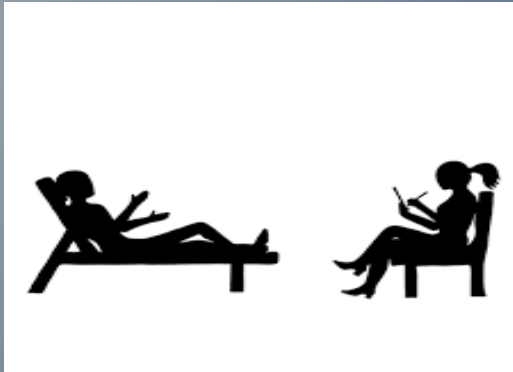




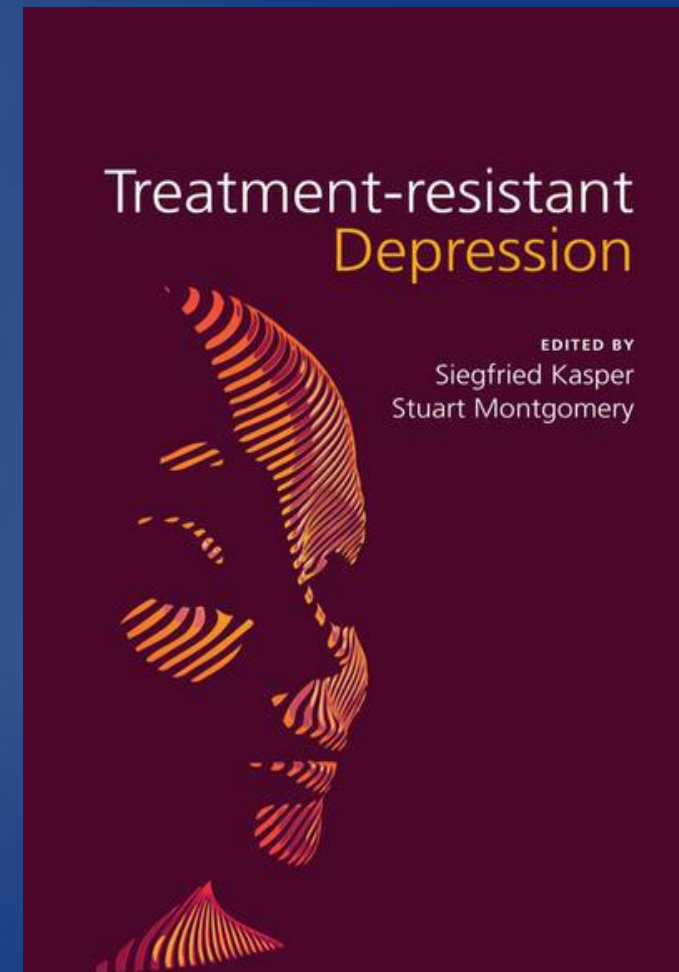
# Συνδυασμός φαρμακευτικών παρεμβάσεων και ψυχοθεραπευτικών τεχνικών στην Κατάθλιψη: η χρήση κεταμίνης ως υπόβαθρο για μια νέα ολιστική θεραπευτική προσέγγιση στο Γενικό Νοσοκομείο



Dr. med. Μαρία Διαλλινά, MD, PhD,  
Συντονίστρια Διευθύντρια ΓΝΑ  
"Γ.Γεννηματάς"  
Ηλίας Παπαδημητρίου, MD, PhD

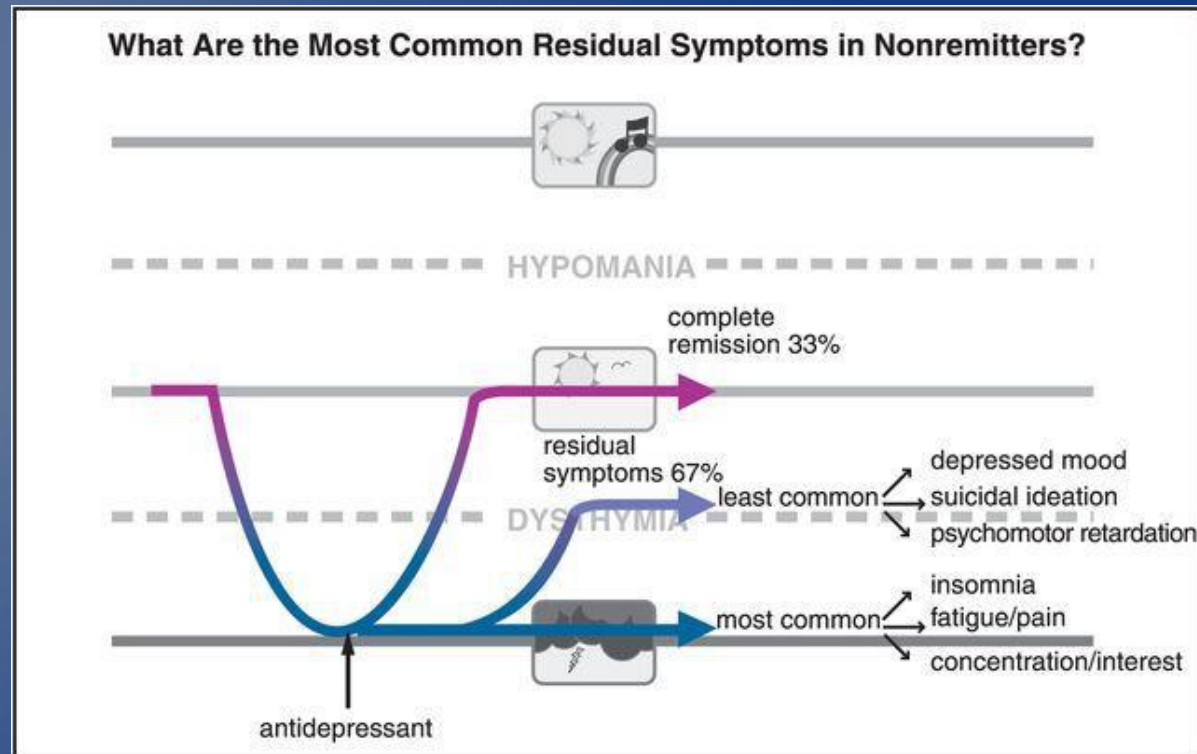
# Ορισμός της ανθεκτικής καταθλιψης

- Δεν υπάρχει κάποιο consensus μέχρις στιγμής
- Αποτυχία **ελάχιστης ανταπόκρισης** (25% μείωση συμπτωματολογίας με μέτρηση HAM-D)
- Αποτυχία να επιτύχει **ανταπόκριση** (50% μείωση συμπτωματολογίας με μέτρηση HAM-D)
- Αποτυχία **πλήρους ύφεσης**



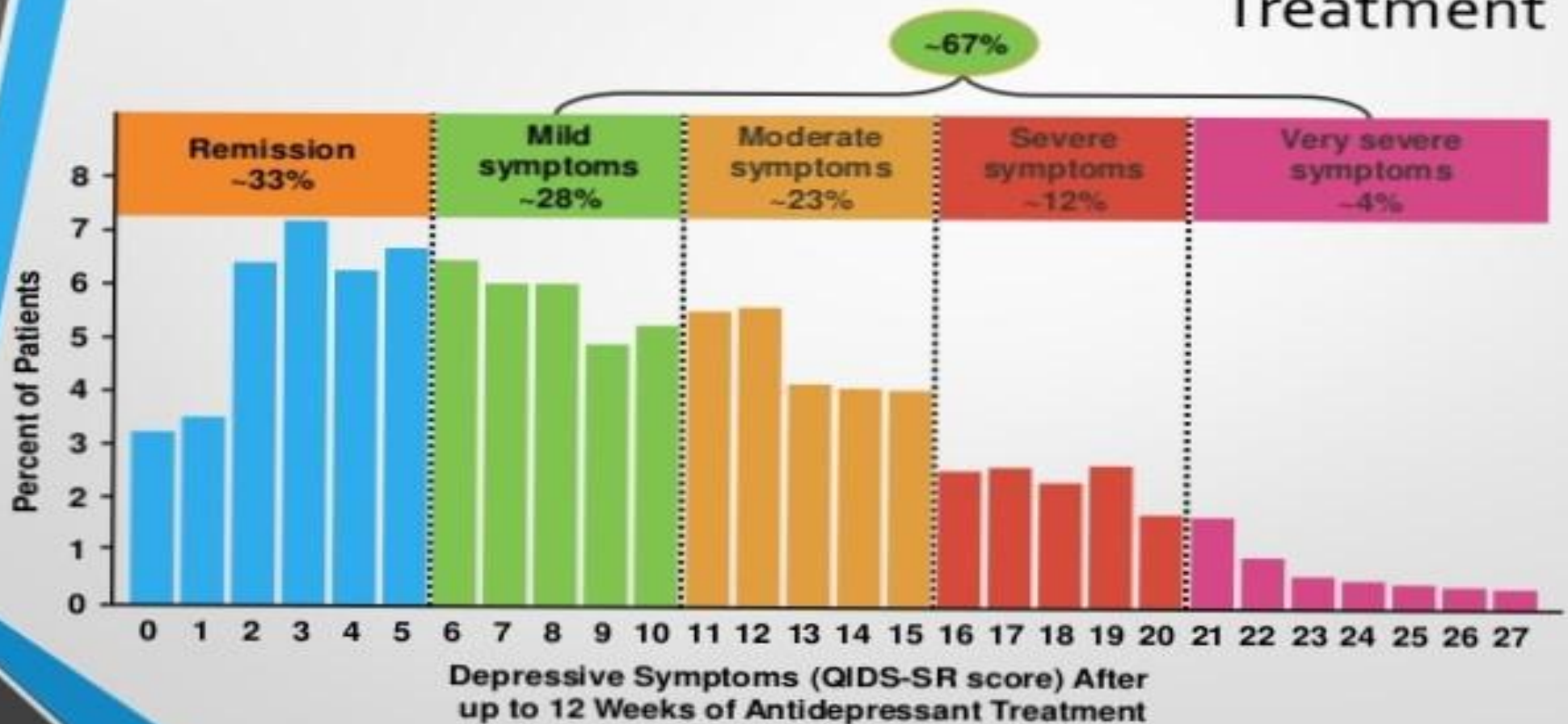
# Η επίπτωση της ανθεκτικής κατάθλιψης

Σύμφωνα με την καθημερινή κλινική πρακτική και την ανασκόπηση σύγχρονων βιβλιογραφικών πηγών, **40-50 % των ασθενών** που πάσχουν από κατάθλιψη αδυνατούν να παρουσιάσουν ύφεση συμπτωμάτων, παρά την εφαρμογή της προτεινόμενης φαρμακευτικής αντιμετώπισης



**STAR\*D Trial**, ύφεση στο 30% μετά από 12 εβδομάδες

## STAR\*D Study: 2/3 of Patients Remained Symptomatic Following Antidepressant Treatment



QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report;

# Οι θεραπευτικές επιλογές

**Table 1**  
**Strategies for Treatment-Resistant Depression**

| <u>Optimization</u>                                                                                        | <u>Maximize dose/serum level</u>                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substitution—changing from one antidepressant to another                                                   | SSRI to TCA or MAOI, or atypical antipsychotic                                                          |
| Combination—adding another antidepressant from another class                                               | SSRI+TCA, TCA+MAOI, SSRI+atypical antidepressant, SSRI+buspirone                                        |
| Somatic therapies                                                                                          | ECT, VNS, rTMS, light therapy                                                                           |
| Augmentation—adding a second agent that is not an antidepressant but may enhance the antidepressant effect | SSRI or TCA to Li, T3, atypical antipsychotic, stimulant, hormone, pindolol, anticonvulsant, DA agonist |

SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor; TCA=tricyclic antidepressant; MAOI=monoamine oxidase inhibitor; ECT=electroconvulsive therapy; VNS=vagus-nerve stimulation; rTMS=replicative transcranial magnetic spectroscopy; Li=lithium; DA=dopamine.

