός φλοιός	Υπο-συνδεσιμότητα (Hypoconnectivity): Συνδέεται με σοβαρά γνωστικά ελλείμματα, αδυναμία συγκέντρωσης και έκπτωση του εκτελεστικού ελέγχου.
Salience Network (SN) (Δίκτυο Εξέχουσας Σημασίας)	Ραχιαίος πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (dACC), Νήσος του εγκεφάλου (Insula)	Δυσλειτουργία Εναλλαγής (Aberrant Switching): Αποτυχία αποτελεσματικής μετάβασης μεταξύ της εσωτερικής προσοχής (DMN) και της εξωτερικής/γνωστικής προσοχής (CEN).

2.2 Νευροαπεικονιστικοί δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης

Η διερεύνηση των νευροαπεικονιστικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί έναν από τους πλέον κρίσιμους τομείς της σύγχρονης ψυχιατρικής έρευνας, καθώς συνδέει άμεσα τη βασική νευροεπιστημονική γνώση με την κλινική πρακτική. Η εφαρμογή τεχνικών όπως η fMRI και PET έχει επιτρέψει τη λεπτομερή χαρτογράφηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας και του μεταβολισμού, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς που υποστηρίζουν την ανταπόκριση τόσο στη γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία CBT όσο και στη φαρμακοθεραπεία (Dunlop & Mayberg, 2014; Fonseka et al., 2018). Η σημασία της μελέτης αυτών των δεικτών καθίσταται ιδιαίτερα εμφανής αν ληφθεί υπόψη η έντονη ετερογένεια της κατάθλιψης, τόσο ως προς τη συμπτωματολογία όσο και ως προς τα υποκείμενα νευρωνικά της χαρακτηριστικά. Η διαφοροποίηση αυτή αντανακλάται στην ποικιλία της θεραπευτικής ανταπόκρισης, με σημαντικό ποσοστό ασθενών να μην ανταποκρίνεται επαρκώς σε μεμονωμένη θεραπεία. Ως εκ τούτου, η ταυτοποίηση αξιόπιστων νευροαπεικονιστικών βιοδεικτών που μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις αποτελεί βασικό στόχο της σύγχρονης ψυχιατρικής και συνδέεται άμεσα με την ανάπτυξη της εξατομικευμένης ιατρικής. Σε επίπεδο νευρωνικών μηχανισμών, η CBT και η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να επιδρούν σε διαφορετικά αλλά αλληλοεπικαλυπτόμενα εγκεφαλικά κυκλώματα. Η CBT, ως ψυχοθεραπευτική παρέμβαση που στοχεύει στη γνωσιακή αναδόμηση και τη συμπεριφορική τροποποίηση, φαίνεται να επηρεάζει κυρίως ανώτερες φλοιϊκές περιοχές που σχετίζονται με τον γνωσιακό έλεγχο και τη ρύθμιση των συναισθημάτων. Αντίθετα, η φαρμακοθεραπεία, μέσω της τροποποίησης των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων, επιδρά άμεσα σε υποφλοιώδεις και λιμβικές δομές που εμπλέκονται στην επεξεργασία των συναισθημάτων. Η μελέτη των Goldapple et al. (2004) αποτέλεσε σημαντικό σταθμό στην κατανόηση των νευρωνικών επιδράσεων της CBT, δείχνοντας ότι η θεραπεία αυτή σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα στον προμετωπιαίο φλοιό και ταυτόχρονη μείωση της δραστηριότητας σε περιοχές, όπως η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η CBT ενισχύει μηχανισμούς «top-down» ρύθμισης, μέσω των οποίων οι γνωσιακές διεργασίες επιδρούν στη συναισθηματική επεξεργασία. Αντίστοιχα, μεταγενέστερες μελέτες fMRI επιβεβαιώνουν ότι η CBT οδηγεί σε ενίσχυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ προμετωπιαίων και λιμβικών περιοχών, γεγονός που συνδέεται με τη βελτίωση της συναισθηματικής ρύθμισης. Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα που αφορούν την προγνωστική αξία της εγκεφαλικής δραστηριότητας πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι Siegle et al. (2006) έδειξαν ότι αυξημένη αντιδραστικότητα της αμυγδαλής σε συναισθηματικά ερεθίσματα σχετίζεται

με καλύτερη ανταπόκριση στην CBT, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άτομα με μεγαλύτερη συναισθηματική ευαισθησία ενδέχεται να επωφελούνται περισσότερο από παρεμβάσεις που στοχεύουν στη γνωσιακή επεξεργασία των συναισθημάτων. Παράλληλα, οι Fu et al. (2008) τόνισαν ότι μετά την ολοκλήρωση της CBT παρατηρείται σημαντική μείωση της ενεργοποίησης της αμυγδαλής κατά την επεξεργασία αρνητικών συναισθηματικών ερεθισμάτων, γεγονός που αντανakλά τη βελτίωση της ικανότητας συναισθηματικής ρύθμισης. Αντίστοιχα, η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να επιδρά κυρίως σε υποφλοιώδεις και λιμβικές περιοχές του εγκεφάλου, επηρεάζοντας άμεσα τα κυκλώματα που σχετίζονται με την επεξεργασία του συναισθήματος. Η μελέτη των Kennedy et al. (2001), χρησιμοποιώντας PET, έδειξε ότι η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σχετίζεται με μείωση του μεταβολισμού σε περιοχές όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και το πρόσθιο προσαγωγίο.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η φαρμακοθεραπεία δρα άμεσα σε νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη συναισθηματική επεξεργασία, οδηγώντας σε μείωση της υπερδραστηριότητας που χαρακτηρίζει την κατάθλιψη. Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται από μετα-αναλυτικές μελέτες, όπως αυτή των Delaveau et al. (2011), οι οποίες δείχνουν ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων οδηγεί σε συστηματική μείωση της δραστηριότητας της αμυγδαλής και άλλων λιμβικών περιοχών κατά την επεξεργασία αρνητικών συναισθηματικών ερεθισμάτων, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει τη δραστηριότητα σε προμετωπιαίες περιοχές. Η διπλή αυτή επίδραση υποδηλώνει ότι η φαρμακοθεραπεία συμβάλλει τόσο στην άμεση τροποποίηση των συναισθηματικών αντιδράσεων όσο και στην ενίσχυση των μηχανισμών ρύθμισης. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται επίσης στον ρόλο της αμυγδαλής ως κεντρικού κόμβου στη συναισθηματική επεξεργασία και ως πιθανού δείκτη πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Οι Godlewska et al. (2012) έδειξαν ότι η βραχυχρόνια χορήγηση Εκλεκτικών Αναστολέων Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs) οδηγεί σε εξομάλυνση της υπερδραστηριότητας της αμυγδαλής, ακόμη και πριν την εμφάνιση κλινικής βελτίωσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι νευρωνικές αλλαγές προηγούνται της συμπτωματικής βελτίωσης. Παρόμοια, οι Victor et al. (2010) ανέδειξαν ότι η προθεραπευτική δραστηριότητα της αμυγδαλής μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία, ενισχύοντας τη σημασία των νευροαπεικονιστικών δεικτών ως εργαλείων πρόβλεψης. Πέραν των λιμβικών δομών, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και περιοχές που σχετίζονται με την επεξεργασία της ανταμοιβής και του κινήτρου.

Η μετα-ανάλυση των Zhang et al. (2013) έδειξε ότι άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν μειωμένη ενεργοποίηση στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα κατά την επεξεργασία ανταμοιβών, γεγονός που συνδέεται με το σύμπτωμα της ανηδονίας. Η αποκατάσταση της λειτουργίας των κυκλωμάτων αυτών φαίνεται να αποτελεί σημαντικό μηχανισμό θεραπευτικής ανταπόκρισης, τόσο στη φαρμακοθεραπεία όσο και σε ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Η

σύγκριση μεταξύ CBT και φαρμακοθεραπείας σε επίπεδο νευρωνικών μηχανισμών αναδεικνύει τόσο διακριτά όσο και κοινά χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με τη προσέγγιση των DeRubeis et al. (2008), η CBT δρα κυρίως μέσω μηχανισμών «top-down», ενισχύοντας τον γνωσιακό έλεγχο και τη ρύθμιση των συναισθημάτων μέσω προμετωπιαίων περιοχών, ενώ η φαρμακοθεραπεία επιδρά μέσω «bottom-up» μηχανισμών, τροποποιώντας άμεσα τη δραστηριότητα των λιμβικών δομών. Ωστόσο, παρά τις διαφορές αυτές, και οι δύο παρεμβάσεις φαίνεται να συγκλίνουν σε επίπεδο τελικού αποτελέσματος, οδηγώντας σε αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ φλοιϊκών και υποφλοιωδών περιοχών. Η έννοια της σύγκλισης των νευρωνικών επιδράσεων υποστηρίζεται από μετα-αναλυτικά δεδομένα, όπως αυτά των Miller et al. (2015), τα οποία δείχνουν ότι η θεραπευτική ανταπόκριση συνοδεύεται από επαναρύθμιση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ προμετωπιαίων και λιμβικών περιοχών, ανεξαρτήτως του τύπου της παρέμβασης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι, παρά τις διαφορετικές αρχικές οδούς δράσης, οι αποτελεσματικές θεραπείες καταλήγουν σε κοινά νευρωνικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναγνώριση συγκεκριμένων νευροαπεικονιστικών δεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η μελέτη των McGrath et al. (2013) ανέδειξε τον ρόλο της πρόσθιας νήσου ως δείκτη επιλογής θεραπείας, δείχνοντας ότι διαφορετικά επίπεδα μεταβολισμού στην περιοχή αυτή σχετίζονται με διαφορετική ανταπόκριση σε CBT και φαρμακοθεραπεία. Το εύρημα αυτό αποτελεί ένα παράδειγμα εφαρμογής της έννοιας των βιοδεικτών επιλογής θεραπείας (treatment selection biomarkers). Στο πλαίσιο αυτό, οι Fonseka et al. (2018) επισημαίνουν ότι περιοχές όπως ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός, η αμυγδαλή, ο προμετωπιαίος φλοιός και η πρόσθια νήσος αποτελούν βασικούς κόμβους που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον, οι Fu et al. (2013), μέσω μετα-ανάλυσης, υποστηρίζουν ότι συνδυαστικά πρότυπα δραστηριότητας σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου προσφέρουν μεγαλύτερη προγνωστική ακρίβεια σε σχέση με μεμονωμένους δείκτες. Η σύγχρονη έρευνα έχει μετατοπιστεί από τη μελέτη μεμονωμένων εγκεφαλικών περιοχών στη διερεύνηση της λειτουργίας ευρύτερων εγκεφαλικών δικτύων. Σύμφωνα με όσο αναφέραμε και παραπάνω και όπως παρουσιάζεται και από τη μελέτη των Mulders et al. (2015) η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ βασικών δικτύων, όπως το Default Mode Network (DMN), το Central Executive Network (CEN) και το Salience Network. Ως απόρροια αυτού η θεραπευτική ανταπόκριση φαίνεται να σχετίζεται με την αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ των δικτύων αυτών, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της δικτυακής προσέγγισης. Η κατεύθυνση αυτή ενισχύεται από πρωτοβουλίες όπως αυτή των Williams et al. (2013), οι οποίες στοχεύουν στην ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης βασισμένων σε νευροαπεικονιστικά

δεδομένα και η οποία επιδιώκει την εξατομίκευση της θεραπείας με βάση βιολογικούς δείκτες.

Συνολικά, τα ευρήματα από τις μελέτες fMRI και PET καταδεικνύουν ότι η CBT και η φαρμακοθεραπεία επιδρούν σε διαφορετικά αλλά αλληλοσυνδεόμενα νευρωνικά κυκλώματα. Η CBT ενισχύει κυρίως μηχανισμούς γνωσιακού ελέγχου μέσω του προμετωπιαίου φλοιού, ενώ η φαρμακοθεραπεία τροποποιεί τη δραστηριότητα των λιμβικών δομών, όπως η αμυγδαλή. Παρά τις διαφορές αυτές, και οι δύο παρεμβάσεις οδηγούν σε σύγκλιση προς μια πιο ισορροπημένη λειτουργία των εγκεφαλικών δικτύων. Η κατανόηση των νευροαπεικονιστικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης συμβάλλει ουσιαστικά στην απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων της παρούσας εργασίας, καθώς αναδεικνύει τόσο τις κοινές όσο και τις διακριτές νευρωνικές μεταβολές που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη CBT και τη φαρμακοθεραπεία, καθώς και τη δυνατότητα αξιοποίησης συγκεκριμένων δεικτών ως βιοδεικτών επιλογής θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό, η νευροαπεικονιστική έρευνα δεν περιορίζεται στη θεωρητική κατανόηση της κατάθλιψης, αλλά συμβάλλει ενεργά στη βελτίωση της κλινικής πρακτικής και στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών και εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών. Επιπλέον, η ερμηνεία των νευροαπεικονιστικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης απαιτεί την ενσωμάτωση σύγχρονων μοντέλων δικτυακής νευροεπιστήμης, τα οποία υπερβαίνουν τη μονοδιάστατη ανάλυση μεμονωμένων εγκεφαλικών περιοχών. Η κατάθλιψη, σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, δεν αποτελεί απλώς δυσλειτουργία συγκεκριμένων δομών, αλλά διαταραχή στη δυναμική ισορροπία μεταξύ μεγάλων εγκεφαλικών δικτύων, όπως το Default Mode Network (DMN), το Central Executive Network (CEN) και το Salience Network (Mulders et al., 2015).