# Το νέο παράδειγμα η χρήση της Κεταμίνης



# Ιστορικά στοιχεία

- 1962

Σύνθεση ως αντικατάστατο της φαινυλκυκλιδίνης από τον χημικό Calvin Stevens

- 1970

FDA έγκριση για ανθρώπινη χρήση

Χρήση στον πόλεμο του Βιετνάμ, ως αναισθητικό  
Έκτοτε σε χειρουργεία τραυματολογίας



- 1970s

Ανακάλυψη της ψυχομιμητικής της δράσης. Χρήση ως ψυχαγωγικό ναρκωτικό.  
Special K



- 1980s

Χρήση για θεραπεία νευροπαθητικού πόνου

(2000) Χρήση για θεραπεία ανθεκτικής κατάθλιψης  
**Ταχύτητα αποτελέσματα εντός 72 ωρών**

## BRIEF REPORTS

---

### Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients

Robert M. Berman, Angela Cappiello, Amit Anand, Dan A. Oren,  
George R. Heninger, Dennis S. Charney, and John H. Krystal

---

**Background:** *A growing body of preclinical research suggests that brain glutamate systems may be involved in the pathophysiology of major depression and the mechanism of action of antidepressants. This is the first placebo-controlled, double-blinded trial to assess the treatment effects of a single dose of an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist in patients with depression.*

**Methods:** *Seven subjects with major depression completed 2 test days that involved intravenous treatment with ketamine hydrochloride (.5 mg/kg) or saline solutions under randomized, double-blind conditions.*

**Results:** *Subjects with depression evidenced significant improvement in depressive symptoms within 72 hours after*

*Papp and Moryl 1994, 1996; Przegalinski et al 1997; Trullas and Skolnick 1990) but not all (Panconi et al 1993) studies. Conversely, antidepressant administration has been shown to affect NMDA receptor function (Mjellem et al 1993) and receptor binding profiles (Paul et al 1994). Chronic, but not acute, administration of antidepressant medications consistently decreases the potency of glycine to inhibit [3H]-5,7-dichlorokynurenic acid binding to the strychnine-insensitive glycine sites. These adaptations were found in 16 of 17 tested antidepressant treatments (Paul et al 1994), thereby making this a more sensitive predictor of antidepressant activity than the forced swim*

## (2014) Χρήση σε ασθενείς με PTSD

Research

### Original Investigation

# Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder A Randomized Clinical Trial

Adriana Feder, MD; Michael K. Parides, PhD; James W. Murrough, MD; Andrew M. Perez, MD; Julia E. Morgan, BA; Shireen Saxena, MScPH; Katherine Kirkwood, MS; Marije aan het Rot, PhD; Kyle A. B. Lapidus, MD, PhD; Le-Ben Wan, MD, PhD; Dan Iosifescu, MD; Dennis S. Charney, MD

**IMPORTANCE** Few pharmacotherapies have demonstrated sufficient efficacy in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD), a chronic and disabling condition.

**OBJECTIVE** To test the efficacy and safety of a single intravenous subanesthetic dose of ketamine for the treatment of PTSD and associated depressive symptoms in patients with chronic PTSD.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Proof-of-concept, randomized, double-blind, crossover trial comparing ketamine with an active placebo control, midazolam, conducted at a single site (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York). Forty-one patients with

+ Supplemental content  
[jamapsychiatry.com](http://jamapsychiatry.com)

+ CME Quiz at  
[jamanetworkcme.com](http://jamanetworkcme.com)  
CME Questions page 7

Feder, A., Parides, M. K., Murrough, et al (2014). Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder. JAMA Psychiatry, 71(6), 681

# (2014) Ταχύτατη μείωση **αυτοκτονικού ιδεασμού** μετά από έγχυση κεταμίνης

DEPRESSION AND ANXIETY 31:335–343 (2014)

## *Research Article*

### **EFFECTS OF KETAMINE ON EXPLICIT AND IMPLICIT SUICIDAL COGNITION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION**

Rebecca B. Price, Ph.D.,<sup>1</sup> Dan V. Iosifescu, M.D.,<sup>2,3</sup> James W. Murrough, M.D.,<sup>2,3</sup> Lee C. Chang, M.D.,<sup>4</sup> Rayan K. Al Jurdi, M.D.,<sup>5,6</sup> Syed Z. Iqbal, M.D.,<sup>5,6</sup> Laili Soleimani, M.D.,<sup>2</sup> Dennis S. Charney, M.D.,<sup>2,3,7</sup> Alexandra L. Foulkes, M.S.,<sup>5,6</sup> and Sanjay J. Mathew, M.D.<sup>5,6\*</sup>

---

**Background:** Preliminary evidence suggests intravenous ketamine has rapid effects on suicidal cognition, making it an attractive candidate for depressed patients at imminent risk of suicide. In the first randomized controlled trial of ketamine using an anesthetic control condition, we tested ketamine's acute effects on explicit suicidal cognition and a performance-based index of implicit suicidal cognition (Implicit Association Test; IAT) previously linked to suicidal behavior.

**Method:** Symptomatic patients with treatment-resistant unipolar major depression (inadequate response to  $\geq 3$  antidepressants) were assessed using a composite index of explicit suicidal ideation (Beck Scale for Suicidal Ideation, Montgomery-Asberg Rating Scale suicide item, Quick Inventory of Depressive Symptoms sui-

Price, R. B., Iosifescu, D. V., Murrough, J. W., Chang, L. C. et al. (2014). EFFECTS OF KETAMINE ON EXPLICIT AND IMPLICIT SUICIDAL COGNITION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Depression and Anxiety*, 31(4), 335–343.

How to

PubMed  [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾ [Send to](#)

**Best matches for ketamine:**

[Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter?](#)  
Andrade C et al. J Clin Psychiatry. (2017)

[Beyond Ketamine: New Approaches to the Development of Safer Antidepressants.](#)  
Chaki S et al. Curr Neuropharmacol. (2017)

[Mechanisms of ketamine action as an antidepressant.](#)  
Zanos P et al. Mol Psychiatry. (2018)

[Switch to our new best match sort order](#)

**Search results**

Items: 1 to 20 of 4934 [<< First](#) [< Prev](#) Page  of 247 [Next >](#) [Last](#)

 Filters activated: published in the last 5 years. [Clear all](#) to show 19301 items.

Έκρηξη έρευνας τα τελευταία 5 χρόνια  
**Πάνω από 4500 άρθρα σε pubmed**

Παρότι η κεταμίνη είχε έγκριση ως αναισθητικό από τις αρχές της δεκαετίας του 1970, η χρήση για την θεραπεία της κατάθλιψης ήταν off label.

Η χρήση της γινόνταν μέχρι στιγμής σε εξειδικευμένες κλινικές, με παρουσία ιατρικού προσωπικού, ενώ ο τρόπος χορήγησης ήταν ενδοφλέβιος έγχυση

## Αναφορικά με την εσκεταμίνη

**5 Μαρτίου 2019 η έγκριση από τον FDA για χρήση ενδορινικού σπρέυ εσκεταμίνης**

Η εσκεταμίνη συνδέεται πιο σταθερά με τους NMDA υποδοχείς (2-5 φορές)

- Το SPRAVATO χορηγείται μαζί με ένα καθημερινό αντικαταθλιπτικό
- Η χορήγηση γίνεται παρουσία έμπειρου ιατρικού προσωπικού
- Η έναρξη γίνεται με χορήγηση δύο φορές εβδομαδιαίως, και μετά τις πρώτες 4εβδομάδες, μία φορά την εβδομάδα για ένα μήνα.



### **SPRAVATO™ (esketamine) nasal spray, CIII**

**Table 1: Recommended Dosage for SPRAVATO**

|                          |                                          | <b>Adults</b>                    |
|--------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Induction Phase</b>   | <b><u>Weeks 1 to 4:</u></b>              | Day 1 starting dose: 56 mg       |
|                          | Administer twice per week                | Subsequent doses: 56 mg or 84 mg |
| <b>Maintenance Phase</b> | <b><u>Weeks 5 to 8:</u></b>              |                                  |
|                          | Administer once weekly                   | 56 mg or 84 mg                   |
|                          | <b><u>Week 9 and after:</u></b>          |                                  |
|                          | Administer every 2 weeks or once weekly* | 56 mg or 84 mg                   |

\* Dosing frequency should be individualized to the least frequent dosing to maintain remission/response.

# Παρενέργειες

- ❏ Αποσυνδεδετικά φαινόμενα (41%)
- ❏ Ζάλη (29%)
- ❏ Ναυτία (28%)
- ❏ Καταστολή (23%)
- ❏ Αίσθημα περιστροφής (23%)
- ❏ Μειωμένη αίσθηση αφής (18%)
- ❏ Αίσθημα άγχους (13%)
- ❏ Μειωμένη ενέργεια (11%)
- ❏ Υπέρταση (10%)

**SPRAVATO™**  
(esketamine) nasal spray, CIII

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
These highlights do not include all the information needed to use SPRAVATO™ safely and effectively. See full prescribing information for SPRAVATO™.  
SPRAVATO™ (esketamine) nasal spray, CIII  
Initial U.S. Approval: 1970 (ketamine)

**WARNING: SEDATION; DISSOCIATION; ABUSE AND MISUSE; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS**  
*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- Risk for sedation and dissociation after administration. Monitor patients for at least two hours after administration. (5.1, 5.2)
- Potential for abuse and misuse. Consider the risks and benefits of prescribing SPRAVATO prior to using in patients at higher risk of abuse. Monitor patients for signs and symptoms of abuse and misuse. (5.3)
- SPRAVATO is only available through a restricted program called the SPRAVATO REMS. (5.4)
- Increased risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric and young adult patients taking antidepressants. Closely monitor all antidepressant-treated patients for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors. SPRAVATO is not approved for use in pediatric patients. (5.5)

# deutsch. medscape .com

prof.Dr. M. Bajbouj, Uniklinik Charité, Βερολίνο.

« ..για δύο λόγους δεν έχει πάρει άδεια καθότι δεν υπάρχουν ακόμη αρκετές μελέτες για μακροχρόνια θεραπεία και διότι επιδράσεις της Κεταμίνης ως ναρκωτικό των party έχει αναφορές για προκλινική ψυχωτική συμπτωματολογία και δομικές αλλαγές στις περιοχές του εγκεφάλου ....»