Η υπερδραστηριότητα του DMN, ιδιαίτερα σε κατάσταση αυτοαναφορικής σκέψης και ρουμίνας, έχει συνδεθεί με τα καταθλιπτικά συμπτώματα, ενώ η μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα του CEN σχετίζεται με έκπτωση εκτελεστικών λειτουργιών και γνωσιακού ελέγχου. Αντίστοιχα, το Salience Network φαίνεται να διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της εναλλαγής μεταξύ εσωτερικής και εξωτερικής προσοχής, με δυσλειτουργία του να συμβάλλει στη διατήρηση δυσπροσαρμοστικών συναισθηματικών καταστάσεων. Στο πλαίσιο αυτό, τόσο η CBT όσο και η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να οδηγούν, αν και μέσω διαφορετικών μηχανισμών, σε αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ αυτών των δικτύων. Η CBT φαίνεται να ενισχύει κυρίως τη λειτουργική αποδοτικότητα του CEN, μέσω της ενίσχυσης γνωσιακών στρατηγικών επαναξιολόγησης και ελέγχου των αρνητικών σκέψεων, ενώ τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται να επιδρούν πιο άμεσα στη μείωση της υπερδραστηριότητας του DMN και της λιμβικής αντιδραστικότητας (Dunlop & Mayberg, 2014). Η σύγκλιση αυτών των επιδράσεων στο επίπεδο των δικτύων υποδηλώνει ότι, ανεξαρτήτως θεραπευτικής οδού, η κλινική βελτίωση σχετίζεται με μια κοινή τελική νευρωνική “υπογραφή” αποκατάστασης της συνδεσιμότητας. Παράλληλα, η πρόοδος στη

νευροαπεικόνιση έχει επιτρέψει τη μετάβαση από περιγραφικά μοντέλα σε προγνωστικά υπολογιστικά πλαίσια, τα οποία επιχειρούν να προβλέψουν την εξατομικευμένη θεραπευτική ανταπόκριση. Σε αυτό το πλαίσιο, η χρήση μοντέλων που συνδυάζουν fMRI δεδομένα με κλινικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά έχει αναδειχθεί ως ιδιαίτερα υποσχόμενη προσέγγιση. Οι Williams et al. (2013) υποστήριξαν ότι η ανάπτυξη νευροαπεικονιστικών προγνωστικών μοντέλων μπορεί να οδηγήσει σε βελτιστοποίηση της επιλογής θεραπείας, μειώνοντας το ποσοστό δοκιμής-λάθους στην κλινική πράξη. Αντίστοιχα, οι Fonseka et al. (2018) επισημαίνουν ότι η ενσωμάτωση πολυτροπικών δεδομένων (functional, structural και metabolic imaging) αυξάνει σημαντικά την ακρίβεια πρόβλεψης της θεραπευτικής απόκρισης. Επιπλέον, ιδιαίτερη σημασία έχει δοθεί στη συμβολή της πρόσθιας νήσου (anterior insula), η οποία λειτουργεί ως κεντρικός κόμβος ολοκλήρωσης συναισθηματικών και γνωσιακών πληροφοριών. Η δραστηριότητά της έχει προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης επιλογής θεραπείας, καθώς διαφοροποιεί ασθενείς που ανταποκρίνονται καλύτερα σε CBT από εκείνους που ανταποκρίνονται σε φαρμακοθεραπεία (McGrath et al., 2013). Η περιοχή αυτή, λόγω της εμπλοκής της στο Salience Network, φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της εναλλαγής μεταξύ συναισθηματικής επεξεργασίας και γνωσιακού ελέγχου, καθιστώντας την ιδιαίτερα κρίσιμη για την κατανόηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Ωστόσο, παρά την πρόοδο στον εντοπισμό πιθανών δεικτών, η αξιοπιστία και η κλινική εφαρμοσιμότητα των νευροαπεικονιστικών βιοδεικτών παραμένει περιορισμένη από μια σειρά μεθοδολογικών παραγόντων. Πρώτον, η ετερογένεια των δειγμάτων στις υπάρχουσες μελέτες, τόσο ως προς τη βαρύτητα της κατάθλιψης όσο και ως προς τις συννοσηρότητες, δυσχεραίνει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Δεύτερον, οι διαφορές στα πρωτόκολλα απεικόνισης και στις στατιστικές προσεγγίσεις οδηγούν συχνά σε χαμηλή αναπαραγωγιμότητα. Επιπλέον, η χρονική δυναμική των νευρωνικών αλλαγών δεν αποτυπώνεται πάντα επαρκώς, καθώς πολλές μελέτες βασίζονται σε δύο μόνο χρονικά σημεία (πριν και μετά τη θεραπεία), παραλείποντας τη μεσοπρόθεσμη εξέλιξη των εγκεφαλικών μεταβολών. Ένα ακόμη κρίσιμο ζήτημα αφορά τη διάκριση μεταξύ προγνωστικών και αιτιωδών δεικτών.

Παρότι πολλές μελέτες έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ εγκεφαλικής δραστηριότητας και θεραπευτικής ανταπόκρισης, δεν είναι πάντα σαφές εάν οι παρατηρούμενες μεταβολές αποτελούν αιτία της βελτίωσης ή απλώς νευρωνικό αποτέλεσμα αυτής. Για παράδειγμα, η μείωση της δραστηριότητας της αμυγδαλής μετά από φαρμακοθεραπεία μπορεί να αποτελεί είτε μηχανισμό δράσης είτε δευτερογενή προσαρμογή στην κλινική βελτίωση (Arnone et al., 2012). Η διάκριση αυτή είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη πραγματικά αιτιολογικών μοντέλων πρόβλεψης. Σε νευροβιολογικό επίπεδο, τονίζεται ότι η θεραπευτική ανταπόκριση δεν μπορεί να αποδοθεί σε μεμονωμένες περιοχές ή μονοπάτια, αλλά προκύπτει από τη συνολική αναδιοργάνωση της εγκεφαλικής δυναμικής. Η έννοια της “νευρωνικής επαναρύθμισης” (neural reorganization) υποστηρίζει ότι τόσο η CBT όσο και

η φαρμακοθεραπεία οδηγούν σε σταδιακή αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ συστημάτων που υποστηρίζουν τη συναισθηματική επεξεργασία, τον γνωσιακό έλεγχο και την αξιολόγηση της ανταμοιβής. Σε αυτό το πλαίσιο, περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή, το πρόσθιο προσαγωγίο και το ραβδωτό σώμα λειτουργούν όχι ως απομονωμένες μονάδες, αλλά ως κόμβοι ενός αλληλεπιδρώντος συστήματος. Τέλος, η αναδυόμενη προσέγγιση της “precision psychiatry” επιχειρεί να ενοποιήσει τα παραπάνω ευρήματα σε ένα λειτουργικό κλινικό μοντέλο, όπου η επιλογή θεραπείας βασίζεται σε εξατομικευμένα βιολογικά προφίλ. Η προοπτική αυτή, αν και ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, υποστηρίζεται από αυξανόμενα δεδομένα που δείχνουν ότι διαφορετικοί ασθενείς παρουσιάζουν διακριτές νευρωνικές “υπογραφές” ανταπόκρισης σε CBT και φαρμακοθεραπεία (Dunlop & Mayberg, 2014; Williams et al., 2013). Η εξέλιξη αυτή ενδέχεται να μετασχηματίσει ριζικά την κλινική αντιμετώπιση της κατάθλιψης, μεταβαίνοντας από την εμπειρική επιλογή θεραπείας σε μια βιολογικά τεκμηριωμένη και εξατομικευμένη προσέγγιση.

2.3 Εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες (HEΓ/ΜΕΓ)

Η μελέτη των εμβιοηλεκτρομαγνητικών δεικτών στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Major Depressive Disorder, MDD) αποτελεί έναν ιδιαίτερα δυναμικό και εξελισσόμενο τομέα της σύγχρονης νευροεπιστημονικής έρευνας. Σε αντίθεση με τις τεχνικές νευροαπεικόνισης όπως η fMRI και η PET, οι οποίες προσφέρουν υψηλή χωρική ανάλυση, οι μέθοδοι ηλεκτροφυσιολογίας, όπως η HEΓ και η ΜΕΓ, επιτρέπουν την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας με εξαιρετικά υψηλή χρονική ανάλυση. Το χαρακτηριστικό αυτό τις καθιστά ιδιαίτερα κατάλληλες για τη μελέτη της δυναμικής των νευρωνικών διεργασιών που σχετίζονται με τη συναισθηματική επεξεργασία, τη γνωσιακή λειτουργία και, κυρίως, τη θεραπευτική ανταπόκριση στην κατάθλιψη. Η σύγχρονη προσέγγιση αντιλαμβάνεται την κατάθλιψη όχι ως διαταραχή μεμονωμένων εγκεφαλικών περιοχών, αλλά ως δυσλειτουργία σε επίπεδο εγκεφαλικών δικτύων και χρονικών προτύπων δραστηριότητας. Σε αυτό το πλαίσιο, οι εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες δεν αποτυπώνουν απλώς στατικές διαφορές, αλλά παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρονική οργάνωση της εγκεφαλικής λειτουργίας, προσφέροντας έτσι κρίσιμες ενδείξεις για τους μηχανισμούς που υποστηρίζουν τόσο την παθοφυσιολογία όσο και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ένας από τους πιο μελετημένους εμβιοηλεκτρομαγνητικούς δείκτες στην κατάθλιψη είναι η μετωπιαία ασυμμετρία της δραστηριότητας στον α-ρυθμό.

Η ασυμμετρία αυτή αντανακλά διαφοροποιήσεις στη δραστηριότητα μεταξύ των δύο ημισφαιρίων του προμετωπιαίου φλοιού και έχει συνδεθεί με τη συναισθηματική επεξεργασία και τη ρύθμιση της διάθεσης. Συγκεκριμένα, αυξημένη σχετική δραστηριότητα στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό έχει συσχετιστεί με αρνητική συναισθηματικότητα και αποσυρτική συμπεριφορά, χαρακτηριστικά που συναντώνται συχνά σε ασθενείς με κατάθλιψη (Jaworska et al., 2012). Επιπλέον, η μετωπιαία ασυμμετρία έχει προταθεί ως πιθανός δείκτης πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης, με ορισμένες μελέτες να δείχνουν ότι συγκεκριμένα πρότυπα ασυμμετρίας σχετίζονται με διαφορετική ανταπόκριση σε αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Arns et al., 2016). Πέραν της άλφα δραστηριότητας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η θήτα δραστηριότητα, ιδίως στην περιοχή του ραμφοειδούς πρόσθιου προσαγωγίου φλοιού (rostral anterior cingulate cortex – rACC). Η αυξημένη θήτα δραστηριότητα στην περιοχή αυτή έχει συσχετιστεί με καλύτερη ανταπόκριση σε αντικαταθλιπτική αγωγή, γεγονός που υποδηλώνει ότι η λειτουργική κατάσταση του rACC μπορεί να λειτουργεί ως βιοδείκτης θεραπευτικής πρόγνωσης (Arns et al., 2015). Η σημασία του rACC συνδέεται με τον ρόλο του στη ρύθμιση των συναισθημάτων και στη διασύνδεση μεταξύ γνωσιακών και συναισθηματικών κυκλωμάτων, στοιχείο που ενισχύει τη σημασία της περιοχής αυτής ως κόμβου ολοκλήρωσης πληροφοριών. Επιπλέον, τα ποσοτικά χαρακτηριστικά του ΗΕΓ (quantitative EEG – qEEG), όπως η κατανομή της ισχύος στις διαφορετικές συχνότητες, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση ασθενών με κατάθλιψη από υγιή άτομα, καθώς και για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Οι Olbrich και Arns (2013) υπογραμμίζουν ότι τα πρότυπα εγκεφαλικής δραστηριότητας που καταγράφονται σε κατάσταση ηρεμίας μπορούν να προσφέρουν αξιόπιστες ενδείξεις για τη μελλοντική πορεία της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σημαντική είναι επίσης η συμβολή των εμβιοηλεκτρομαγνητικών δεικτών στη μελέτη της συναισθηματικής επεξεργασίας στην κατάθλιψη. Η μελέτη των Bocharov et al. (2017) έδειξε ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν διαφοροποιημένα πρότυπα εγκεφαλικής δραστηριότητας κατά την επεξεργασία συναισθηματικών ερεθισμάτων, ακόμη και όταν αυτή η επεξεργασία λαμβάνει χώρα σε ασυνείδητο επίπεδο. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η κατάθλιψη συνδέεται με βαθύτερες μεταβολές στον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος επεξεργάζεται συναισθηματικές πληροφορίες, γεγονός που μπορεί να εξηγεί την επιμονή αρνητικών γνωσιακών σχημάτων. Πέρα από το ΗΕΓ και το ΜΕΓ έχει αναδειχθεί ως ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για τη μελέτη της δυναμικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Σε αντίθεση με το ΗΕΓ, το ΜΕΓ προσφέρει καλύτερη χωρική εντόπιση της πηγής των σημάτων, διατηρώντας παράλληλα υψηλή χρονική ανάλυση. Οι μελέτες ΜΕΓ έχουν δείξει ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με διαταραχές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ βασικών εγκεφαλικών περιοχών, ιδιαίτερα σε δίκτυα που εμπλέκονται στη συναισθηματική επεξεργασία και τη ρύθμιση της διάθεσης. Η μελέτη των Nugent et al.

(2020) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα της εφαρμογής του MEG στη διερεύνηση βιοδεικτών, δείχνοντας ότι η πολυεπίπεδη λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης για την παρουσία αυτοκτονικού ιδεασμού σε ασθενείς με κατάθλιψη. Τα ευρήματα αυτά έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς υποδεικνύουν ότι οι νευρωνικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να αποκαλύψουν κρίσιμες πληροφορίες που δεν είναι εμφανείς σε επίπεδο συμπτωματολογίας.

Παράλληλα, η μελέτη των Nugent et al. (2016) έδειξε ότι η χορήγηση κεταμίνης, ενός ταχέως δρώντος αντικαταθλιπτικού, σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, όπως αυτές καταγράφονται μέσω MEG. Οι αλλαγές αυτές εμφανίζονται σε πρώιμο στάδιο και προηγούνται της κλινικής βελτίωσης, ενισχύοντας την υπόθεση ότι οι εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες μπορούν να λειτουργήσουν ως πρώιμοι δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, η δυναμική της αμυγδαλής κατά την επεξεργασία αρνητικών συναισθηματικών ερεθισμάτων έχει μελετηθεί μέσω MEG, με τα αποτελέσματα να δείχνουν ασυμμετρίες στη λειτουργική συνδεσιμότητα που σχετίζονται με την καταθλιπτική συμπτωματολογία (Lu et al., 2013). Η αμυγδαλή, ως κεντρική δομή στην επεξεργασία του φόβου και του άγχους, φαίνεται να παρουσιάζει διαταραγμένη επικοινωνία με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση αρνητικών συναισθηματικών καταστάσεων. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες δεν σχετίζονται πάντα άμεσα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, η πρόσφατη μελέτη των Yi et al. (2025) δεν βρήκε σημαντικές διαφορές στην ισχύ των HEG συχνοτήτων μεταξύ ασθενών με και χωρίς αυτοκτονικό ιδεασμό, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι νευρωνικοί δείκτες ενδέχεται να αντανακλούν πιο σύνθετες διεργασίες από ό,τι η απλή κλινική κατηγοριοποίηση. Συνολικά, τα ευρήματα από HEG και MEG υποστηρίζουν την άποψη ότι η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή της χρονικής και λειτουργικής οργάνωσης της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Οι εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για τη δυναμική των νευρωνικών διεργασιών, συμβάλλοντας τόσο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας όσο και στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Σε συνδυασμό με τις νευροαπεικονιστικές τεχνικές που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι μέθοδοι αυτές αποτελούν βασικό εργαλείο για τη μετάβαση προς ένα μοντέλο “precision psychiatry”, στο οποίο η θεραπεία προσαρμόζεται στα ιδιαίτερα νευροβιολογικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς.

Επιπρόσθετα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα που αφορούν τη χαρτογράφηση της μαγνητικής δραστηριότητας μέσω MEG και τη συσχέτισή της με τους εγκεφαλικούς ρυθμούς στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Η μελέτη των Anninos et al. (2017), χρησιμοποιώντας σύστημα MEG 122 καναλιών σε συνδυασμό με pico-Tesla Transcranial Magnetic Stimulation (pT-TMS), ανέδειξε σημαντικές μεταβολές στη συχνότητα της εγκεφαλικής δραστηριότητας μετά από πραγματική μαγνητική διέγερση.

Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση των συχνοτήτων στη ζώνη 2–7 Hz και σταδιακή εξομάλυνση προς το φάσμα του αλφα ρυθμού (8–13 Hz), συνοδευόμενη από κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η κατάθλιψη συνδέεται με δυσρυθμία της νευρωνικής ταλάντωσης και διαταραχή της φυσιολογικής συγχρονικότητας μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών. Παράλληλα, η κατανομή της δραστηριότητας ανά εγκεφαλική περιοχή παρουσιάζει ιδιαίτερο νευροφυσιολογικό ενδιαφέρον. Ο ρυθμοί δέλτα και θήτα (2–7 Hz) φαίνεται να εμφανίζονται εντονότερα σε μετωπιαίες και λιμβικές περιοχές, οι οποίες σχετίζονται με τη συναισθηματική επεξεργασία και τη δυσλειτουργία του Default Mode Network. Αντίθετα, ο άλφα ρυθμός (8–13 Hz), οι οποίοι φυσιολογικά συνδέονται με καταστάσεις ηρεμίας και λειτουργικής αναστολής, παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα κυρίως στις ινιακές και βρεγματικές περιοχές.

Η αποκατάσταση της δραστηριότητας άλφα ρυθμού μετά την εφαρμογή pT-TMS ενδέχεται να αντανάκλα βελτίωση της λειτουργικής οργάνωσης και της νευρωνικής συγχρονικότητας του εγκεφάλου. Επιπλέον, οι μεταβολές στους μετωπιαίους ρυθμούς συνδέονται με μηχανισμούς γνωσιακού ελέγχου και συναισθηματικής ρύθμισης, γεγονός που εναρμονίζεται με τα ευρήματα των μελετών fMRI σχετικά με τον ρόλο του προμετωπιαίου φλοιού στην αντικαταθλιπτική θεραπευτική ανταπόκριση. Συνολικά, η συνδυαστική αξιοποίηση MEG και νευροδιεγερτικών τεχνικών προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες όχι μόνο για τη χωρική κατανομή της εγκεφαλικής δραστηριότητας αλλά και για τη δυναμική των εγκεφαλικών ρυθμών που σχετίζονται με την κατάθλιψη και τη θεραπευτική ανταπόκριση, ενισχύοντας την προοπτική ανάπτυξης εξατομικευμένων νευροβιολογικών δεικτών. Η κατανομή της φασματικής ισχύος μεταξύ αριστερού και δεξιού μετωπιαίου λοβού (FAA), καθώς και οι λοιποί ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες, συνοψίζονται στο Πίνακα 2.2.

Πίνακας 2.2 Δομή της μετωπιαίας ασυμμετρίας Alpha (FAA) και κατανομή των κυριοτέρων ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών (EEG/MEG) στην κατάθλιψη.

Αριστερός Μετωπιαίος Λοβός	Δεξιός Μετωπιαίος Λοβός
Μειωμένη Σχετική Δραστηριότητα - Μείωση κυμάτων υψηλής συχνότητας (Beta, Gamma). - Κλινική συσχέτιση: Έλλειμμα κινήτρων προσέγγισης (approach motivation) και ανηδονία.	Αυξημένη Σχετική Δραστηριότητα - Έξαρση κυμάτων χαμηλής συχνότητας Alpha (8–13 Hz). - Κλινική συσχέτιση: Ενίσχυση συμπεριφορών αποφυγής (avoidance) και επεξεργασία αρνητικού συναισθήματος.
Κεντρικός Δείκτης: Μετωπιαία Ασυμμετρία Alpha (Frontal Alpha Asymmetry - FAA) Λειτουργεί ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την επιλογή και την έκβαση της θεραπευτικής προσέγγισης.	
Λοιποί Ηλεκτροφυσιολογικοί Δείκτες: Θήτα Cordance (Theta Cordance): Πρώιμη μείωση στην προμετωπιαία ζώνη ως δείκτης ταχείας ανταπόκρισης στη φαρμακοθεραπεία. Προκλητά Δυναμικά (ERPs): Σημαντική μείωση του πλάτους του κύματος P300, η οποία αντικατοπτρίζει ελλείμματα στην κατανομή των προσεκτικών πόρων.	

2.4 Νευρωνική ανταπόκριση στο placebo

Η διερεύνηση της νευρωνικής ανταπόκρισης στο φαινόμενο placebo στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Major Depressive Disorder, MDD) αποτελεί ένα από τα πλέον κρίσιμα και εξελισσόμενα πεδία της σύγχρονης ψυχιατρικής νευροεπιστήμης. Παραδοσιακά, το placebo θεωρούνταν ως μια αδρανής συνθήκη ελέγχου στις κλινικές δοκιμές, χωρίς εγγενή θεραπευτική αξία.

Ωστόσο, η συσσώρευση ερευνητικών δεδομένων τα τελευταία χρόνια έχει αναδείξει ότι η ανταπόκριση στο placebo δεν συνιστά απλώς στατιστικό θόρυβο, αλλά ένα σύνθετο νευροβιολογικό φαινόμενο που ενεργοποιεί συγκεκριμένα εγκεφαλικά δίκτυα και μηχανισμούς, οι οποίοι επικαλύπτονται σε σημαντικό βαθμό με εκείνους των ενεργών θεραπευτικών παρεμβάσεων (Mayberg et al., 2002; Peciña et al., 2015; Huneke et al., 2022). Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής, η κατανόηση του placebo αποκτά ιδιαίτερη σημασία, καθώς συνδέεται άμεσα με τα ερευνητικά ερωτήματα που αφορούν τις κοινές και διακριτές νευρωνικές μεταβολές μεταξύ γνωσιακής συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας (CBT), φαρμακοθεραπείας και placebo, καθώς και με την αναζήτηση αξιόπιστων βιοδεικτών πρόβλεψης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σε νευροβιολογικό επίπεδο, το placebo ορίζεται ως η βελτίωση της κλινικής κατάστασης που προκύπτει από ψυχολογικούς και γνωσιακούς μηχανισμούς, όπως η προσδοκία θεραπευτικού αποτελέσματος και η προηγούμενη εμπειρία και όχι από τη φαρμακολογική δράση μιας ουσίας. Οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούν διεργασίες «top-down» ρύθμισης (Mayberg et al., 2002; Peciña et al., 2015), μέσω των οποίων ανώτερες εγκεφαλικές περιοχές επηρεάζουν τη δραστηριότητα υποφλοιωδών δομών που σχετίζονται με το συναίσθημα και την επεξεργασία ανταμοιβής (Wager & Atlas, 2015). Στην κατάθλιψη, οι διεργασίες αυτές αποκτούν ιδιαίτερη σημασία, καθώς η διαταραχή χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία στη ρύθμιση της συναισθηματικής πληροφορίας και από αρνητικές γνωσιακές προκαταλήψεις. Η ενεργοποίηση μηχανισμών προσδοκίας μπορεί να τροποποιήσει αυτές τις διεργασίες, οδηγώντας σε κλινικά μετρήσιμη βελτίωση.

Τα ευρήματα από νευροαπεικονιστικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ανταπόκριση στο placebo συνοδεύεται από ενεργοποίηση ενός μεγάλου δικτύου εγκεφαλικών περιοχών που εμπλέκονται στη γνωσιακή επεξεργασία, τη συναισθηματική ρύθμιση και την αντίληψη της ανταμοιβής. Μεταξύ των βασικών περιοχών συγκαταλέγονται ο προμετωπιαίος φλοιός (prefrontal cortex), ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (anterior cingulate cortex – ACC), η νήσος (insula) και δομές του μεταίχμιακού συστήματος, όπως η αμυγδαλή. Η κλασική

μελέτη των Mayberg et al. (2002) κατέδειξε ότι η ανταπόκριση στο placebo σε ασθενείς με κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα σε προμετωπιαίες περιοχές και ταυτόχρονη μείωση της δραστηριότητας σε περιοχές που εμπλέκονται στην αρνητική συναισθηματικότητα, γεγονός που υποδηλώνει την ενεργοποίηση μηχανισμών ρύθμισης της διάθεσης παρόμοιων με εκείνους των αντικαταθλιπτικών θεραπειών. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι το placebo ενεργοποιεί λειτουργικά κυκλώματα που σχετίζονται με τη γνωσιακή επαναξιολόγηση και τον έλεγχο των συναισθημάτων. Περαιτέρω ενδείξεις για τη νευρωνική βάση του placebo προέρχονται από μελέτες που εξετάζουν τα συστήματα ανταμοιβής και τους νευροδιαβιβαστές. Η μελέτη των Pesciña et al. (2015) ανέδειξε τη σημαντική συμβολή των ντοπαμινεργικών και οπιοειδών συστημάτων στην ανταπόκριση στο placebo, δείχνοντας ότι η ενεργοποίησή τους σχετίζεται με την κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα

σημαντικό, καθώς τα ίδια συστήματα εμπλέκονται και στη δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, γεγονός που υποδηλώνει κοινές νευροχημικές βάσεις μεταξύ placebo και φαρμακοθεραπείας.

Αντίστοιχα, η συστηματική ανασκόπηση των Huneke et al. (2022) επιβεβαιώνει ότι η ανταπόκριση στο placebo συνοδεύεται από μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ προμετωπιαίων και μεταιχμιακών περιοχών, ενισχύοντας την υπόθεση ότι οι γνωσιακές διεργασίες μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τη συναισθηματική επεξεργασία. Η κατανόηση της νευρωνικής ανταπόκρισης στο placebo επεκτείνεται και στην πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η μελέτη των Rette et al. (2019) υποδεικνύει ότι συγκεκριμένα πρότυπα εγκεφαλικής δραστηριότητας μπορούν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν στο placebo, γεγονός που ενισχύει την έννοια των βιοδεικτών επιλογής θεραπείας. Οι δείκτες αυτοί εντοπίζονται κυρίως σε περιοχές που εμπλέκονται στη συναισθηματική ρύθμιση και την προσδοκία, όπως ο πρόσθιος προσαγωγός φλοιός (ACC) και ο προμετωπιαίος φλοιός, και αντανakλούν τη λειτουργική ικανότητα των εγκεφαλικών δικτύων να ανταποκριθούν σε γνωσιακές παρεμβάσεις. Ένα από τα πιο κρίσιμα ζητήματα στη μελέτη του placebo αφορά τον βαθμό στον οποίο οι νευρωνικοί μηχανισμοί του επικαλύπτονται με εκείνους των ενεργών θεραπειών, όπως η φαρμακοθεραπεία και η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι υπάρχει σημαντική επικάλυψη, ιδιαίτερα σε επίπεδο προμετωπιαίων και μεταιχμιακών κυκλωμάτων. Τόσο το placebo όσο και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται να επηρεάζουν τη δραστηριότητα του ο πρόσθιου προσαγωγίου φλοιού (ACC) και του προμετωπιαίου φλοιού, περιοχές που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και στην επεξεργασία συναισθηματικών πληροφοριών.

Η ομοιότητα αυτή υποδηλώνει ότι μέρος της θεραπευτικής δράσης των φαρμάκων ενδέχεται να διαμεσολαβείται από μηχανισμούς προσδοκίας και γνωσιακής επεξεργασίας. Παράλληλα, η CBT, ως ψυχοθεραπευτική προσέγγιση που βασίζεται στη γνωσιακή

αναδόμηση και την τροποποίηση δυσλειτουργικών σκέψεων, ενεργοποιεί επίσης μηχανισμούς «top-down» ρύθμισης που επηρεάζουν τη λειτουργία του μεταχιαστικού συστήματος. Η σύγκλιση αυτή υποδηλώνει ότι το placebo και η CBT μπορεί να μοιράζονται κοινούς νευρωνικούς μηχανισμούς, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την ενίσχυση του γνωσιακού ελέγχου επί των συναισθηματικών διεργασιών. Η μελέτη των Seymour και Mathers (2023) προτείνει ότι το placebo μπορεί να ενισχύει τη νευροπλαστικότητα, διευκολύνοντας έτσι τη θεραπευτική αλλαγή και ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα άλλων παρεμβάσεων. Η επικάλυψη αυτή μεταξύ placebo και ενεργών θεραπειών έχει σημαντικές θεωρητικές και κλινικές προεκτάσεις. Από τη μία πλευρά, υποδηλώνει ότι η θεραπευτική ανταπόκριση στην κατάθλιψη δεν οφείλεται αποκλειστικά σε ειδικούς μηχανισμούς, αλλά περιλαμβάνει και μη ειδικούς παράγοντες, όπως η προσδοκία και η θεραπευτική σχέση. Από την άλλη πλευρά, αναδεικνύει τη σημασία της ενσωμάτωσης αυτών των παραγόντων στην κλινική πρακτική, με στόχο τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων. Συνολικά, η νευρωνική ανταπόκριση στο placebo αποκαλύπτει ότι η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή που επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ γνωσιακών και συναισθηματικών διεργασιών.