# deutsch. medscape .com

Ο prof.Dr. M. Bajbouj Charité:

Σε 32 μελέτες έχει περιγραφεί επίδραση σε άλλα συστήματα **όπως το αναπνευστικό, ουρολογικό, στην όραση, γνωστικές διαταραχές.**

Σε 23 μελέτες διαπιστώθηκαν **καρδιαγγειακές διαταραχές, αύξηση της πίεσης, μεταβολή και περαιτέρω διαταραχές του ρυθμού, στηθάγχη, ναυτία, ζαλη,**

Κάποιες καρδιαγγειακές διαταραχές **εμφανίστηκαν σχεδόν σε 90 λεπτά μετά την λήψη της.**

Σε δύο μελέτες γίνεται λόγος για εξάρτηση από κατάχρηση

deutsch. medscape .com

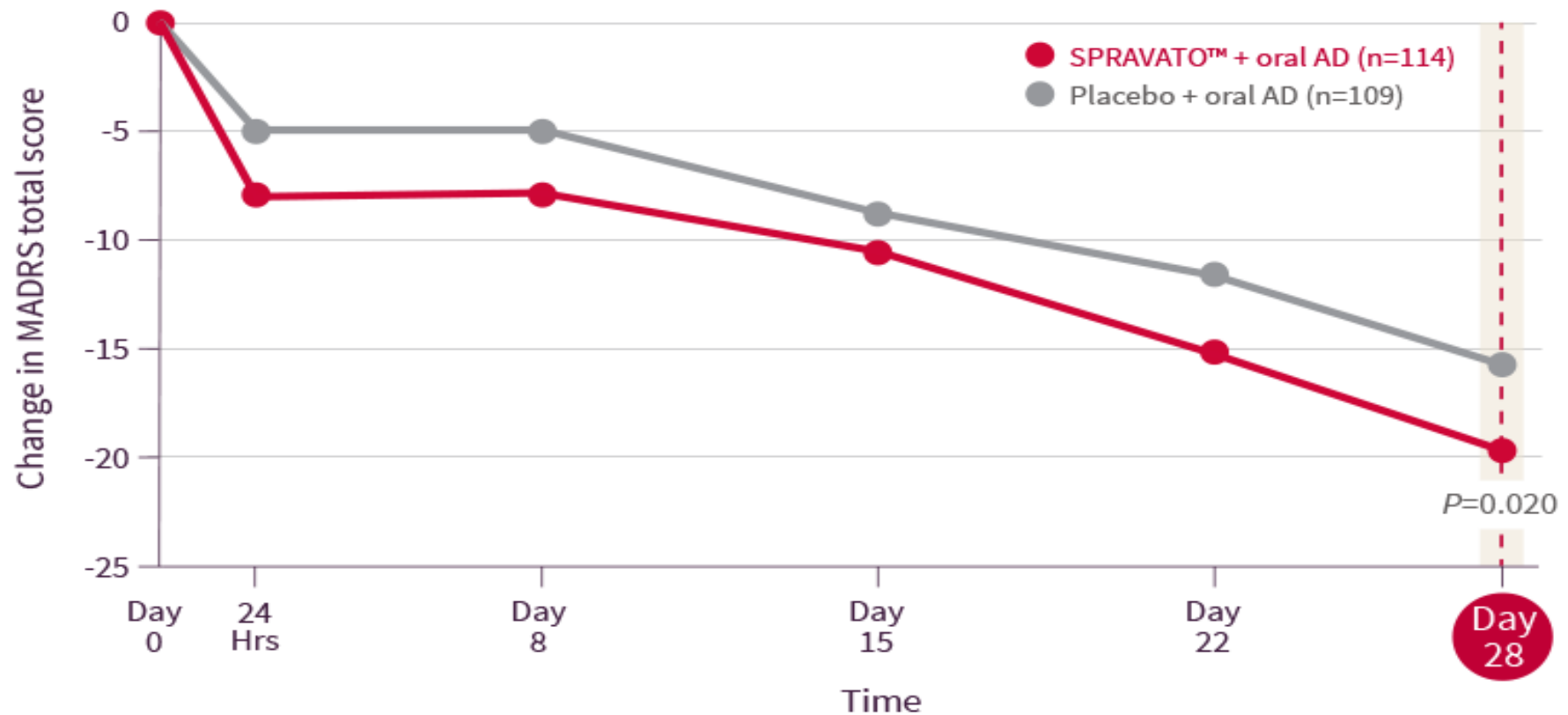
Οι Prof S Karabey Τουρκία,

PD Dr. J Seybold director της Charité Βερολίνο :

προτείνουν την χρήση της Κεταμίνης σε Σύριους και άλλους πρόσφυγες με στόχο την αντιμετώπιση της μετατραυματικής διαταραχής.

## STUDY 1 (SHORT-TERM)

### TIME COURSE OF TREATMENT RESPONSE



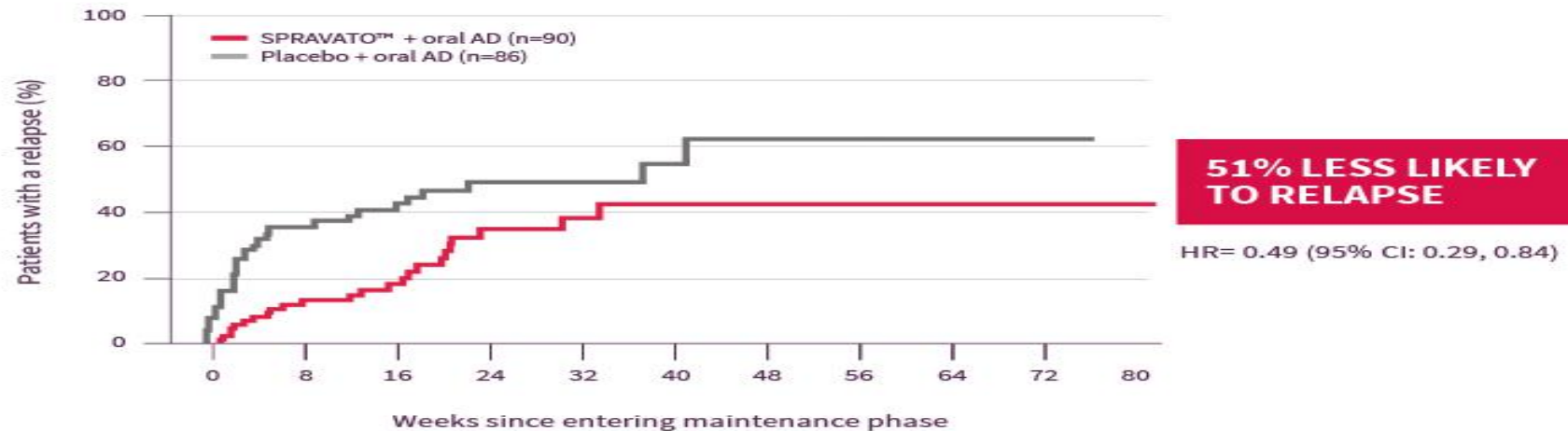
#### Primary endpoint: superior improvement in depression symptoms at Week 4

- Most of the treatment difference between SPRAVATO™ and placebo was observed at 24 hours
- Between 24 hours and Day 28, both SPRAVATO™ and placebo groups continued to improve
- The difference between the groups generally remained the same but did not appear to increase over time through Day 28

Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Randomized, double-blind study of flexibly-dosed intranasal esketamine plus oral antidepressant vs. active control in treatment-resistant depression. Presented at: 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP); May 29-June 1, 2018; Miami, FL.

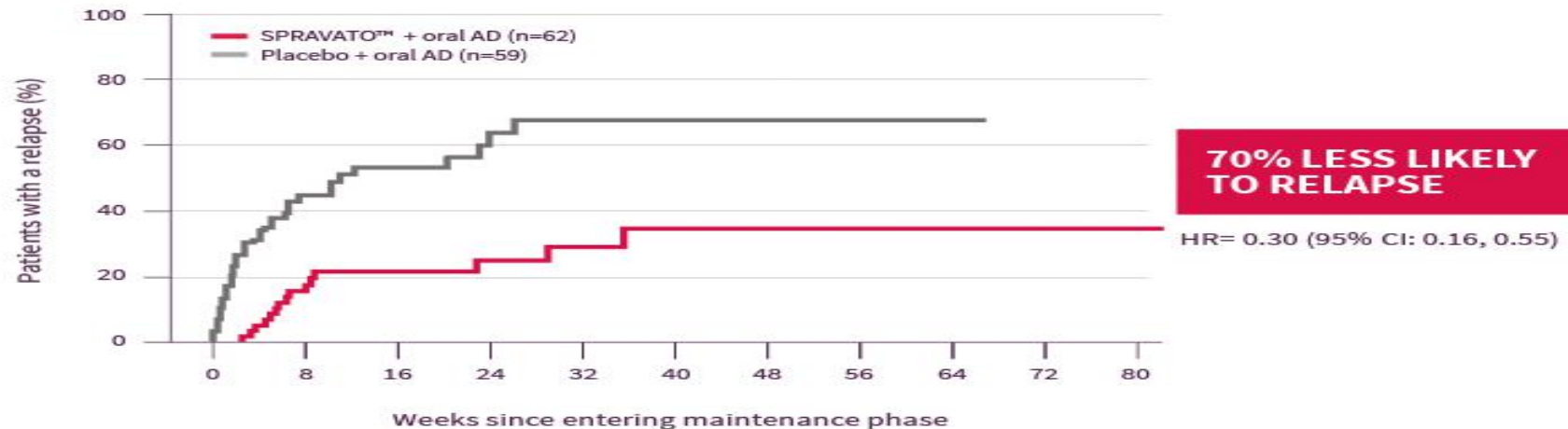
## STUDY 2 (LONG-TERM)

### PATIENTS IN STABLE REMISSION WHO CONTINUED SPRAVATO™



## STUDY 2 (LONG-TERM)

### PATIENTS IN STABLE RESPONSE WHO CONTINUED SPRAVATO™



Daly EJ, et al. A randomized withdrawal, double-blind, multicenter study of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression. Presented at: 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP); May 30, 2018; Miami, FL.