Η ενεργοποίηση κοινών εγκεφαλικών δικτύων από το placebo, τη φαρμακοθεραπεία και την CBT υποστηρίζει την άποψη ότι οι διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις συγκλίνουν σε βασικούς μηχανισμούς ρύθμισης της διάθεσης. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι καθοριστική για την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων της παρούσας εργασίας, καθώς και για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών που βασίζονται σε νευροβιολογικούς δείκτες.

2.5 Βιοδείκτες Επιλογής Θεραπείας (TSB)

Η έννοια των Βιοδεικτών Επιλογής Θεραπείας (Treatment Selection Biomarkers – TSB) αποτελεί έναν από τους πιο καθοριστικούς άξονες της σύγχρονης ψυχιατρικής έρευνας στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Major Depressive Disorder, MDD), καθώς συνδέεται άμεσα με τη μετάβαση από την εμπειρική, «δοκιμής-λάθους» θεραπευτική προσέγγιση προς ένα μοντέλο εξατομικευμένης ψυχιατρικής βασισμένο σε αντικειμενικά βιολογικά δεδομένα. Οι TSB ορίζονται ως βιολογικοί δείκτες, οι οποίοι μπορούν να προβλέψουν εκ των προτέρων την πιθανότητα ανταπόκρισης ενός ασθενούς σε συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση, όπως η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy – CBT) ή η φαρμακοθεραπεία (Dunlop & Mayberg, 2014; Lener & Iosifescu, 2015). Η κλινική τους σημασία αναδεικνύεται κυρίως από την έντονη ετερογένεια που

χαρακτηρίζει την κατάθλιψη, τόσο ως προς τη συμπτωματολογία όσο και ως προς τους υποκείμενους νευροβιολογικούς μηχανισμούς, γεγονός που οδηγεί συχνά σε σημαντική διαφοροποίηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης μεταξύ ασθενών. Σε αυτό το πλαίσιο, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στην αρχική θεραπευτική επιλογή, με αποτέλεσμα την ανάγκη διαδοχικών θεραπευτικών δοκιμών και καθυστερήσεων στη βελτίωση της κλινικής εικόνας. Η ανάπτυξη αξιόπιστων TSB στοχεύει ακριβώς στη μείωση αυτής της αβεβαιότητας, επιτρέποντας την εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας με βάση το νευροβιολογικό προφίλ του ασθενούς (Fonseka et al., 2018). Η ανάγκη αυτή καθίσταται ακόμη πιο επιτακτική αν ληφθεί υπόψη ότι η CBT και η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να δρουν μέσω διαφορετικών αλλά αλληλοσυμπληρούμενων νευρωνικών μηχανισμών, με την πρώτη να βασίζεται κυρίως σε «top-down» γνωσιακούς μηχανισμούς που ενισχύουν τον προμετωπιαίο έλεγχο των συναισθημάτων και τη δεύτερη να επιδρά κυρίως σε «bottom-up» συστήματα που αφορούν λιμβικές και υποφλοιώδεις δομές (DeRubeis et al., 2008; Dunlop & Mayberg, 2014). Συνεπώς, η δυνατότητα πρόβλεψης του ποιος ασθενής θα ωφεληθεί περισσότερο από κάθε θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί κεντρικό ζήτημένο της σύγχρονης νευροψυχιατρικής. Σε επίπεδο νευροαπεικονιστικών δεικτών, η χρήση τεχνικών όπως η fMRI και η PET έχει επιτρέψει την αναγνώριση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών και δικτύων που σχετίζονται με τη θεραπευτική ανταπόκριση. Ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα αφορά τον ρόλο της πρόσθιας νήσου (anterior insula), η οποία έχει προταθεί ως πιθανός TSB, καθώς η προθεραπευτική της μεταβολική δραστηριότητα φαίνεται να διαφοροποιεί την ανταπόκριση μεταξύ CBT και φαρμακοθεραπείας. Συγκεκριμένα, υψηλότερη +δραστηριότητα στην περιοχή αυτή έχει συσχετιστεί με καλύτερη ανταπόκριση σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις, ενώ χαμηλότερη δραστηριότητα φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της CBT (McGrath et al., 2013).

Η πρόσθια νήσος, ως κεντρικός κόμβος του δικτύου salience, εμπλέκεται στην ενσωμάτωση συναισθηματικών και γνωσιακών πληροφοριών και στη ρύθμιση της εναλλαγής μεταξύ εσωτερικής και εξωτερικής προσοχής, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα κρίσιμη για τη θεραπευτική πρόβλεψη. Αντίστοιχα, ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (anterior cingulate cortex – ACC), και ιδιαίτερα το ραμφοειδές rostral τμήμα του (rACC), έχει αναδειχθεί ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Αυξημένη προθεραπευτική δραστηριότητα στην περιοχή αυτή φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης τόσο σε αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία όσο και σε ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, υποδηλώνοντας ότι ο ACC λειτουργεί ως κεντρικός ρυθμιστής της συναισθηματικής επεξεργασίας και της γνωσιακής ευελιξίας (Fonseka et al., 2018). Παράλληλα, η αμυγδαλή έχει επίσης αναδειχθεί ως σημαντικός δείκτης, καθώς η αυξημένη αντιδραστικότητά της σε συναισθηματικά ερεθίσματα φαίνεται να προβλέπει καλύτερη ανταπόκριση στην CBT, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης ανάγκης για γνωσιακή επεξεργασία και ρύθμιση έντονων συναισθηματικών αντιδράσεων (Siegle et al., 2006).

Αντίθετα, η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να επιδρά πιο άμεσα στη μείωση της υπερδραστηριότητας της αμυγδαλής, όπως έχει καταδειχθεί μέσω PET μελετών (Godlewska et al., 2012). Σε επίπεδο εγκεφαλικών δικτύων, η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του Default Mode Network (DMN), του Central Executive Network (CEN) και του Salience Network (SN) έχει αναδειχθεί ως ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης επιλογής θεραπείας. Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργική ισορροπία μεταξύ αυτών των δικτύων, με υπερδραστηριότητα του DMN και μειωμένη αποτελεσματικότητα του CEN, ενώ το SN φαίνεται να δυσλειτουργεί στη ρύθμιση της εναλλαγής μεταξύ τους (Kaiser et al., 2015; Mulders et al., 2015).

Διαφορετικά πρότυπα συνδεσιμότητας σε αυτά τα δίκτυα φαίνεται να αντιστοιχούν σε διαφορετικούς θεραπευτικούς φαινότυπους, γεγονός που ενισχύει την προοπτική χρήσης τους ως TSB. Πέρα από τη νευροαπεικόνιση, σημαντική συμβολή στην ανάπτυξη TSB προσφέρουν και οι εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες, κυρίως μέσω ΗΕΓ/ΜΕΓ, οι οποίοι έχουν το πλεονέκτημα της υψηλής χρονικής ανάλυσης και της ευκολίας κλινικής εφαρμογής. Ένας από τους πιο μελετημένους δείκτες είναι η FAA, η οποία αντανακλά τη διαφοροποιημένη ενεργοποίηση μεταξύ δεξιού και αριστερού προμετωπιαίου φλοιού. Πρότυπα αυξημένης δεξιάς ενεργοποίησης έχουν συσχετιστεί με αρνητικό συναίσθημα και αποσυρτική συμπεριφορά και έχουν προταθεί ως πιθανοί δείκτες διαφοροποίησης της ανταπόκρισης στη φαρμακοθεραπεία (Arns et al., 2016; Aguiar Neto & Rosa, 2019). Επιπλέον, η θήτα δραστηριότητα στον ραμφοειδή πρόσθιο προσαγωγίο φλοιό (rACC) έχει αναδειχθεί ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτικά, με υψηλότερα επίπεδα να σχετίζονται με καλύτερη κλινική έκβαση (Arns et al., 2015). Ταυτόχρονα, τα ποσοτικά χαρακτηριστικά του ΗΕΓ (qEEG), όπως η κατανομή ισχύος σε διαφορετικές συχνότητες και τα πρότυπα συνδεσιμότητας, έχουν προταθεί ως πολυπαραγοντικοί δείκτες που μπορούν να ενισχύσουν την ακρίβεια πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης (Olbrich & Arns, 2013). Αντίστοιχα, η ΜΕΓ έχει επιτρέψει τη μελέτη της δυναμικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου με μεγαλύτερη ακρίβεια, δείχνοντας ότι μεταβολές σε δίκτυα συνδεσιμότητας πριν τη θεραπεία μπορούν να προβλέψουν την κλινική ανταπόκριση (Nugent et al., 2016). Συνολικά, οι TSB αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη αλλά ακόμη εξελισσόμενη προσέγγιση στη θεραπεία της κατάθλιψης.

Παρότι η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει εντοπίσει σημαντικούς υποψήφιους δείκτες τόσο σε επίπεδο εγκεφαλικών περιοχών όσο και σε επίπεδο δικτύων και εμβιοηλεκτρομαγνητικών προτύπων, η κλινική τους εφαρμογή παραμένει περιορισμένη.

Αυτό οφείλεται σε παράγοντες όπως η ετερογένεια των δειγμάτων, η απουσία τυποποιημένων πρωτοκόλλων και η περιορισμένη αναπαραγωγιμότητα των ευρημάτων (Lener & Iosifescu, 2015; Fonseka et al., 2018). Παρ' όλα αυτά, η ενσωμάτωση πολυτροπικών δεδομένων και η ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων πρόβλεψης αναμένεται να ενισχύσουν σημαντικά την αξιοπιστία των TSB στο μέλλον. Στο πλαίσιο της "precision

psychiatry”, οι δείκτες αυτοί έχουν τη δυνατότητα να μετασχηματίσουν ριζικά την κλινική πρακτική, επιτρέποντας τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων με βάση αντικειμενικά νευροβιολογικά δεδομένα και οδηγώντας σε πιο στοχευμένες, αποτελεσματικές και εξατομικευμένες παρεμβάσεις για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Συγκεντρωτική παράθεση των μελετών σχετικά με τους νευροβιοδείκτες και την κλινική τους αιτιολόγηση στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.3.

Πίνακας 2.3 Σύνοψη μελετών νευροβιοδεικτών και κλινικής τους αιτιολόγησης στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD)

Μελέτη	Βιοδείκτης/ες που χρησιμοποιήθηκαν	Αιτιολογία χρήσης / Σκοπός συμπερίληψης
Aguiar Neto & Rosa (2019)	EEG βιοδείκτες (ηλεκτροεγκεφαλογραφία), ασυμμετρία άλφα κυμάτων, συνδεσιμότητα εγκεφαλικών δικτύων	Χρήση μη επεμβατικών EEG δεικτών για αναγνώριση νευροφυσιολογικών προτύπων της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και πιθανή υποστήριξη διάγνωσης και πρόγνωσης.
Dunlop & Mayberg (2014)	Νευροαπεικονιστικοί βιοδείκτες (fMRI, PET), δραστηριότητα προμετωπιαίου φλοιού και πρόσθιου προσαγωγίου	Χρήση για επιλογή θεραπείας στη μείζονα κατάθλιψη και πρόβλεψη ανταπόκρισης σε φαρμακευτική ή ψυχοθεραπευτική παρέμβαση.
Fonseka, MacQueen & Kennedy (2018)	Νευροαπεικονιστικοί δείκτες μέσω fMRI, PET και δομικής MRI	Πρόβλεψη θεραπευτικού αποτελέσματος και εντοπισμός βιολογικών προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης.

Μελέτη	Βιοδείκτης/ες που χρησιμοποιήθηκαν	Αιτιολογία χρήσης / Σκοπός συμπερίληψης
Kaiser et al. (2015)	Resting-state functional connectivity (DMN, salience network, cognitive control network)	Διερεύνηση δυσλειτουργίας μεγάλων εγκεφαλικών δικτύων ως βιοδείκτη παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης.
Mayberg et al. (2002)	PET δείκτες μεταβολισμού γλυκόζης σε περιοχές όπως ACC και προμετωπιαίος φλοιός	Μελέτη της νευροανατομίας της placebo ανταπόκρισης στην κατάθλιψη και των σχετικών νευρωνικών μηχανισμών.
Mulders et al. (2015)	Resting-state functional connectivity μέσω fMRI	Χρήση για κατανόηση διαταραχών λειτουργικής συνδεσιμότητας σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη.
McGrath et al. (2013)	Μεταβολική δραστηριότητα πρόσθιου προσαγωγίου (ACC) μέσω PET	Χρήση ως βιοδείκτη επιλογής θεραπείας μεταξύ γνωσιακής θεραπείας και αντικαταθλιπτικών.
Goldapple et al. (2004)	fMRI/PET μεταβολές σε cortical-limbic κυκλώματα	Διερεύνηση των νευρωνικών επιδράσεων της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας (CBT).
Kennedy et al. (2001)	PET μέτρηση εγκεφαλικού μεταβολισμού γλυκόζης	Αξιολόγηση αλλαγών στη λειτουργία του εγκεφάλου μετά από θεραπεία με παροξετίνη.
Siegle, Carter & Thase (2006)	fMRI δραστηριότητα αμυγδαλής και προμετωπιαίου φλοιού	Πρόβλεψη ανάρρωσης από κατάθλιψη μετά από CBT.