# (2015) Επαναδιαμόρφωση νευρωνικών δικτύων επαγόμενη από την χρήση κεταμίνης

OPEN

Citation: Transl Psychiatry (2015) 5, e632; doi:10.1038/tp.2015.136

[www.nature.com/tp](http://www.nature.com/tp)



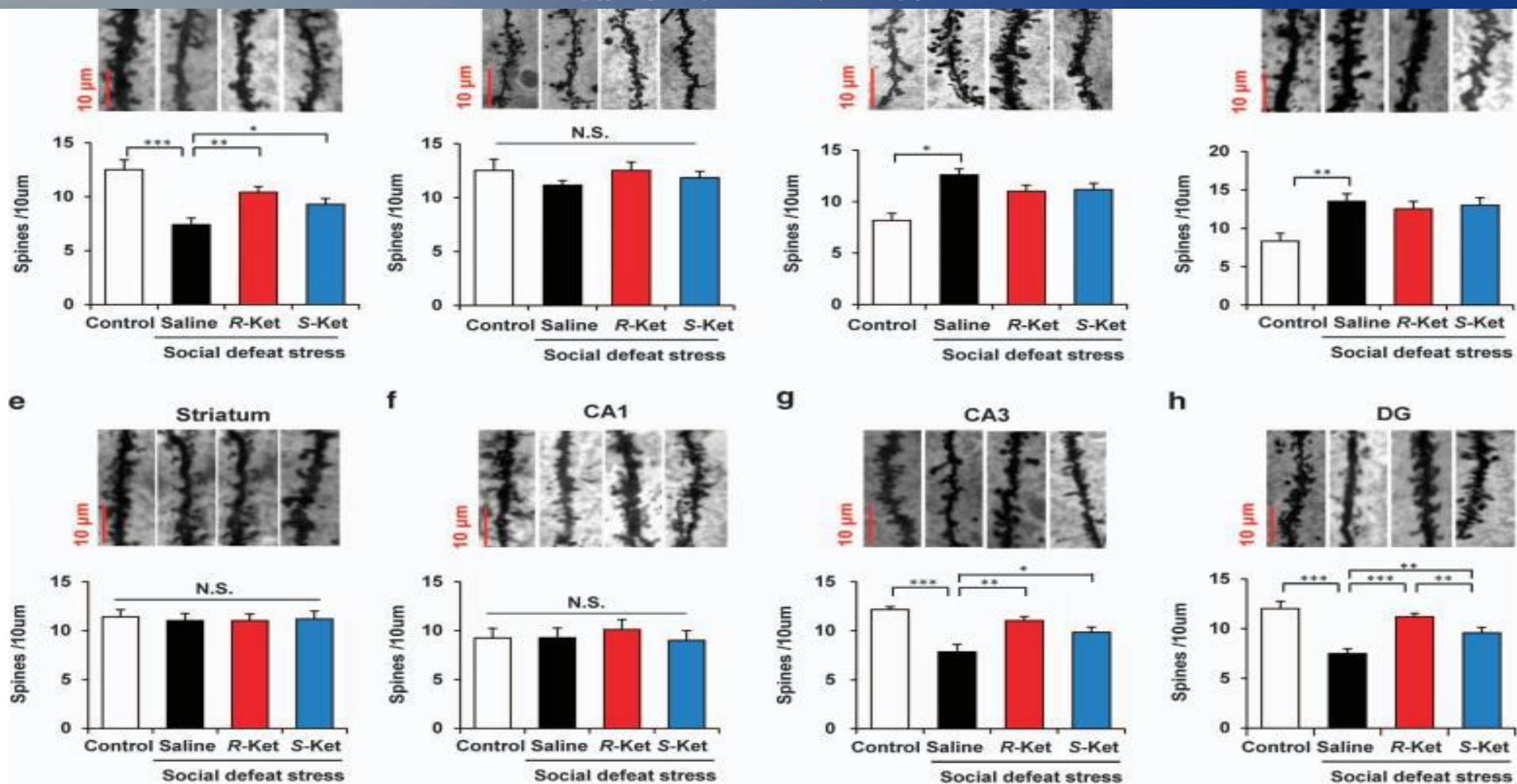
## ORIGINAL ARTICLE

# *R*-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects

C Yang<sup>1</sup>, Y Shirayama<sup>1,2</sup>, J-c Zhang<sup>1</sup>, Q Ren<sup>1</sup>, W Yao<sup>1</sup>, M Ma<sup>1</sup>, C Dong<sup>1</sup> and K Hashimoto<sup>1</sup>

Although the efficacy of racemate ketamine, a rapid onset and sustained antidepressant, for patients with treatment-resistant depression was a serendipitous finding, clinical use of ketamine is limited, due to psychotomimetic side effects and abuse liability. Behavioral and side-effect evaluation tests were applied to compare the two stereoisomers of ketamine. To elucidate their potential therapeutic mechanisms, we examined the effects of these stereoisomers on brain-derived neurotrophic factor (BDNF)–TrkB

## (2015) Επαναδιαμόρφωση νευρωνικών δικτύων επαγόμενη από την χρήση κεταμίνης

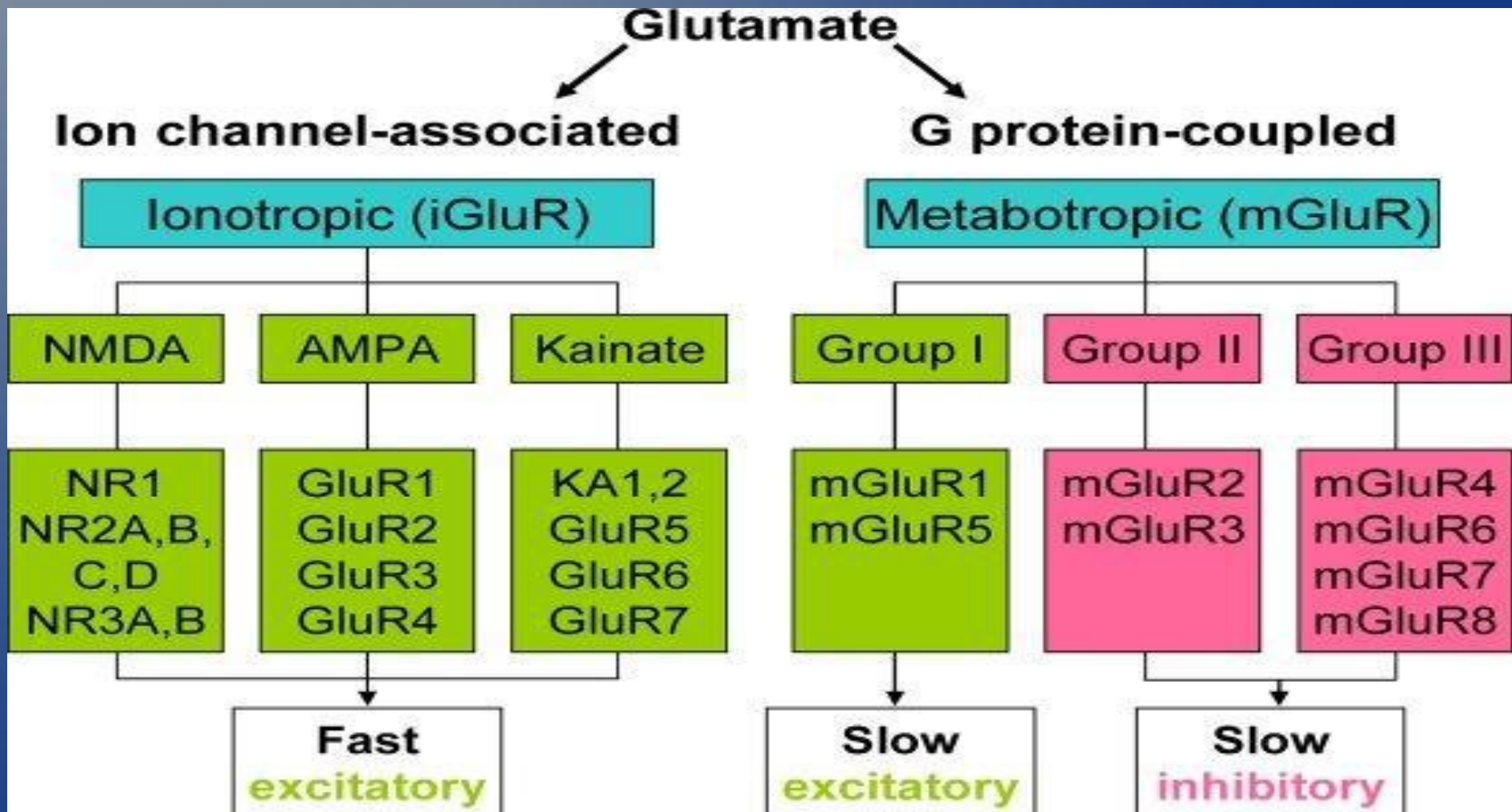


**Figure 2.** Effects of R-ketamine and S-ketamine on alterations in dendritic spine density in the brain regions after social defeat stress. Brain samples were collected 8 days after a single dose of saline, R-ketamine ( $10 \text{ mg kg}^{-1}$ ) or S-ketamine ( $10 \text{ mg kg}^{-1}$ ) for Golgi-Cox staining. Representative photomicrographs of Golgi-Cox-stained pyramidal neurons in the PrL of mPFC, IL of mPFC, NAC core, NAC shell, striatum, CA1,

Η δενδριτική μορφολογία και η πυκνότητα νευραξόνων σε περιοχές του προμετωπιαίου λοβού και του ιππόκαμπου σε επιμύες που έχουν εκτεθεί σε stress φαίνεται να βελτιώνεται μετά την έγχυση κεταμίνης

# Τρόπος Δράσης Κεταμίνης στο Γλουταμινεργικό σύστημα

Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του ΚΝΣ



# Τρόπος δράσης Κεταμίνης

Η κεταμίνη λειτουργεί ως **ανταγωνιστής στους NMDA υποδοχείς γλουταμινικού**, πιθανώς να διευκολύνει την νευροδιαβίβαση στους AMPA

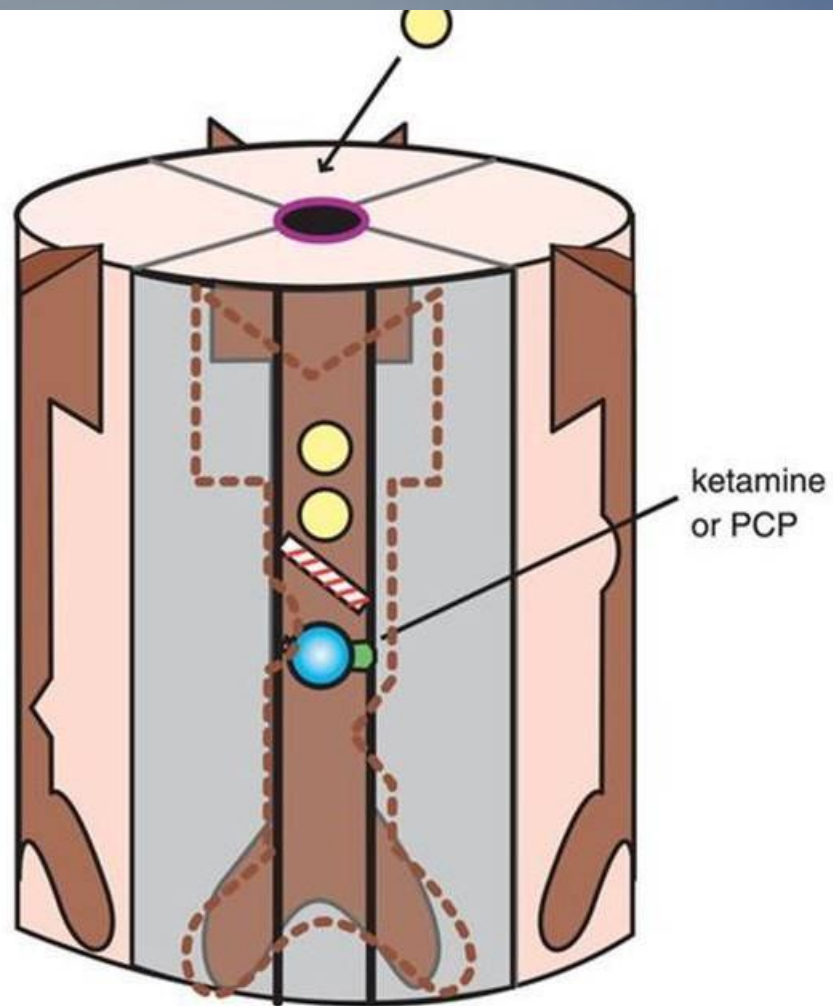
Οι αυξημένες ορμόνες stress που σχετίζονται με την κατάθλιψη οδηγούν σε διαταραχή της **ιπποκάμπιας μακροπρόθεσμης ενίσχυσης συνάψεων (LTP potentiation)** – μια διαδικασία που μεσολαβείται από τους NMDA υποδοχείς

Επενεργεί στο μονοπάτι mTOR (στόχος ραπαμυκίνης των θηλαστικών), οδηγώντας σε **αυξημένη συναπτική σηματοδότηση**

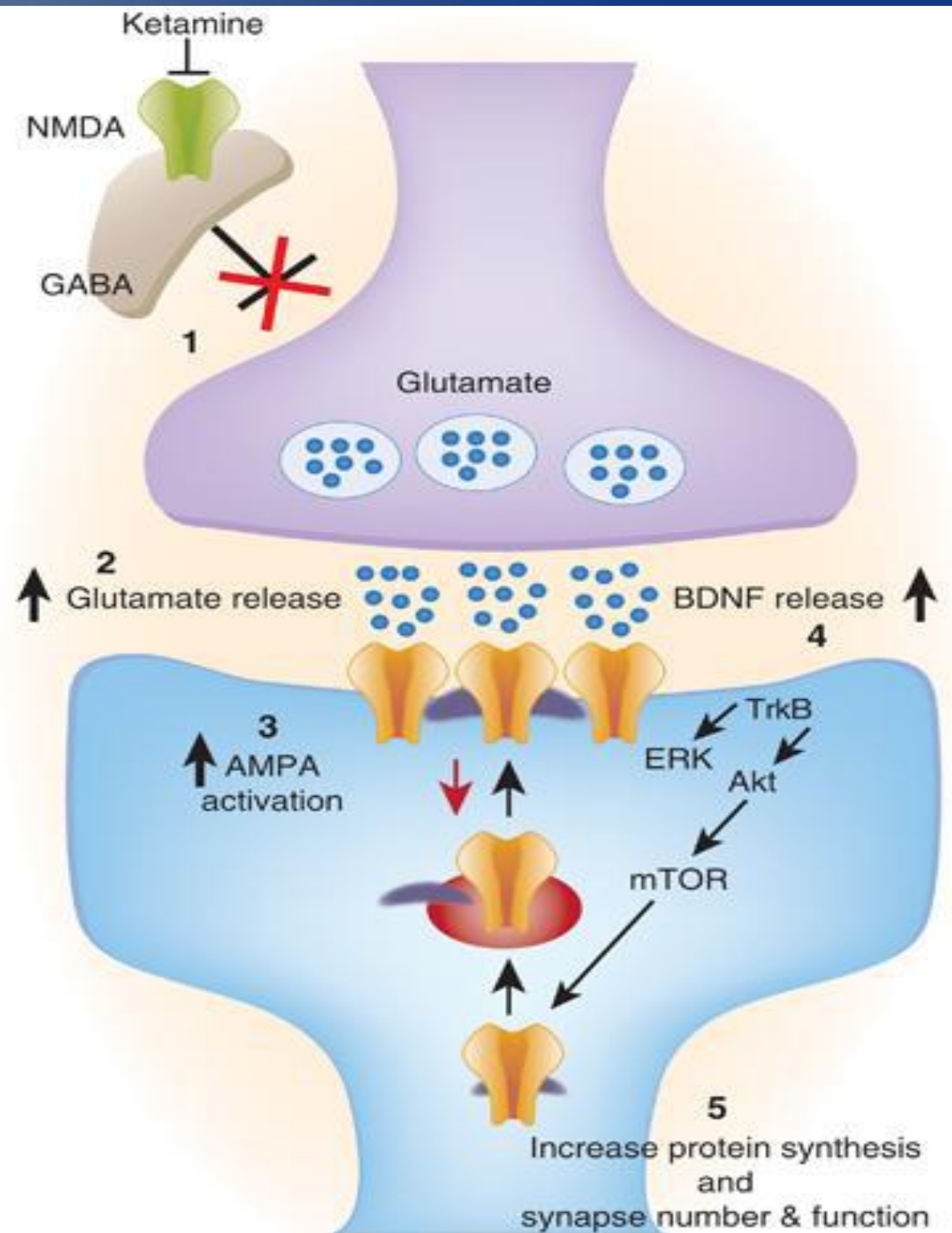
Αυξάνει την συγκέντρωση του **BDNF**

Μέσω αυτών των διαδικασιών ενισχύει την **συναπτική πλαστικότητα**

# NMDA υποδοχείς

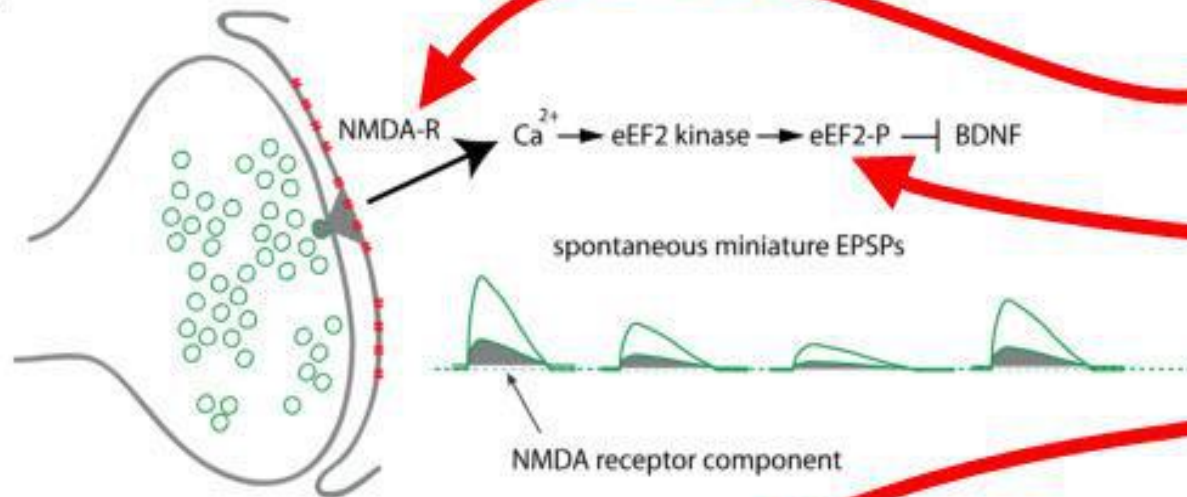


B



# Η αναστολή της δράσης της eEF2 κινάσης οδηγεί στην ενίσχυση της παραγωγής του BDNF

## Spontaneous Neurotransmission

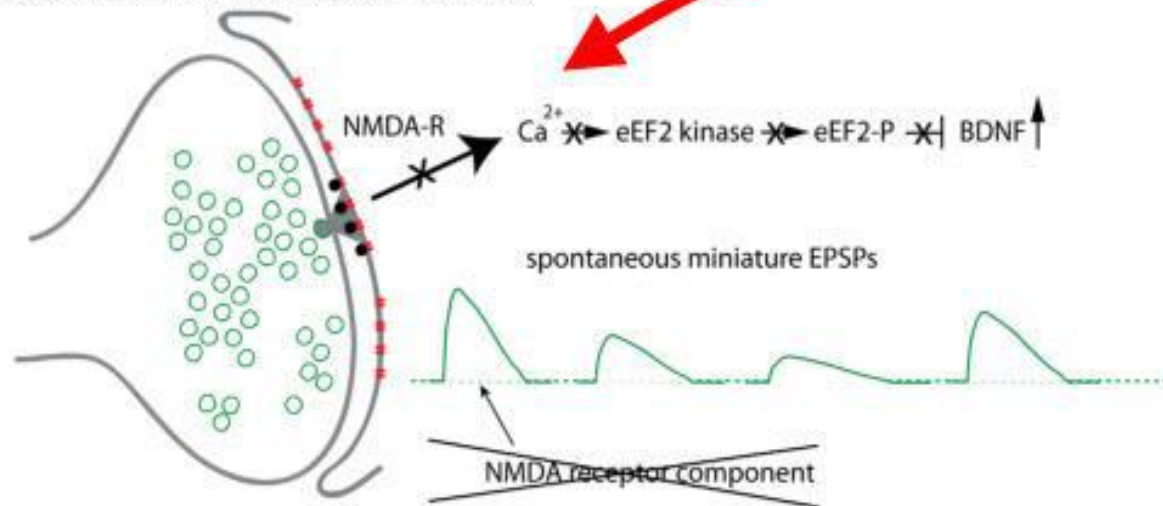


1. Baseline activity of the glutamate system results in activation of NMDA receptors in neurons.

This triggers activity of eEF2 kinase (an enzyme that inactivates eEF2) and shuts down creation of BDNF.

2. Ketamine blocks this activity and eEF2 is activated resulting in the creation of BDNF

## Spontaneous Neurotransmission after Ketamine



# Τρόπος Δράσης (αναλυτικά)

## Τα Πιθανολογούμενα μονοπάτια δράσης

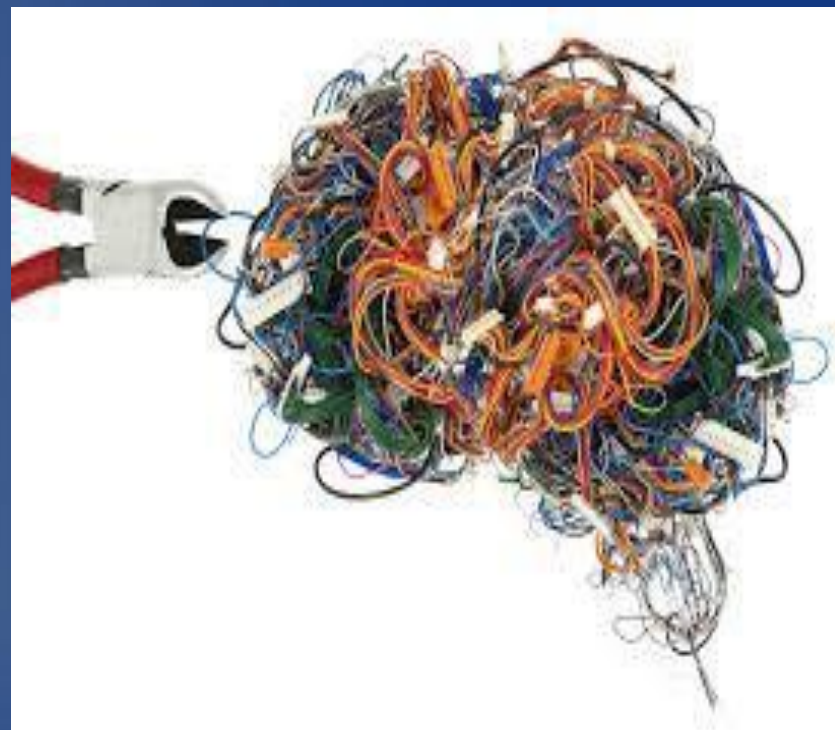
- άμεση επίδραση στους ιονοτροπικούς NMDA γλουταμεργικούς υποδοχείς
- επίδραση στους ιονοτροπικούς AMPA γλουταμεργικούς υποδοχείς
- δευτερογενής απελευθέρωση γλουταμινικού απο συνάψεις ενδονευρώνων
- δευτερογενής επίδραση σε GABA ενδονευρώνες
- επενέργεια σε μεταβολίτη κεταμίνης, hydroxy-nor-ketamine
- αναστολή φωσφορυλίωσης της (eEF2) κινάσης
- αυξημένη έκφραση του BDNF
- αυξημένη έκφραση της tropomyosin receptor kinase B (TrKB)
- ενεργοποίηση του μονοπατιού (mTOR) - κεντρικού για την ρύθμιση φυσιολογικών λειτουργιών και μεταβολισμού στα θηλαστικά
- ταχεία μείωση του μεγέθους της αμυγδαλής και του επικλινούς πυρήνα
- ταχεία αύξηση του μεγέθους του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου λοβού

# Συμπερασματικά

Το γλουταμινικό παίζει σημαντικό ρόλο σε αλλαγές που υπόκεινται οι συνάψεις σε αντίδραση σε εξωτερικές εμπειρίες (κάτι που είναι ουσιαστικά η βάση για την μάθηση και τη μνήμη).