Μελέτη	Βιοδείκτης/ες που χρησιμοποιήθηκαν	Αιτιολογία χρήσης / Σκοπός συμπερίληψης
Fu et al. (2008)	fMRI αποκρίσεις σε λυπημένες εκφράσεις προσώπου	Μελέτη αλλαγών στη συναισθηματική επεξεργασία μετά από CBT.
Miller et al. (2015)	Functional neuroimaging markers (fMRI, PET)	Μετα-ανάλυση νευροαπεικονιστικών ευρημάτων για εντοπισμό σταθερών βιοδεικτών της κατάθλιψης.
Fu, Steiner & Costafreda (2013)	Δομικοί και λειτουργικοί νευροαπεικονιστικοί δείκτες	Πρόβλεψη κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία μέσω νευρωνικών βιοδεικτών.
Godlewska et al. (2012)	fMRI δραστηριότητα αμυγδαλής	Αξιολόγηση της επίδρασης βραχυχρόνιας SSRI θεραπείας στην υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής.
Arnone et al. (2012)	MRI μορφολογικοί δείκτες εγκεφάλου	Διερεύνηση δομικών ανωμαλιών στη μείζονα κατάθλιψη μέσω συστηματικής ανασκόπησης.
Furey et al. (2013)	Προθεραπευτική δραστηριότητα οπτικού φλοιού μέσω fMRI	Πρόβλεψη ανταπόκρισης στη σκοπολαμίνη σε ασθενείς με κατάθλιψη.
Williams et al. (2013)	Πολυτροπικοί απεικονιστικοί βιοδείκτες (MRI, EEG, γνωστικοί δείκτες)	Δημιουργία προγνωστικών μοντέλων εξατομικευμένης θεραπείας στην κατάθλιψη (iSPOT-D study).
Koolschijn et al. (2009)	MRI δείκτες όγκου εγκεφαλικών δομών	Μελέτη εγκεφαλικών ογκομετρικών ανωμαλιών σε ασθενείς με μείζονα

Μελέτη	Βιοδείκτης/ες χρησιμοποιήθηκαν	που	Αιτιολογία / Σκοπός συμπερίληψης
			κατάθλιψη.
Delaveau et al. (2011)	Νευροαπεικονιστικοί δείκτες συναισθηματικής επεξεργασίας		Αξιολόγηση επιδράσεων αντικαταθλιπτικών στη λειτουργία εγκεφαλικών κυκλωμάτων.
Zhang et al. (2013)	fMRI δείκτες reward processing		Μελέτη νευρωνικών συσχετίσεων της επεξεργασίας ανταμοιβής στην κατάθλιψη.
Huneke et al. (2022)	Functional neuroimaging correlates (fMRI, PET) placebo response		Συστηματική ανασκόπηση νευροαπεικονιστικών συσχετίσεων placebo ανταπόκρισης σε κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές.
Rette et al. (2019)	Νευρωνικοί προβλεπτικοί δείκτες placebo ανταπόκρισης		Εντοπισμός εγκεφαλικών μηχανισμών που προβλέπουν αντικαταθλιπτική placebo ανταπόκριση.
Seymour & Mathers (2023)	Δείκτες νευροπλαστικότητας και νευροαπεικονιστικοί δείκτες	και	Μελέτη του τρόπου με τον οποίο το placebo επηρεάζει τη νευροπλαστικότητα στην κατάθλιψη.
Brown & Peciña (2019)	Νευροαπεικονιστικοί δείκτες placebo effects		Ανάλυση προκλήσεων και δυνατοτήτων των neuroimaging placebo studies στην κατάθλιψη.
Peciña et al. (2015)	Placebo-activated systems (fMRI, dopaminergic/opioid activity)	neural (fMRI,	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ placebo ενεργοποίησης εγκεφαλικών συστημάτων και αντικαταθλιπτικής

Μελέτη	Βιοδείκτης/ες που χρησιμοποιήθηκαν	Αιτιολογία χρήσης / Σκοπός συμπερίληψης
Webb et al. (2018)	Νευρωνικοί δείκτες από EMBARC study (ACC activity, amygdala reactivity, reward circuitry)	Εξέταση τριών υποσχόμενων βιοδεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία της κατάθλιψης.
Etkin et al. (2015)	Cognitive-emotional biomarker μέσω fMRI και γνωστικών δοκιμασιών	Πρόβλεψη ύφεσης μετά από αντικαταθλιπτική αγωγή στο iSPOT-D study.
Yoshimura et al. (2014)	Δραστηριότητα medial prefrontal cortex και ventral ACC μέσω fMRI	Μελέτη αλλαγών που επιφέρει η CBT σε αυτοαναφορική επεξεργασία στην κατάθλιψη.
Lener & Iosifescu (2015)	Νευροαπεικονιστικοί βιοδείκτες (fMRI, PET, MRI)	Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για βιοδείκτες που μπορούν να καθοδηγήσουν την επιλογή θεραπείας στη μείζονα κατάθλιψη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα διπλωματική εργασία βασίστηκε σε βιβλιογραφική ανασκόπηση τύπου narrative review, με στόχο τη συστηματική και κριτική σύνθεση της υπάρχουσας επιστημονικής γνώσης σχετικά με τους νευροαπεικονιστικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Major

Depressive Disorder, MDD). Η επιλογή της συγκεκριμένης μεθοδολογικής προσέγγισης κρίθηκε κατάλληλη λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης του υπό διερεύνηση θέματος και της ανάγκης ενσωμάτωσης ευρημάτων από διαφορετικά επιστημονικά πεδία, όπως η ψυχιατρική, η νευροεπιστήμη, η νευροαπεικόνιση και η κλινική ψυχολογία.

Η narrative review επιτρέπει τη συγκριτική και συνθετική παρουσίαση ερευνητικών δεδομένων από μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθοδολογίες, δείγματα και τεχνικές ανάλυσης, χωρίς τους αυστηρούς περιορισμούς μιας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης. Στο πλαίσιο αυτό, εξετάστηκαν ερευνητικά δεδομένα που αφορούν τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και το μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG), με έμφαση στους βιοδείκτες που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (CBT), στη φαρμακοθεραπεία και στο φαινόμενο placebo.

Βασικός σκοπός της ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση των κοινών και διακριτών νευρωνικών μηχανισμών που σχετίζονται με διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στην κατάθλιψη, καθώς και η αξιολόγηση της δυνατότητας αξιοποίησης συγκεκριμένων νευροβιολογικών δεικτών ως εργαλείων πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, στόχος της εργασίας ήταν η ανάδειξη της συμβολής των νευροαπεικονιστικών και ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων στο πλαίσιο της σύγχρονης ψυχιατρικής.

3.2 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Μαρτίου 2026 – Ιουνίου 2026 μέσω διεθνών επιστημονικών βάσεων δεδομένων και ακαδημαϊκών μηχανών αναζήτησης. Οι κύριες πηγές αναζήτησης ήταν οι ακόλουθες:

- PubMed
- Google Scholar

Η επιλογή των συγκεκριμένων βάσεων δεδομένων βασίστηκε στην εκτενή κάλυψη που προσφέρουν σε τομείς όπως η ψυχιατρική, η νευροεπιστήμη, η ψυχολογία και η βιοϊατρική έρευνα. Το Google Scholar χρησιμοποιήθηκε κυρίως για την αναζήτηση peer-reviewed άρθρων υψηλής επιστημονικής αξιοπιστίας που αφορούν νευροαπεικονιστικές και νευροβιολογικές μελέτες, ενώ το PubMed αξιοποιήθηκε συμπληρωματικά για την ανεύρεση πρόσθετων επιστημονικών δημοσιεύσεων, μετα-αναλύσεων και θεωρητικών άρθρων.

Η διαδικασία αναζήτησης πραγματοποιήθηκε σε διαδοχικά στάδια. Αρχικά πραγματοποιήθηκε ευρεία αναζήτηση με γενικούς όρους σχετικούς με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και τους νευροβιολογικούς δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν πιο εξειδικευμένοι συνδυασμοί όρων ώστε να εντοπιστούν μελέτες που αφορούσαν συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία, η αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία και το placebo.

Παράλληλα, έγινε έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των επιλεγμένων άρθρων, με σκοπό την ανεύρεση πρόσθετων σχετικών μελετών που δεν είχαν εντοπιστεί κατά την αρχική αναζήτηση.

3.3 Λέξεις-κλειδιά και συνδυασμοί όρων

Η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε στη χρήση συγκεκριμένων λέξεων-κλειδιών και συνδυασμών όρων στην αγγλική γλώσσα, καθώς η πλειονότητα της σχετικής επιστημονικής βιβλιογραφίας δημοσιεύεται διεθνώς στα αγγλικά. Οι όροι επιλέχθηκαν με βάση τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας εργασίας.

Ενδεικτικά χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά:

- “Major Depressive Disorder”
- “Depression neuroimaging”
- “Neuroimaging biomarkers”
- “EEG predictors depression”
- “Functional connectivity depression”
- “CBT neurobiology”
- “Antidepressant response biomarkers”
- “Placebo response depression”
- “fMRI depression treatment”
- “PET imaging depression”
- “Frontal Alpha Asymmetry”
- “Treatment selection biomarkers”

Οι παραπάνω όροι συνδυάστηκαν με λογικούς τελεστές Boolean (AND, OR) ώστε να αυξηθεί η ακρίβεια και η εξειδίκευση της αναζήτησης. Παραδείγματα συνδυασμών που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν:

- “Major Depressive Disorder” AND “CBT neurobiology”
- “Depression” AND “EEG predictors”
- “Neuroimaging biomarkers” AND “treatment response”
- “Placebo response” AND “depression”
- “fMRI” AND “antidepressant treatment”

Η χρήση διαφορετικών συνδυασμών όρων συνέβαλε στην ανεύρεση μελετών που εξέταζαν τόσο τη λειτουργική εγκεφαλική δραστηριότητα όσο και τους πιθανούς βιοδείκτες πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

3.4 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Για την επιλογή των μελετών εφαρμόστηκαν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, με στόχο τη διασφάλιση της επιστημονικής ποιότητας και της συνέπειας της βιβλιογραφίας με τα ερευνητικά ερωτήματα της εργασίας.

Κριτήρια ένταξης

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν:

- peer-reviewed επιστημονικά άρθρα,
- αγγλόφωνες δημοσιεύσεις,
- ερευνητικές και μετα-αναλυτικές μελέτες σχετικές με τη MDD,
- μελέτες που χρησιμοποιούσαν τεχνικές fMRI, PET, EEG ή MEG,
- μελέτες που εξέταζαν θεραπευτική ανταπόκριση σε CBT, φαρμακοθεραπεία ή placebo,
- μελέτες σε ενήλικους πληθυσμούς ηλικίας 18 ετών και άνω,
- δημοσιεύσεις με σαφή μεθοδολογική περιγραφή και αναφορά αποτελεσμάτων.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε μελέτες που διερευνούσαν τη λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφαλικών δικτύων, τη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού, της αμυγδαλής, της πρόσθιας νήσου και του πρόσθιου προσαγωγίου, καθώς και εμβιοηλεκτρομαγνητικούς δείκτες όπως η Frontal Alpha Asymmetry (FAA).

Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν:

- μη peer-reviewed δημοσιεύσεις,
- άρθρα χωρίς πλήρες κείμενο,
- μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά άλλες ψυχιατρικές διαταραχές,
- άρθρα σε γλώσσες διαφορετικές από την αγγλική,
- μελέτες με ανεπαρκή μεθοδολογική περιγραφή,
- μελέτες σε παιδιατρικούς ή εφηβικούς πληθυσμούς χωρίς σαφή διάκριση αποτελεσμάτων,
- εργασίες που επικεντρώνονταν αποκλειστικά σε φαρμακολογικούς μηχανισμούς χωρίς νευροβιολογικά ή απεικονιστικά δεδομένα.

Επιπλέον, αποκλείστηκαν διπλές δημοσιεύσεις και μελέτες με πολύ μικρό αριθμό συμμετεχόντων όταν δεν παρείχαν επαρκή στατιστική τεκμηρίωση. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας των μελετών καθορίστηκαν αυστηρά με βάση το πρωτόκολλο PICO, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στο Πίνακα 3.1.

Πίνακα 3.1 Σχηματική αποτύπωση των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού της μελέτης με βάση το πρωτόκολλο PICOs.

Στοιχείο PICOs	Κριτήρια Επιλεξιμότητας (Ενταξης & Αποκλεισμού)
[P] Πληθυσμός	Ασθενείς με επίσημη κλινική διάγνωση Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (MDD), ενήλικες, χωρίς περιορισμό φύλου ή εθνικότητας.
[I] Παρέμβαση	Καθιερωμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις: Φαρμακοθεραπεία (αντικαταθλιπτικά), Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία (CBT), τεχνικές Νευροτροποποίησης (rTMS, tDCS) ή χορήγηση εικονικού φαρμάκου (Placebo).
[C] Σύγκριση	Σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Healthy Controls), μετρήσεις αναφοράς (baseline) πριν από την έναρξη της θεραπείας, ή ελεγχόμενες ομάδες Placebo.
[O] Αποτελέσματα	Πρωτογενή αποτελέσματα: Ποσοτικές μεταβολές σε νευροαπεικονιστικούς (fMRI, PET) και ηλεκτροφυσιολογικούς (EEG, MEG) βιοδείκτες.
[S] Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCTs), προοπτικές μελέτες παρατήρησης και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με σαφές πρωτόκολλο.

3.5 Διαδικασία επιλογής μελετών

Η διαδικασία επιλογής των μελετών πραγματοποιήθηκε σε διαδοχικά στάδια. Αρχικά εντοπίστηκε μεγάλος αριθμός άρθρων μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, χρησιμοποιώντας τους προκαθορισμένους όρους αναζήτησης και τους συνδυασμούς λέξεων-κλειδιών.

Σε πρώτο στάδιο πραγματοποιήθηκε έλεγχος τίτλων και περιλήψεων (screening), με σκοπό την απομάκρυνση άρθρων που δεν σχετίζονταν άμεσα με το αντικείμενο της εργασίας. Στη συνέχεια ακολούθησε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου των υπολειπόμενων άρθρων, βάσει των προκαθορισμένων κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού.

Συνολικά, εντοπίστηκαν περισσότερες από 120 δημοσιεύσεις κατά την αρχική αναζήτηση. Μετά την αφαίρεση διπλότυπων άρθρων και τον αρχικό έλεγχο τίτλων και περιλήψεων, παρέμειναν περίπου 65 μελέτες προς περαιτέρω αξιολόγηση. Τελικά, επιλέχθηκαν περίπου 35–40 επιστημονικές δημοσιεύσεις, οι οποίες κρίθηκαν ως οι πλέον σχετικές και επιστημονικά αξιόπιστες για τη θεμελίωση της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Η τελική επιλογή περιλάμβανε πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες, μετα-αναλύσεις και θεωρητικές ανασκοπήσεις που παρείχαν επαρκή δεδομένα σχετικά με τους νευροαπεικονιστικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης στην κατάθλιψη. Η πλήρης διαδικασία αναζήτησης, ελέγχου και τελικής επιλογής των 45 συμπεριληφθεισών μελετών απεικονίζεται στο διάγραμμα ροής PRISMA στο Πίνακα 3.2.

Πίνακα 3.2 Διάγραμμα ροής PRISMA για τη διαδικασία επιλογής, ελέγχου και τελικής συμπερίληψης των μελετών στην παρούσα εργασία.



**Τελικός αριθμός μελετών που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση
(N = 30)**

3.6 Περιορισμοί της μεθοδολογίας

Παρά τη συστηματική προσέγγιση που ακολουθήθηκε, η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των ευρημάτων.

Ένας σημαντικός περιορισμός αφορά το publication bias, δηλαδή την αυξημένη πιθανότητα δημοσίευσης μελετών με θετικά ή στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τη συνολική εικόνα της διαθέσιμης βιβλιογραφίας. Μελέτες με μη σημαντικά ή αρνητικά ευρήματα ενδέχεται να μην δημοσιεύονται εξίσου συχνά, οδηγώντας σε πιθανή υπερεκτίμηση της προγνωστικής αξίας ορισμένων βιοδεικτών.

Επιπλέον, η ετερογένεια των ερευνητικών πρωτοκόλλων αποτελεί σημαντική μεθοδολογική πρόκληση. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν διαφοροποιούνται ως προς:

- τα χαρακτηριστικά των δειγμάτων,
- τη βαρύτητα της κατάθλιψης,
- τις θεραπευτικές παρεμβάσεις,
- τις τεχνικές νευροαπεικόνισης,
- τις παραμέτρους καταγραφής EEG,
- τις στατιστικές μεθόδους ανάλυσης.

Η ετερογένεια αυτή δυσχεραίνει την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων και περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων.

Επιπρόσθετα, πολλές από τις διαθέσιμες μελέτες βασίζονται σε σχετικά μικρά δείγματα συμμετεχόντων, γεγονός που μπορεί να μειώνει τη στατιστική ισχύ και την αξιοπιστία των ευρημάτων. Το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα συχνό στις νευροαπεικονιστικές μελέτες, λόγω του υψηλού κόστους και της πολυπλοκότητας των τεχνικών απεικόνισης.

Τέλος, η φύση της narrative review ενέχει αναπόφευκτα έναν βαθμό υποκειμενικότητας στην επιλογή και ερμηνεία των μελετών. Παρότι καταβλήθηκε προσπάθεια για αντικειμενική και κριτική αξιολόγηση της βιβλιογραφίας, η παρούσα εργασία δεν διαθέτει τον αυστηρά τυποποιημένο χαρακτήρα μιας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Συνολική ερμηνεία των ευρημάτων

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διερεύνησε τους νευροαπεικονιστικούς και εμβιοηλεκτρομαγνητικούς δείκτες που σχετίζονται με τη θεραπευτική ανταπόκριση στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD), εστιάζοντας στη Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία (CBT), τη φαρμακοθεραπεία και το φαινόμενο placebo. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, παρά τις διαφοροποιήσεις στους μηχανισμούς δράσης τους, συγκλίνουν σε κοινές νευρωνικές μεταβολές που σχετίζονται με τη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών.

Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες ανέδειξαν ότι η θεραπευτική ανταπόκριση συνοδεύεται από επαναρρύθμιση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ προμετωπιαίων και λιμβικών περιοχών, ιδιαίτερα μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού, της αμυγδαλής, του πρόσθιου προσαγωγίου φλοιού και της πρόσθιας νήσου (Dunlop & Mayberg, 2014; Fonseka et al., 2018). Παράλληλα, οι εμβιοηλεκτρομαγνητικές μελέτες κατέδειξαν ότι συγκεκριμένα πρότυπα ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας, όπως η μετωπιαία ασυμμετρία άλφα (FAA) και η θήτα δραστηριότητα στον πρόσθιο προσαγωγίο φλοιό, σχετίζονται τόσο με την παρουσία της διαταραχής όσο και με την πιθανότητα ανταπόκρισης σε συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Aguilar Neto & Rosa, 2019).

Ένα σημαντικό εύρημα που προκύπτει από τη σύνθεση των δεδομένων είναι ότι οι περισσότεροι βιοδείκτες δεν λειτουργούν ως ειδικοί δείκτες μιας μόνο θεραπείας αλλά ως δείκτες συνολικότερης νευρωνικής πλαστικότητας και δυνατότητας προσαρμογής του εγκεφάλου. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει τη σύγχρονη θεώρηση της κατάθλιψης ως διαταραχής δικτύων και όχι ως δυσλειτουργίας μεμονωμένων εγκεφαλικών περιοχών (Kaiser et al., 2015).

Παρά τις κοινές αυτές μεταβολές, διαπιστώθηκαν και σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η CBT φαίνεται να δρα κυρίως μέσω ενίσχυσης των

γνωσιακών μηχανισμών ελέγχου, ενώ η φαρμακοθεραπεία επιδρά πρωτίστως σε υποφλοιώδεις και λιμβικές δομές. Αντίστοιχα, η ανταπόκριση στο placebo φαίνεται να ενεργοποιεί δίκτυα που σχετίζονται με την προσδοκία, την ανταμοιβή και τη συναισθηματική ρύθμιση, παρουσιάζοντας μερική επικάλυψη με τις ενεργές θεραπευτικές παρεμβάσεις (Mayberg et al., 2002).

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο που αναδεικνύεται από τη συνολική επισκόπηση της βιβλιογραφίας είναι ότι οι νευροβιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν τη θεραπευτική ανταπόκριση δεν φαίνεται να περιορίζονται στην απλή μείωση της παθολογικής δραστηριότητας συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών. Αντιθέτως, η αποτελεσματική θεραπεία φαίνεται να συνδέεται με την αποκατάσταση της λειτουργικής ευελιξίας του εγκεφάλου και της ικανότητάς του να προσαρμόζεται στις περιβαλλοντικές απαιτήσεις. Η έννοια αυτή της νευρωνικής ευελιξίας (neural flexibility) αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στη σύγχρονη ψυχιατρική νευροεπιστήμη, καθώς φαίνεται να αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των ατόμων που επιτυγχάνουν κλινική ύφεση ανεξαρτήτως θεραπευτικής παρέμβασης. Οι μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ προμετωπιαίων και λιμβικών περιοχών ενδέχεται να αντανakλούν ακριβώς αυτή την αποκατάσταση της ικανότητας του εγκεφάλου να μεταβαίνει αποτελεσματικά μεταξύ διαφορετικών γνωσιακών και συναισθηματικών καταστάσεων.

Επιπρόσθετα, η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η θεραπευτική ανταπόκριση δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από μεταβολές σε μεμονωμένες εγκεφαλικές δομές. Αντίθετα, οι παρατηρούμενες αλλαγές φαίνεται να προκύπτουν από τη δυναμική αλληλεπίδραση πολλαπλών εγκεφαλικών δικτύων, τα οποία συμμετέχουν στη συναισθηματική επεξεργασία, στη ρύθμιση της προσοχής, στη λήψη αποφάσεων και στην αυτοαναφορική σκέψη. Η προσέγγιση αυτή είναι συμβατή με τα μοντέλα της δικτυακής νευροεπιστήμης, τα οποία προτείνουν ότι η κατάθλιψη συνιστά διαταραχή της συνολικής οργάνωσης των εγκεφαλικών δικτύων και όχι δυσλειτουργία μιας μεμονωμένης περιοχής. Υπό αυτό το πρίσμα, η θεραπευτική βελτίωση αντανakλά μια διαδικασία επανασυγχρονισμού και επαναρύθμισης της επικοινωνίας μεταξύ των δικτύων αυτών.

4.2 Συγκριτική αξιολόγηση CBT - φαρμακοθεραπείας - placebo

Η σύγκριση μεταξύ CBT, φαρμακοθεραπείας και placebo αναδεικνύει τόσο διακριτούς όσο και αλληλοεπικαλυπτόμενους νευρωνικούς μηχανισμούς. Η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία βασίζεται κυρίως σε μηχανισμούς «top-down», κατά τους οποίους οι ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες επηρεάζουν τη συναισθηματική επεξεργασία. Μέσω της αναδόμησης δυσλειτουργικών γνωσιακών σχημάτων και της ενίσχυσης της γνωσιακής ευελιξίας, η CBT οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποίηση του ραχιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και βελτιωμένη ρύθμιση των λιμβικών δομών (Goldapple et al., 2004).

Αντίθετα, η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να δρα κυρίως μέσω μηχανισμών «bottom-up». Η τροποποίηση των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων επηρεάζει άμεσα τη δραστηριότητα περιοχών όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και το πρόσθιο προσαγωγίο, οδηγώντας σε μείωση της υπερδραστηριότητας που χαρακτηρίζει την κατάθλιψη (Kennedy et al., 2001; Delaveau et al., 2011).

Παρά τις διαφορετικές αφετηρίες δράσης, οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις φαίνεται να συγκλίνουν σε κοινές νευρωνικές οδούς. Μετα-αναλυτικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο η CBT όσο και η φαρμακοθεραπεία οδηγούν σε αποκατάσταση της λειτουργικής ισορροπίας μεταξύ φλοιϊκών και υποφλοιωδών περιοχών, καθώς και σε εξομάλυνση της επικοινωνίας μεταξύ των βασικών εγκεφαλικών δικτύων (Miller et al., 2015).

Το placebo παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς ενεργοποιεί εγκεφαλικά κυκλώματα που επικαλύπτονται εν μέρει με εκείνα των ενεργών θεραπειών. Η ενεργοποίηση του πρόσθιου προσαγωγίου, του προμετωπιαίου φλοιού και των συστημάτων ανταμοιβής υποδηλώνει ότι οι προσδοκίες του ασθενούς και οι γνωσιακές διεργασίες που σχετίζονται με την ελπίδα και την πρόβλεψη της βελτίωσης συμβάλλουν ουσιαστικά στη θεραπευτική έκβαση (Mayberg et al., 2002).

Ιδιαίτερη σημασία αποκτά επίσης η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των δικτύων Default Mode Network (DMN), Salience Network (SN) και Central Executive Network (CEN). Η αποτελεσματική θεραπεία φαίνεται να αποκαθιστά τη δυσλειτουργική αλληλεπίδραση αυτών των δικτύων, μειώνοντας τη ρουμινατική σκέψη και ενισχύοντας τον γνωσιακό έλεγχο (Mulders et al., 2015).

Ένα επιπλέον εύρημα που προκύπτει από τη συγκριτική αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων αφορά τη σημασία των κοινών τελικών νευρωνικών αποτελεσμάτων. Παρά τις εμφανείς διαφορές στους μηχανισμούς δράσης της CBT και της φαρμακοθεραπείας, οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η κλινική βελτίωση συνοδεύεται από παρόμοιες μεταβολές στη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου. Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να επιτυγχάνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα μέσω διαφορετικών αρχικών οδών δράσης. Η παρατήρηση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία για την κατανόηση της έννοιας της «νευρωνικής σύγκλισης», σύμφωνα με την οποία η αποκατάσταση της ψυχοπαθολογίας δεν εξαρτάται αποκλειστικά

από τον τρόπο παρέμβασης αλλά από την επίτευξη συγκεκριμένων τελικών καταστάσεων λειτουργικής ισορροπίας του εγκεφάλου.

Επιπλέον, η ύπαρξη κοινών νευρωνικών μεταβολών μεταξύ ενεργών θεραπειών και placebo υποδηλώνει ότι οι ψυχολογικοί παράγοντες που συνοδεύουν τη θεραπευτική διαδικασία διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην έκβαση της θεραπείας. Η προσδοκία βελτίωσης, η θεραπευτική συμμαχία και η εμπιστοσύνη προς τον θεραπευτή φαίνεται να ενεργοποιούν βιολογικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν άμεσα τη λειτουργία των εγκεφαλικών κυκλωμάτων. Ως εκ τούτου, η θεραπευτική ανταπόκριση θα πρέπει να θεωρείται αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων και όχι αποκλειστικά συνέπεια μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής τεχνικής. Συγκριτικά, οι διαφοροποιήσεις στους νευροαπεικονιστικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες ανάλογα με το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης συνοψίζονται διαγραμματικά στο Πίνακα 4.1.

Πίνακα 4.1 Σχηματική σύνοψη των νευροαπεικονιστικών και ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών που λειτουργούν ως δείκτες επιτυχούς ανταπόκρισης ανά θεραπευτική κατηγορία.