Θα λέγαμε ότι είναι ο μεσολαβητής (γλουταμινικό) όταν ο εγκέφαλος μας μαθαίνει κάτι καινούριο από το περιβάλλον-**πλαστικότητα**

Η κεταμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην **συναπτογένεση**, οδηγώντας σε επανασύνδεση ολόκληρων κυκλωμάτων



# Η βιολογικότητα της ψυχοθεραπείας

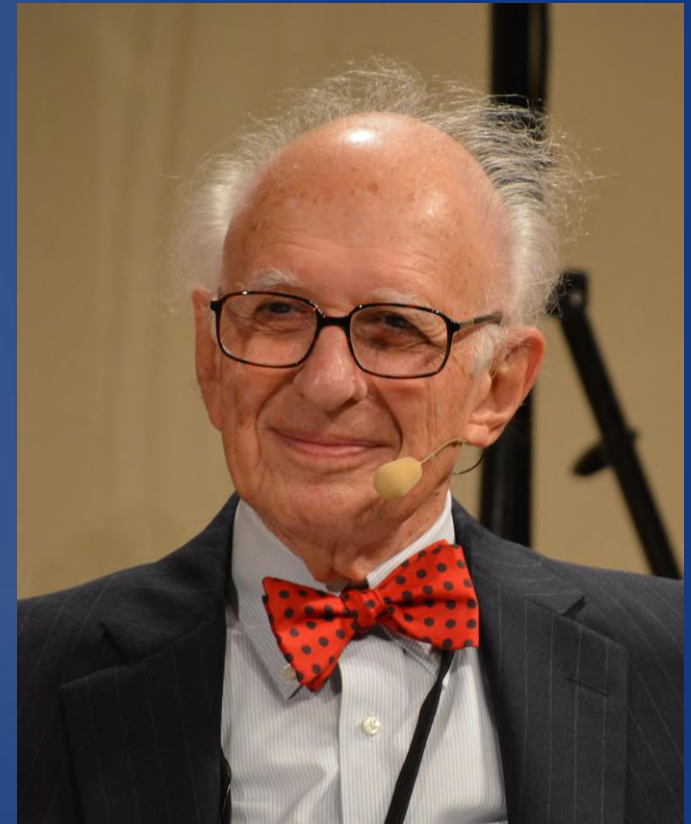
Η μάθηση που συμβαίνει κατά την διάρκεια της ψυχοθεραπείας πιθανώς επηρεάζει την δομή και την λειτουργία του εγκεφάλου.

Πρώιμες σχέσης προσκόλλησης  
εσωτερικεύονται και κωδικοποιούνται ως  
διαδικαστική μνήμη

E. Kandel, 1998

διαπιστώνει ότι όταν οι λέξεις «αγγίζουν τα  
φυλλοκάρδια μας» τότε προκαλούνται  
τροποποιήσεις των αλληλοσυνδέσεων των  
νευρωνικών συνάψεων (**plasticity**).

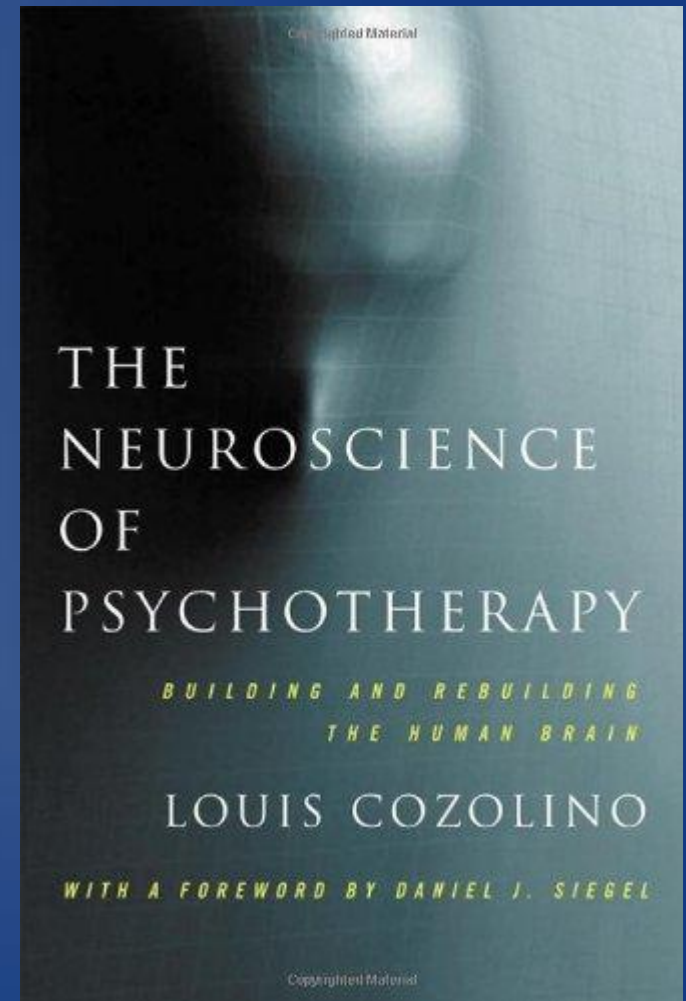
E. Kandel, 2001



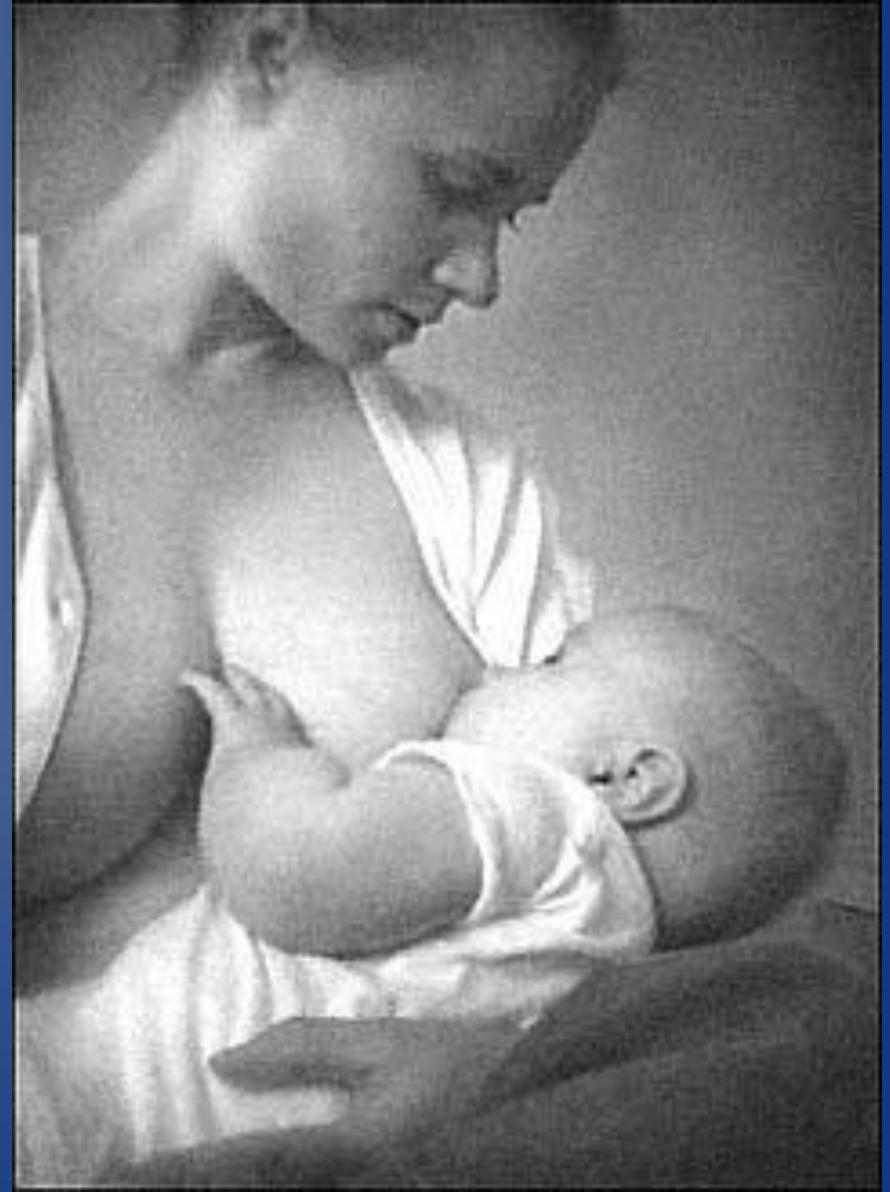
# Νευροεπιστήμες - Ψυχοθεραπείες

Η ψυχοθεραπεία μπορεί να νοηθεί ως ένα συγκεκριμένο είδος **ενισχυμένου περιβαλλοντικού ερεθίσματος**, το οποίο προάγει την κοινωνική και την συναισθηματική ανάπτυξη και την νευρωνική ολοκλήρωση

Ο τρόπος που ο εγκέφαλος αλλάζει κατά την διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το νευρωνικό κύκλωμα που εμπλέκει, η εστίαση της ψυχοθεραπευτικής μεθόδου  
(Cozolino, 2009)



Σύμφωνα με τον Stern et al 2001 πιθανόν **οι πρώιμες εμπειρίες** να αποθηκεύονται ασυνείδητα ως **άδηλη γνώση των σχέσεων** οι οποίες αποτελούν κατά κανόνα τους **βασικούς νόμους της συμπεριφοράς** και του τρόπου που απευθυνόμαστε στους άλλους και εξασκούν επιρροές στην **διαμόρφωση των μετέπειτα σχέσεων με το άλλους.**



# Το σύστημα της άδηλης μνήμης

Το σύστημα της **άδηλης μνήμης** αναπτύσσεται μέσα από ένα πλέγμα προτύπων, κανόνων και πολύπλοκων σχέσεων που θα μπορούσαν:

να υποστηρίξουν αυτό που ο **Kenberg** 1998 ορίζει ως **αναπαράστάσεις** των αντικειμενότροπων σχέσεων

ή να το γενικεύσουμε σύμφωνα με το **Μοντέλο των ρόλων στις σχέσεις** του Horowitz 1989 . Άρα το μοντέλο το σχέσεων είναι εξαρτημένο από συνολική ψυχοβιολογική επεξεργασία του οργανισμού.