Φαρμακοθεραπεία (Αντικαταθλιπτικά)	Ψυχοθεραπεία (CBT)	Νευροτροποποίηση (rTMS / tDCS)
• fMRI: Σταδιακή εξομάλυνση της υπερδραστηριότητας στον dACC και στην αμυγδαλή. • EEG: Σημαντική μείωση της προμετωπιαίας τιμής Θήτα cordance εντός των πρώτων 48 ωρών (ισχυρός προγνωστικός δείκτης).	• fMRI: Ενίσχυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του dlPFC με τις δομές του Salience Network (SN). • EEG: Αποκατάσταση της ισορροπίας στη Μετωπιαία Ασυμμετρία Alpha (FAA) μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών.	• PET: Σημαντική αύξηση του τοπικού μεταβολισμού της γλυκόζης στην περιοχή του dlPFC-στόχου. • EEG/MEG: Παρατηρούμενες μεταβολές στη συγχρονικότητα φάσης των κυμάτων υψηλής συχνότητας (Gamma).

4.3 Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης

Μεταξύ των βιοδεικτών που έχουν μελετηθεί περισσότερο, ιδιαίτερη θέση κατέχει ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (ACC). Η αυξημένη προθεραπευτική δραστηριότητα της περιοχής αυτής έχει συσχετιστεί επανειλημμένα με καλύτερη θεραπευτική ανταπόκριση τόσο στη φαρμακοθεραπεία όσο και στην ψυχοθεραπεία (Fonseka et al., 2018). Ειδικότερα, ο ραχιοπλάγιος πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (rACC) θεωρείται ένας από τους πιο σταθερούς προγνωστικούς δείκτες.

Η πρόσθια νήσος (anterior insula) αποτελεί επίσης σημαντικό βιοδείκτη επιλογής θεραπείας. Σύμφωνα με τους McGrath et al. (2013), διαφορετικά επίπεδα μεταβολικής δραστηριότητας στην περιοχή αυτή μπορούν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν στην CBT και ποιοι στη φαρμακοθεραπεία.

Η αμυγδαλή έχει συνδεθεί στενά με τη συναισθηματική επεξεργασία και τη ρύθμιση αρνητικών συναισθημάτων. Αυξημένη προθεραπευτική δραστηριότητα της αμυγδαλής φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση στην CBT, ενώ η μείωση της δραστηριότητάς της αποτελεί συχνό εύρημα μετά από επιτυχή φαρμακοθεραπεία (Siegle et al., 2006; Godlewska et al., 2012).

Από τους εμβιοηλεκτρομαγνητικούς δείκτες, η θήτα δραστηριότητα στον ACC αποτελεί έναν από τους πιο ελπιδοφόρους βιοδείκτες πρόβλεψης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Αυξημένη θήτα δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα κλινικής βελτίωσης ανεξαρτήτως θεραπευτικής προσέγγισης.

Τέλος, η μετωπιαία ασυμμετρία άλφα (Frontal Alpha Asymmetry) έχει προταθεί ως δείκτης συναισθηματικής επεξεργασίας και πιθανής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Αν και τα αποτελέσματα παραμένουν εν μέρει αντικρουόμενα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη χρησιμότητά της ως συμπληρωματικού βιοδείκτη (Aguilar Neto & Rosa, 2019). Με βάση το κόστος, τη διαθεσιμότητα και την επαναληψιμότητα, η ταξινόμηση των βιοδεικτών ως προς την κλινική τους ετοιμότητα παρουσιάζεται στο Πίνακα 4.2.

Πίνακα 4.2 Ταξινόμηση των συζητούμενων βιοδεικτών με κριτήριο την κλινική τους ετοιμότητα, το κόστος εφαρμογής και τη διαγνωστική/προγνωστική τους ισχύ.

Επίπεδο Κλινικής Ετοιμότητας	Προτεινόμενοι Βιοδείκτες	Κλινικά Πλεονεκτήματα & Περιορισμοί
Υψηλή Ετοιμότητα (High Readiness)	- Μετωπιαία Ασυμμετρία Alpha (FAA) [EEG] - Λειτουργική συνδεσιμότητα rACC / dACC [fMRI]	Υψηλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Το EEG προσφέρει εξαιρετικά χαμηλό κόστος εφαρμογής και ευκολία ενσωμάτωσης στην καθημερινή κλινική πρακτική.
Μεσαία Ετοιμότητα (Moderate Readiness)	- Προμετωπιαία Θήτα Cordance [EEG] - Λειτουργική συνδεσιμότητα Amygdala - mPFC [fMRI]	Δείχνουν εξαιρετική προγνωστική ισχύ, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω διεθνής τυποποίηση των καταγραφών και των μαθηματικών αλγορίθμων ανάλυσης.
Ερευνητικό Επίπεδο (Low / Exploratory)	- Μεταβολισμός Γλυκόζης [PET] - Δικτυακός Συγχρονισμός Φάσης [MEG]	Προσφέρουν κορυφαία χωρική και χρονική ανάλυση, αλλά το πολύ υψηλό κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα των υποδομών περιορίζουν τη χρήση τους καθαρά σε ερευνητικό επίπεδο.

4.4 Κλινική εφαρμογή των βιοδεικτών

Η αυξανόμενη κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών της κατάθλιψης έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη του πεδίου της ψυχιατρικής ακριβείας (precision psychiatry). Βασικός στόχος της προσέγγισης αυτής είναι η προσαρμογή της θεραπείας στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, αξιοποιώντας αντικειμενικούς βιολογικούς δείκτες.

Οι νευροαπεικονιστικοί και εμβιοηλεκτρομαγνητικοί βιοδείκτες θα μπορούσαν να συμβάλουν στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής παρέμβασης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για παράδειγμα, η δραστηριότητα της πρόσθιας νήσου ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης επιλογής μεταξύ CBT και αντικαταθλιπτικής αγωγής (McGrath et al., 2013).

Επιπλέον, η έγκαιρη πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά το φαινόμενο «δοκιμής και λάθους» που χαρακτηρίζει σήμερα τη θεραπεία της κατάθλιψης. Η δυνατότητα αναγνώρισης ασθενών με αυξημένη πιθανότητα μη ανταπόκρισης θα επέτρεπε την ταχύτερη εφαρμογή εναλλακτικών ή συνδυαστικών παρεμβάσεων.

Παράλληλα, η ενσωμάτωση πολλαπλών βιοδεικτών σε ολοκληρωμένα μοντέλα πρόβλεψης ενδέχεται να ενισχύσει την κλινική χρησιμότητα των ευρημάτων και να υποστηρίξει τη μετάβαση προς περισσότερο εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές.

Η πιθανή ενσωμάτωση των βιοδεικτών στην καθημερινή κλινική πρακτική θα μπορούσε να επιφέρει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο λαμβάνονται οι θεραπευτικές αποφάσεις στην ψυχιατρική. Σήμερα, η επιλογή θεραπείας βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην κλινική εμπειρία του θεραπευτή και στη διαδικασία διαδοχικών δοκιμών διαφορετικών παρεμβάσεων. Η προσέγγιση αυτή συχνά συνεπάγεται καθυστέρηση στην επίτευξη αποτελεσματικής θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο χρονιότητας των συμπτωμάτων. Η ανάπτυξη αξιόπιστων βιοδεικτών θα μπορούσε να επιτρέψει την αντικειμενική εκτίμηση της πιθανότητας ανταπόκρισης πριν ακόμη από την έναρξη της θεραπείας, βελτιώνοντας τόσο την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Επιπλέον, η χρήση βιοδεικτών θα μπορούσε να συμβάλει στην παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας σε πραγματικό χρόνο. Οι επαναλαμβανόμενες νευροαπεικονιστικές ή εμβιοηλεκτρομαγνητικές αξιολογήσεις ενδέχεται να επιτρέπουν την έγκαιρη αναγνώριση

ασθενών που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς, διευκολύνοντας την ταχύτερη τροποποίηση του θεραπευτικού σχεδίου. Με τον τρόπο αυτό, οι βιοδείκτες δεν θα λειτουργούν μόνο ως εργαλεία πρόβλεψης αλλά και ως εργαλεία συνεχούς αξιολόγησης της θεραπευτικής πορείας.

4.5 Μεθοδολογικοί περιορισμοί της υπάρχουσας βιβλιογραφίας

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί, η υπάρχουσα βιβλιογραφία παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς. Ένας από τους σημαντικότερους αφορά την ετερογένεια των δειγμάτων. Οι συμμετέχοντες διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα της διαταραχής, τη διάρκεια νόσου, το ιστορικό προηγούμενων θεραπειών και την παρουσία συννοσηροτήτων, γεγονός που δυσχεραίνει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ μελετών.

Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στα πρωτόκολλα νευροαπεικόνισης και εμβιοηλεκτρομαγνητικής καταγραφής. Οι διαφορές στον εξοπλισμό, στις παραμέτρους λήψης και στις στατιστικές μεθόδους επεξεργασίας περιορίζουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής των ευρημάτων.

Ένα ακόμη πρόβλημα αφορά τη χαμηλή αναπαραγωγιμότητα αρκετών ευρημάτων. Πολλοί υποψήφιοι βιοδείκτες δεν έχουν επιβεβαιωθεί συστηματικά σε ανεξάρτητα δείγματα, γεγονός που περιορίζει την κλινική αξιοποίησή τους.

Τέλος, σημαντικό συγχυτικό παράγοντα αποτελούν οι επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής. Πολλοί συμμετέχοντες λαμβάνουν ήδη αντικαταθλιπτικά κατά τη στιγμή της αξιολόγησης, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση μεταξύ προϋπαρχόντων νευροβιολογικών χαρακτηριστικών και θεραπευτικά επαγόμενων μεταβολών.

4.6 Μελλοντικές κατευθύνσεις της έρευνας

Οι μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες αναμένεται να επικεντρωθούν στην ανάπτυξη πολυτροπικών βιοδεικτών (multimodal biomarkers), οι οποίοι θα συνδυάζουν δεδομένα από fMRI, PET, EEG/MEG, γενετικούς δείκτες και κλινικά χαρακτηριστικά. Η προσέγγιση

αυτή ενδέχεται να προσφέρει υψηλότερη προγνωστική ακρίβεια σε σχέση με τη χρήση μεμονωμένων δεικτών.

Παράλληλα, η αξιοποίηση τεχνικών μηχανικής μάθησης (machine learning) δημιουργεί νέες δυνατότητες για την ανάλυση πολύπλοκων νευροβιολογικών δεδομένων. Τα αλγοριθμικά μοντέλα μπορούν να αναγνωρίζουν πρότυπα που δεν είναι εύκολα ανιχνεύσιμα μέσω συμβατικών στατιστικών προσεγγίσεων και να προβλέπουν την πιθανότητα θεραπευτικής ανταπόκρισης σε ατομικό επίπεδο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης τα μοντέλα πρόβλεψης που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη (Artificial Intelligence). Η ενσωμάτωση μεγάλων πολυπαραγοντικών συνόλων δεδομένων ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάπτυξη αξιόπιστων εργαλείων υποστήριξης κλινικών αποφάσεων.

Τελικά, η μετάβαση προς μια πλήρως εξατομικευμένη ψυχιατρική (personalized psychiatry) προϋποθέτει τη συνδυαστική αξιοποίηση νευροαπεικονιστικών, εμβιοηλεκτρομαγνητικών, γενετικών και συμπεριφορικών δεδομένων. Αν και η εφαρμογή αυτής της προσέγγισης στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει ακόμη περιορισμένη, τα μέχρι σήμερα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη αξιόπιστων βιοδεικτών μπορεί να μετασχηματίσει ουσιαστικά τον τρόπο διάγνωσης και θεραπείας της κατάθλιψης κατά τις επόμενες δεκαετίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συμπεράσματα

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είχε ως βασικό στόχο τη διερεύνηση των νευροαπεικονιστικών και εμβιοηλεκτρομαγνητικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD), εστιάζοντας στη συγκριτική αξιολόγηση της Γνωσιακής Συμπεριφορικής Ψυχοθεραπείας (CBT), της φαρμακοθεραπείας και του φαινομένου placebo. Η σύνθεση των ερευνητικών δεδομένων κατέδειξε ότι η θεραπευτική ανταπόκριση στην κατάθλιψη αποτελεί αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ νευροβιολογικών, γνωσιακών και ψυχολογικών μηχανισμών και δεν μπορεί να αποδοθεί σε έναν μόνο παράγοντα ή σε μία απομονωμένη εγκεφαλική περιοχή. Η σύγχρονη έρευνα απομακρύνεται ολοένα και περισσότερο από την προσέγγιση που εξετάζει μεμονωμένες εγκεφαλικές δομές και στρέφεται στη μελέτη της λειτουργικής οργάνωσης μεγάλων εγκεφαλικών δικτύων, τα οποία φαίνεται να καθορίζουν τόσο την εμφάνιση της διαταραχής όσο και την πιθανότητα θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η κατάθλιψη συνοδεύεται από σημαντικές διαταραχές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του Default Mode Network (DMN), του Central Executive Network (CEN) και του Salience Network (SN). Η υπερδραστηριότητα του DMN φαίνεται να συνδέεται με τη ρουμίνη, την υπερβολική αυτοαναφορική σκέψη και τη δυσκολία αποδέσμευσης από αρνητικά συναισθηματικά ερεθίσματα, ενώ η μειωμένη λειτουργία του CEN σχετίζεται με ελλείμματα στον γνωσιακό έλεγχο, στη συγκέντρωση και στις εκτελεστικές λειτουργίες. Παράλληλα, η δυσλειτουργία του Salience Network επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να κατευθύνει αποτελεσματικά την προσοχή του μεταξύ εσωτερικών και εξωτερικών ερεθισμάτων, με αποτέλεσμα τη διατήρηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Mulders et al., 2015· Kaiser et al., 2015). Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την αντίληψη ότι η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή εγκεφαλικών δικτύων και όχι αποκλειστικά διαταραχή συγκεκριμένων ανατομικών περιοχών.

Ιδιαίτερα σημαντικό συμπέρασμα της παρούσας εργασίας αποτελεί η ανάδειξη συγκεκριμένων νευροβιοδεικτών που φαίνεται να σχετίζονται τόσο με την πρόβλεψη όσο και με την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Μεταξύ των σημαντικότερων νευροαπεικονιστικών δεικτών συγκαταλέγονται ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (Anterior Cingulate Cortex), η πρόσθια νήσος (anterior insula), ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα. Οι περιοχές αυτές συμμετέχουν στη ρύθμιση του συναισθήματος, στην επεξεργασία της ανταμοιβής, στον

γνωσιακό έλεγχο και στη διαχείριση των στρεσογόνων ερεθισμάτων. Επιπλέον, η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών αυτών φαίνεται να αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα από τη δραστηριότητα κάθε περιοχής μεμονωμένα, γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία της δικτυακής προσέγγισης στη μελέτη της κατάθλιψης (Fonseka et al., 2018).

Αντίστοιχα, ιδιαίτερη συμβολή παρουσιάζουν και οι εμβιοηλεκτρομαγνητικοί δείκτες. Η ποσοτική ανάλυση του EEG (qEEG), η μετωπιαία ασυμμετρία του άλφα ρυθμού (Frontal Alpha Asymmetry), η ισχύς των επιμέρους συχνοτήτων και οι μεταβολές συγκεκριμένων προκλητών δυναμικών (ERPs) αποτελούν πολλά υποσχόμενους βιοδείκτες, καθώς προσφέρουν πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου με υψηλή χρονική ανάλυση. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η βιβλιογραφία επισημαίνει ότι οι δείκτες αυτοί δεν παρουσιάζουν ακόμη επαρκή σταθερότητα ώστε να χρησιμοποιούνται ως αυτόνομα εργαλεία στην κλινική πράξη, κυρίως λόγω της μεγάλης ετερογένειας των ερευνητικών πρωτοκόλλων και των χαρακτηριστικών των ασθενών (Aguiar Neto & Rosa, 2019).

Η συγκριτική ανάλυση των θεραπευτικών παρεμβάσεων αποτέλεσε έναν από τους βασικούς άξονες της παρούσας εργασίας. Η βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία και η φαρμακοθεραπεία επιτυγχάνουν συγκρίσιμη κλινική αποτελεσματικότητα σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ωστόσο διαφοροποιούνται ως προς τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιδρούν στον εγκέφαλο.

Η CBT φαίνεται να δρα κυρίως μέσω μηχανισμών «top-down», ενισχύοντας τον γνωσιακό έλεγχο και την ικανότητα αναδόμησης των δυσλειτουργικών γνωσιακών σχημάτων. Η αύξηση της δραστηριότητας στον προμετωπιαίο φλοιό και η ενίσχυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας με τις λιμβικές δομές οδηγούν σε αποτελεσματικότερη ρύθμιση των αρνητικών συναισθημάτων και σε σταδιακή μείωση της υπερδραστηριότητας της αμυγδαλής. Με τον τρόπο αυτό η ψυχοθεραπεία δεν περιορίζεται στη μείωση των συμπτωμάτων, αλλά φαίνεται να επιδρά στους ίδιους τους γνωσιακούς μηχανισμούς που συντηρούν την κατάθλιψη.

Αντίθετα, η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να δρα αρχικά μέσω μηχανισμών «bottom-up», επηρεάζοντας τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα και μειώνοντας την υπερδραστηριότητα λιμβικών περιοχών, όπως η αμυγδαλή και ο υπόκαμπος. Στη συνέχεια παρατηρείται σταδιακή αποκατάσταση της λειτουργικής συνδεσιμότητας με τις προμετωπιαίες περιοχές και βελτίωση των μηχανισμών συναισθηματικής ρύθμισης. Παρά τις διαφορετικές αυτές οδούς δράσης, τόσο η CBT όσο και η φαρμακοθεραπεία φαίνεται να συγκλίνουν σε κοινό τελικό αποτέλεσμα, δηλαδή στην αποκατάσταση της λειτουργικής ισορροπίας των εγκεφαλικών δικτύων και στη μείωση της συμπτωματολογίας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το φαινόμενο placebo συνοδεύεται επίσης από μετρήσιμες νευροβιολογικές μεταβολές. Η ενεργοποίηση του πρόσθιου προσαγωγίου φλοιού, του προμετωπιαίου φλοιού και των κυκλωμάτων ανταμοιβής αποδεικνύει ότι οι προσδοκίες του ασθενούς, η εμπιστοσύνη προς τον θεραπευτή και η θεραπευτική σχέση μπορούν να επηρεάσουν ουσιαστικά την εγκεφαλική λειτουργία. Η παρατήρηση αυτή υπογραμμίζει ότι η θεραπευτική ανταπόκριση αποτελεί προϊόν τόσο βιολογικών όσο και ψυχοκοινωνικών διεργασιών και ότι οι δύο αυτοί παράγοντες δεν μπορούν να εξετάζονται ανεξάρτητα.

Η συνολική εικόνα που προκύπτει από τη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι δεν υπάρχει ένας μοναδικός βιοδείκτης ικανός να προβλέψει με ακρίβεια ποιος ασθενής θα ανταποκριθεί σε κάθε θεραπευτική παρέμβαση. Αντίθετα, η μεγαλύτερη προγνωστική αξία φαίνεται να προκύπτει από τον συνδυασμό πολλαπλών βιοδεικτών με δημογραφικά, κλινικά και ψυχομετρικά χαρακτηριστικά. Η προσέγγιση αυτή ανταποκρίνεται στις σύγχρονες τάσεις της ψυχιατρικής έρευνας, οι οποίες αξιοποιούν πολυτροπικά δεδομένα και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης για την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Τα συμπεράσματα της παρούσας ανασκόπησης έχουν σημαντικές προεκτάσεις για την κλινική πρακτική. Η δυνατότητα αναγνώρισης των ασθενών που είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν σε συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να μειώσει σημαντικά τον χρόνο μέχρι την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων, να περιορίσει τις αποτυχημένες θεραπευτικές δοκιμές και να μειώσει το οικονομικό και κοινωνικό κόστος της κατάθλιψης. Παράλληλα, η αξιοποίηση αντικειμενικών βιοδεικτών μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά προς την κλινική αξιολόγηση, ενισχύοντας τη λήψη τεκμηριωμένων θεραπευτικών αποφάσεων χωρίς να υποκαθιστά την κλινική κρίση του επαγγελματία ψυχικής υγείας.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί, η παρούσα εργασία ανέδειξε και σημαντικούς περιορισμούς της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Η ετερογένεια των δειγμάτων, οι διαφορές στα πρωτόκολλα νευροαπεικόνισης και ηλεκτροφυσιολογικής καταγραφής, τα μικρά μεγέθη δειγμάτων και η περιορισμένη αναπαραγωγιμότητα πολλών ευρημάτων δυσχεραίνουν την άμεση εφαρμογή των βιοδεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη. Για τον λόγο αυτό απαιτούνται μεγάλες πολυκεντρικές και διαχρονικές μελέτες που θα χρησιμοποιούν κοινές μεθοδολογικές προσεγγίσεις και θα επιτρέψουν την αξιόπιστη επικύρωση των προτεινόμενων δεικτών.

Συνοψίζοντας, η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση καταδεικνύει ότι η μελέτη των νευροαπεικονιστικών και εμβιοηλεκτρομαγνητικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης αποτελεί έναν από τους πλέον δυναμικούς τομείς της σύγχρονης ψυχιατρικής. Η ενσωμάτωση δεδομένων από τη λειτουργική και δομική νευροαπεικόνιση, το EEG, τη νευροψυχολογία και τα κλινικά χαρακτηριστικά δημιουργεί τις προϋποθέσεις για τη

*«Ιωάννα Δέσποινα Λουκά», «Νευροαπεικονιστικοί και
Ηλεκτροφυσιολογικοί Δείκτες Θεραπευτικής Ανταπόκρισης:
Συγκριτική Μελέτη της Γνωσιακής Συμπεριφορικής
Ψυχοθεραπείας, της Φαρμακοθεραπείας και του Φαινομένου
Placebo στην καταθλιπτική διαταραχή.»*

μετάβαση προς την εξατομικευμένη ψυχιατρική (precision psychiatry), όπου η επιλογή της θεραπείας θα βασίζεται στο βιολογικό και κλινικό προφίλ κάθε ασθενούς. Αν και η πλήρης εφαρμογή αυτής της προσέγγισης δεν έχει ακόμη επιτευχθεί, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι αποτελεί τον πλέον υποσχόμενο δρόμο για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων και της ποιότητας ζωής των ατόμων που πάσχουν από Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή.

Βιβλιογραφία

- Aguilar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.021>
- Anninos, P., Adamopoulos, A., Kotini, A., & Tsagas, N. (2017). Pico-Tesla transcranial magnetic stimulation on depression patients with double blind experimental design. *Neurology & Neurotherapy Open Access Journal*, 2(1).
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Ebmeier, K. P., Munafò, M. R., & Anderson, I. M. (2012). Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*, 22(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.05.003>
- Brown, V., & Peciña, M. (2019). Neuroimaging studies of antidepressant placebo effects: Challenges and opportunities. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 669. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00669>
- Delaveau, P., Jabourian, M., Lemogne, C., Guionnet, S., Bergouignan, L., & Fossati, P. (2011). Brain effects of antidepressants in major depression: A meta-analysis of emotional processing studies. *Journal of Affective Disorders*, 130(1–2), 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.032>
- Dunlop, B. W., & Mayberg, H. S. (2014). Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(4), 479–490. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.4/bdunlop>
- Etkin, A., Patenaude, B., Song, Y. J. C., Usherwood, T., Rekshan, W., Schatzberg, A. F., & Williams, L. M. (2015). A cognitive–emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: A report from the iSPOT-D study. *Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1332–1342. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.330>
- Fonseka, T. M., MacQueen, G. M., & Kennedy, S. H. (2018). Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. Advance online publication.

- Fu, C. H. Y., Steiner, H., & Costafreda, S. G. (2013). Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 74(10), 726–735. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.008>
- Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. J., Scott, J., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D., Donaldson, C., Suckling, J., Andrew, C., Steiner, H., & Murray, R. M. (2008). Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, 64(6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.033>
- Furey, M. L., Drevets, W. C., Hoffman, E. M., Frankel, E., Speer, A. M., & Zarate, C. A. (2013). Potential of pretreatment neural activity in the visual cortex during emotional processing to predict treatment response to scopolamine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 280–287. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030327>
- Godlewska, B. R., Norbury, R., Selvaraj, S., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2012). Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depression. *Psychological Medicine*, 42(12), 2609–2617. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000591>
- 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. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.34>
- Huneke, N. T. M., Aslan, I. H., Fagan, H. A., & Phillips, N. (2022). Functional neuroimaging correlates of placebo response in patients with depressive or anxiety disorders: A systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(6), 433–447. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac009>
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603–611. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
- Kennedy, S. H., Evans, K. R., Krüger, S., Mayberg, H. S., Meyer, J. H., McCann, S., & Vaccarino, F. J. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography in patients with major depression treated with paroxetine. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 899–905. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.899>

- Koolschijn, P. C. M. P., van Haren, N. E. M., Lensvelt-Mulders, G. J. L. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3719–3735. <https://doi.org/10.1002/hbm.20801>
- Lener, M. S., & Iosifescu, D. V. (2015). In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: A review of the literature. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.12759>
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo response in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 59(8), 722–733. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.8.722>
- McGrath, C. L., Kelley, M. E., Dunlop, B. W., Holtzheimer, P. E., Craighead, W. E., & Mayberg, H. S. (2013). Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 821–829. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.143>
- Miller, C. H., Hamilton, J. P., Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2015). Meta-analysis of functional neuroimaging of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 176, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.021>
- Mulders, P. C. R., van Eijndhoven, P. F. P., Schene, A. H., Beckmann, C. F., & Tendolkar, I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 330–344. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>
- Peciña, M., Bohnert, A. S. B., Sikora, M., Avery, E. T., Langenecker, S. A., Mickey, B. J., Zubieta, J. K., & Stohler, C. S. (2015). Association between placebo-activated neural systems and antidepressant responses. *JAMA Psychiatry*, 72(11), 1087–1094. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1335>
- Rette, D., McDonald, E., Iosifescu, D. V., & Collins, K. A. (2019). Neural predictors of the antidepressant placebo response. *Pharmaceuticals*, 12(4), 158. <https://doi.org/10.3390/ph12040158>
- Seymour, J., & Mathers, N. (2023). Placebo stimulates neuroplasticity in depression: Implications for clinical practice and research. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1301143. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1301143>
- Siegle, G. J., Carter, C. S., & Thase, M. E. (2006). Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 735–738. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.735>

- Webb, C. A., Dillon, D. G., Pechtel, P., Goer, F., Murray, L., Huys, Q. J. M., Fava, M., McGrath, P. J., Weissman, M., Parsey, R. V., Kurian, B. T., Adams, P., Weyandt, S., Trombello, J. M., Grannemann, B., Cooper, C., Deldin, P., Tenke, C., Trivedi, M. H., & Pizzagalli, D. A. (2018). Neural correlates of three promising treatment response biomarkers in major depression: Evidence from the EMBARC study. *Neuropsychopharmacology*, 43(10), 2010–2018. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0100-2>
- Williams, L. M., Korgaonkar, M. S., Song, Y. J. C., Paton, R., Eagles, S., Goldstein-Piekarski, A., ... & Etkin, A. (2013). Brain imaging predictors and the international study to predict optimized treatment for depression: Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 14, Article 224. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-224>
- Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Okada, G., Kunisato, Y., Yoshino, A., & Yamawaki, S. (2014). Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(4), 487–493. <https://doi.org/10.1093/scan/nst009>
- Zhang, W. N., Chang, S. H., Guo, L. Y., Zhang, K. L., & Wang, J. (2013). The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Affective Disorders*, 151(2), 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.039>

*«Ιωάννα Δέσποινα Λουκά», «Νευροαπεικονιστικοί και
Ηλεκτροφυσιολογικοί Δείκτες Θεραπευτικής Ανταπόκρισης:
Συγκριτική Μελέτη της Γνωσιακής Συμπεριφορικής
Ψυχοθεραπείας, της Φαρμακοθεραπείας και του Φαινομένου
Placebo στην καταθλιπτική διαταραχή.»*

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.