**Οι αισθητηριακές και συναισθηματικές καταστάσεις και εμπειρίες ενεργοποιούν και προκαλούν μεταβολές του αποθηκευμένου περιεχομένου της άδηλης μνήμης και ενεργοποίηση της Αμυγδαλής**

(διαμέσου των δομών του Μεταιχμιακού συστήματος)

## Το θεραπευτικό συμβάν.



**Άδηλες γνώσεις** μεταξύ ασθενή και θεραπευτή, που λαμβάνουν χώρα μέσα σε ένα καθορισμένο πλαίσιο σχέσεων, σκέψεων, συναισθημάτων και πράξεων καθορίζουν την ασυνείδητη σχέση μεταξύ τους και το θεραπευτικό συμβάν.

Η **μήτρα των ασυνείδητων σχέσεων παραμένει άρρητη στην μεταβίβαση** αλλά σκηνοθετείται από τη στάση του Αναλυτή. (Josef 1981)

Η **επεξεργασία της μεταβίβασης** που επεξεργάζεται συνειδητά τις προσυνειδητές και ασυνείδητες αναπαραστάσεις σχέσεων αποκτά όλο μεγαλύτερο νόημα σε σχέση με την προσπάθεια να επανακτηθούν οι έκδηλες αναμνήσεις.

Η ενεργοποίηση της **“Άδηλης μνήμης επιτυγχάνεται με την από αισθητηριακές και συναισθηματικές καταστάσεις και εμπειρίες**

Μετά από επιτυχείς ψυχοθεραπείες διαπιστώνονται **συστηματικές αλλαγές στην ενεργοποίηση του εγκεφάλου** με αρκετές ομοιότητες και αρκετές διαφορές από εκείνες που προκαλούν φαρμακολογική αγωγή. Έτσι παύει να είναι απόλυτη η **παραδοσιακή σχέση** μεταξύ του ότι η φαρμακολογική διαδικασία ενεργεί στο **βιολογικό υπόβαθρο** (acting on the brain) ενώ η ψυχολογική διαδικασία στο **συναίσθημα** (**feel better**) Beutel.,2002

# Ψυχοθεραπεία

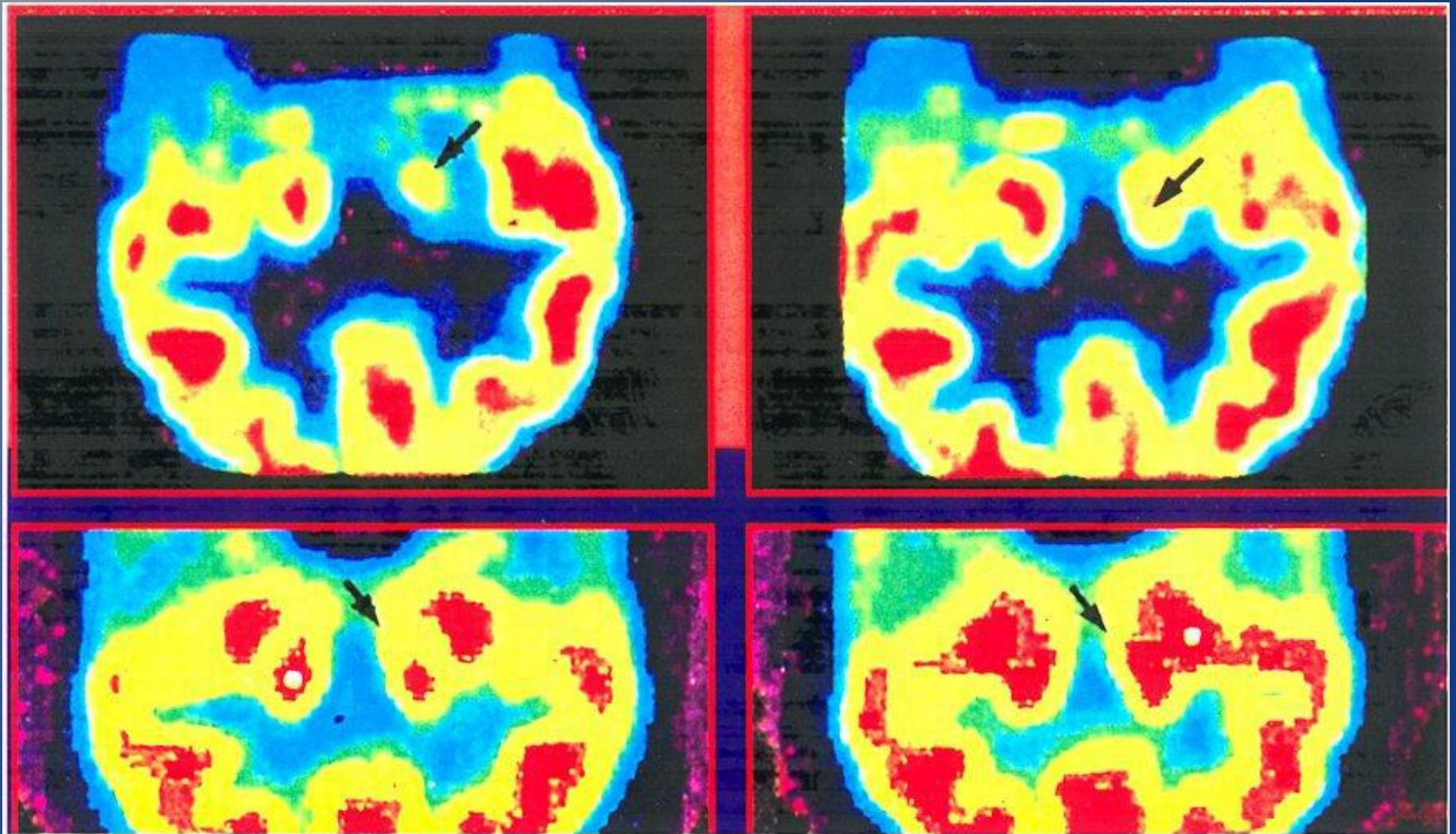
Το Παρελθόν της

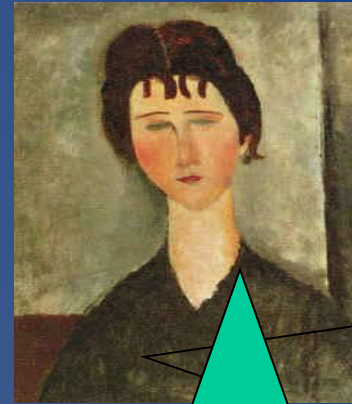
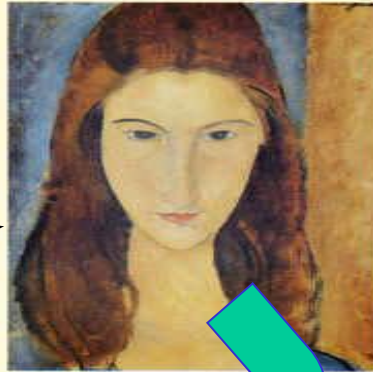


Το Μέλλον της



Ομαλοποίηση του μεταβολισμού της γλυκόζης στα Βασικά Γάγγλια μετά από χρήση S.S.R.I ( Fluoxetine) ή μετά από επιτυχή ψυχοθεραπεία με ιδεοληπτική διαταραχή. Ενώ αντίθετα σε υγιή άτομα δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή του μεταβολισμού. (Baxter et al 1992)





συλλογισμοί ή συναισθήματα θλίψης  
αυξάνουν  
την δραστηριότητα  
Στις συνάψεις των νευρωνικών κυκλωμάτων  
του προμετωπιαίου φλοιού  
του **gyrus cingulus**  
Η αλλαγή της **πλαστικότητας** των νευρωνικών  
συνάψεων  
αποθηκεύεται στην μνήμη.

**Αντίστροφα**  
μεσω διαταραχής του μεταβολισμού  
κάποιων νευροδιαβιβαστων  
( σεροτονίνη, ή νοραδρεναλίνης )  
να προκαλέσουν  
**και καταθλιπτικά αισθήματα**

# Πως η **ψυχοθεραπεία** επηρεάζει τον εγκέφαλο;

REVIEW ARTICLE

## How treatment affects the brain: meta-analysis evidence of neural substrates underpinning drug therapy and psychotherapy in major depression

Maddalena Boccia<sup>1,2</sup> · Laura Piccardi<sup>2,3</sup> · Paola Guariglia<sup>4</sup>

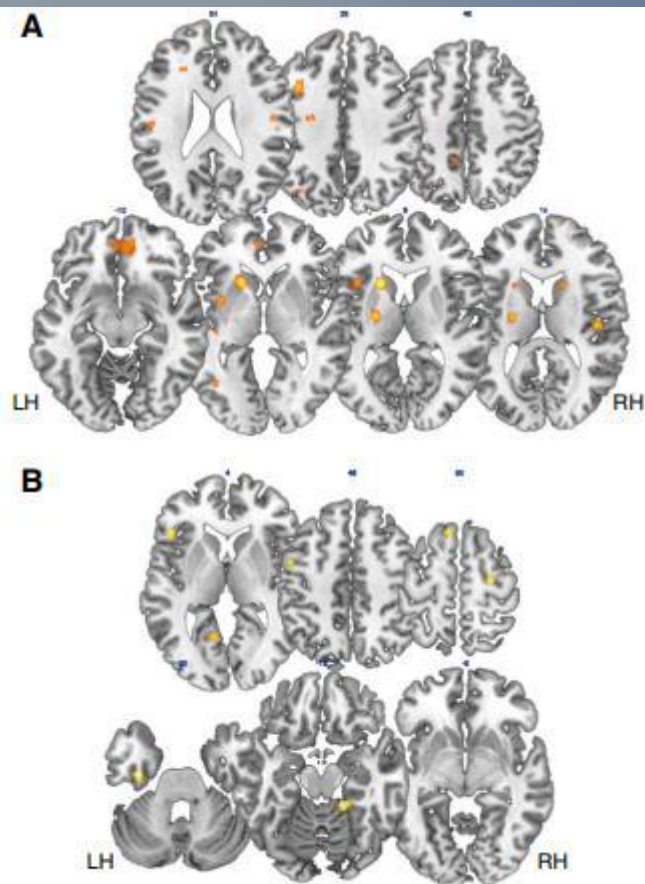
© Springer Science+Business Media New York 2015

**Abstract** The idea that modifications of affect, behavior and cognition produced by psychotherapy are mediated by biological underpinnings predates the advent of the modern neurosciences. Recently, several studies demonstrated that psychotherapy outcomes are linked to modifications in specific brain

**Key words** Drug therapy · Cognitive-behavioral therapy · ALE meta-analysis · Treatment effect · Insula · Major depression

Boccia, M., Piccardi, L., & Guariglia, P. (2015). How treatment affects the brain: meta-analysis evidence of neural substrates underpinning drug therapy and psychotherapy in major depression. *Brain Imaging and Behavior*, 10(2), 619–627.

# Πως η **ψυχοθεραπεία** επηρεάζει τον εγκέφαλο;



**Fig. 2** a. Areas showing consistent activations after DrugTh in MD. b. Areas showing consistent activations after PsychoTh in MD ( $p < 0.05$  FDR corrected for multiple comparisons).

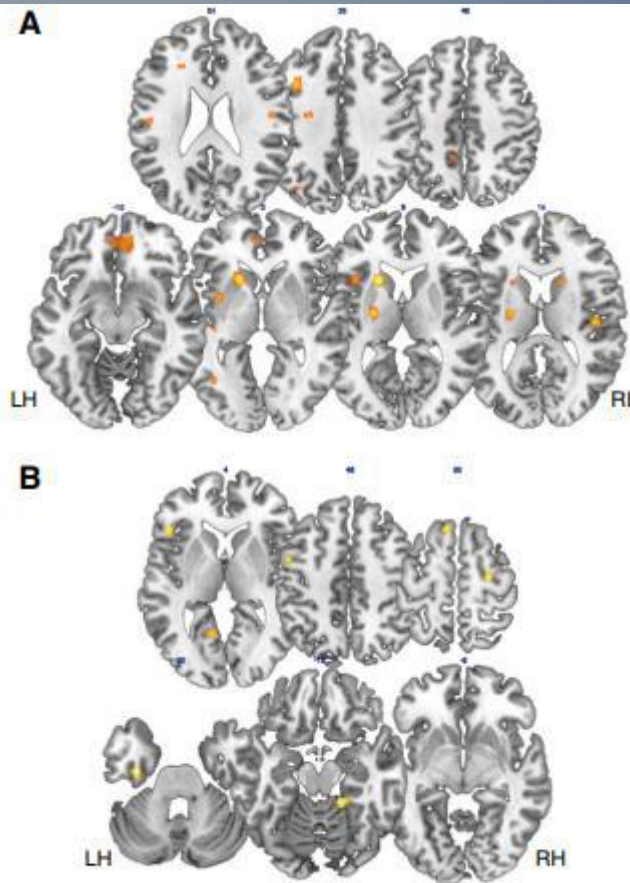
**Table 1** Studies included in meta-analysis

| Paper                    | Diagnosis | Age (mean and S.D.) | Time           | N  | Studies | Treatment                          | Group  |
|--------------------------|-----------|---------------------|----------------|----|---------|------------------------------------|--------|
| Brockmann et al. (2009)  | MD        | 46.2±13.04          | 4 weeks        | 44 | 2       | Citalopram                         | DrugTh |
| Fu et al. (2004)         | MD        | 43.2±8.8            | 8 weeks        | 19 | 4       | Fluoxetine                         | DrugTh |
| Goldapple et al. (2004)  | MD        | 41±9                | 6 weeks        | 13 | 1       | Paroxetine                         | DrugTh |
| Bremner et al. (2007)    | MD        | 40±13               | 6±3 months     | 18 | 4       | Fluoxetine /Venlafaxine            | DrugTh |
| Brody et al. (1999)      | MD        | 37.7±8.4            | 8 weeks        | 9  | 1       | Paroxetine                         | DrugTh |
| Chen et al. (2007)       | MD        | 44.06±8.36          | 8 weeks        | 17 | 1       | Fluoxetine                         | DrugTh |
| Davidson et al. (2003)   | MD        | 38.17±9.3           | 3 months       | 12 | 2       | Venlafaxine                        | DrugTh |
| Kalin et al. (1997)      | MD        | —                   | 2 weeks        | 2  | 1       | Venlafaxine                        | DrugTh |
| Kennedy et al. (2001)    | MD        | 36.76±9.37          | 42±3 days      | 13 | 2       | Paroxetine                         | DrugTh |
| Mayberg et al. (2000)    | MD        | 49±9                | 6 weeks        | 10 | 16      | Fluoxetine                         | DrugTh |
| Pizzagalli et al. (2001) | MD        | 31.1±8.5            | 4–6 months     | 9  | 1       | Nortriptyline                      | DrugTh |
| Vlassenko et al. (2004)  | MD        | 41.7±11.0 45.6±13.4 | 12 weeks       | 10 | 3       | Amergeside, Fluoxetine, Paroxetine | DrugTh |
| Dichter et al. (2009)    | MD        | 39.0±10.4           | 8–14 weeks     | 27 | 4       | BATD                               | PsyTh  |
| Costafreda et al. (2009) | MD        | 49.0±9.4            | 16 weeks       | 16 | 4       | CBT                                | PsyTh  |
| Yoshimura et al. (2014)  | MD        | 37.3±7.2            | 12 weeks       | 38 | 1       | CBT                                | PsyTh  |
| Brody et al. (2001)      | MD        | 40.7±11.0           | 12 weeks       | 14 | 2       | IPT                                | PsyTh  |
| Buchheim et al. (2012)   | MD        | 38.9±12.4           | 15 months      | 33 | 1       | Psychodynamic therapy              | PsyTh  |
| Dichter et al. (2010)    | MD        | 39.0±10.4           | 8–14 weeks     | 27 | 1       | BAT                                | PsyTh  |
| Fu et al. (2008)         | MD        | 40.0±9.4            | 16 weeks       | 16 | 4       | CBT                                | PsyTh  |
| Goldapple et al. (2004)  | MD        | 41±9                | 15–20 sessions | 14 | 1       | CBT                                | PsyTh  |

MD Major Depression, DrugTh Drug Therapy, PsyTh Psychotherapy, CBT Cognitive behavioral therapy, IPT Interpersonal therapy, BAT Behavioral activation therapy, BATD Behavioral activation therapy for depression

Boccia, M., Piccardi, L., & Guariglia, P. (2015). How treatment affects the brain: meta-analysis evidence of neural substrates underpinning drug therapy and psychotherapy in major depression. *Brain Imaging and Behavior*, 10(2), 619–627.

# Πως η **ψυχοθεραπεία** επηρεάζει τον εγκέφαλο;



**Fig. 2** a. Areas showing consistent activations after DrugTh in MD. b. Areas showing consistent activations after PsychoTh in MD ( $p < 0.05$  FDR corrected for multiple comparisons).

**Table 4** Region showing consistent activations across neuroimaging studies of psychotherapy (*PsyTh*) in MD

| Region                      | Hem <sup>a</sup> | Volume <sup>b</sup> | ALE value <sup>c</sup> | x <sup>d</sup> | y   | z   |
|-----------------------------|------------------|---------------------|------------------------|----------------|-----|-----|
| Fusiform gyrus              | L                | 424                 | 0.018                  | -34            | -14 | -30 |
| Anterior Cerebellum, Culmen | R                | 424                 | 0.018                  | 18             | -38 | -16 |
| Inferior Frontal Gyrus      | L                | 368                 | 0.016                  | -46            | 24  | 4   |
| Superior Frontal Gyrus      | L                | 360                 | 0.015                  | -10            | 28  | 60  |
| Lingual Gyrus               | L                | 320                 | 0.014                  | -10            | -60 | 6   |
| Precentral Gyrus            | R                | 320                 | 0.017                  | 26             | -14 | 62  |
| Middle temporal Gyrus       | L                | 296                 | 0.014                  | -60            | -22 | -6  |
| Caudate Nucleus             | L                | 248                 | 0.014                  | -12            | 2   | 26  |
| Precentral Gyrus            | L                | 224                 | 0.017                  | -50            | 0   | 48  |

<sup>a</sup> Hemisphere

<sup>b</sup> Cluster volume (mm<sup>3</sup>)

<sup>c</sup> Peak ALE value

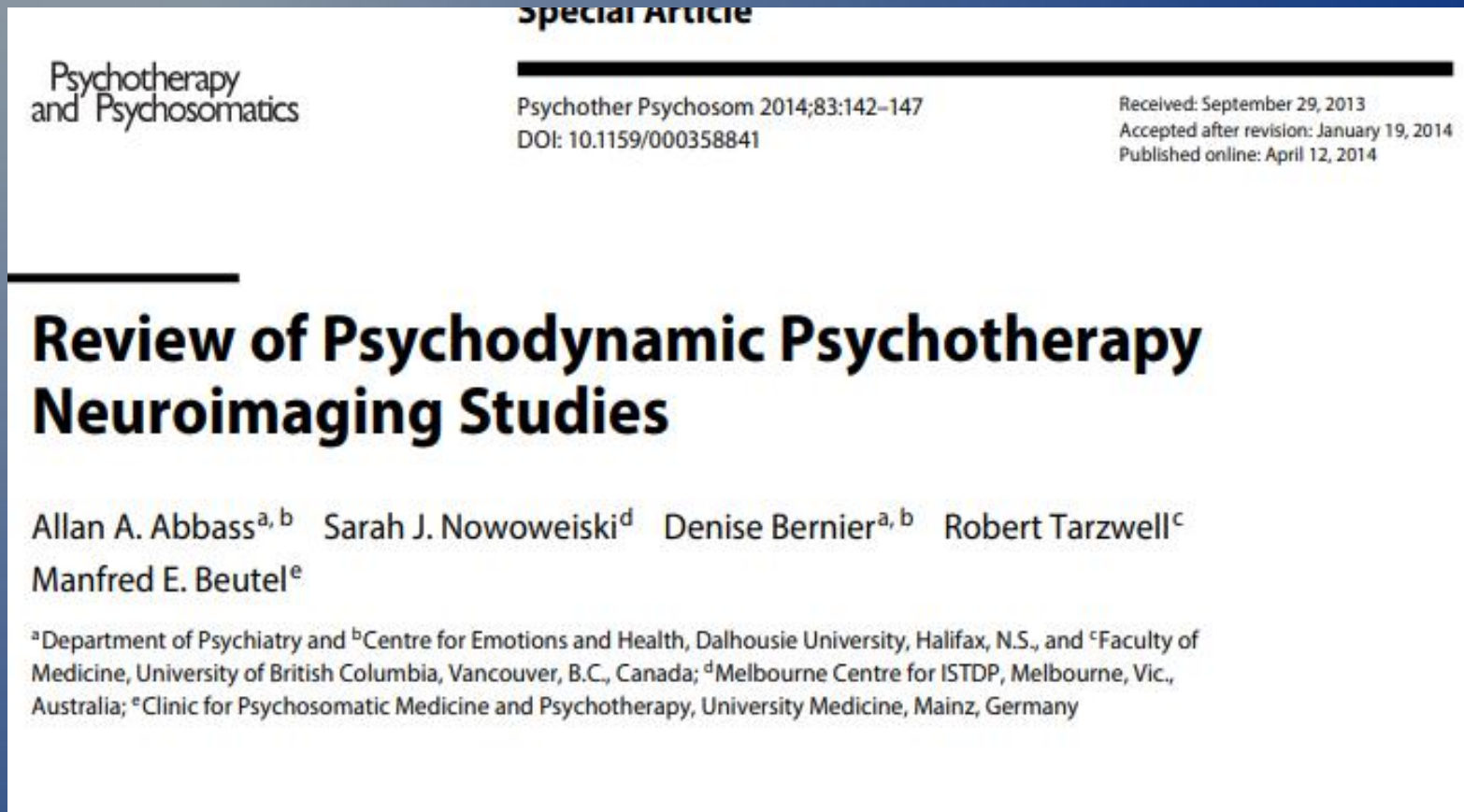
<sup>d</sup> MNI coordinates

ig Therapy, *PsyTh* Psychotherapy, *CBT* Cognitive behavioral therapy, *IPT* Interpersonal therapy, *BAT* Behavioral activation therapy for depression

ated that psycho-

Η ψυχοθεραπεία επιφέρει εκλεκτικές αλλαγές στην αριστερή κατώτερη και ανώτερη μετωπιαία έλικα, στην μέση κροταφική έλικα, στην γλωσσοειδή έλικα και στον φλοιό του μεσολοβίου, όπως επίσης στην δεξιά μέση μετωπιαία και προκεντρική έλικα

# Ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία



Abbass, A. A., Nowoweiski, S. J., Bernier, D., Tarzwell, R., & Beutel, M. E. (2014). Review of Psychodynamic Psychotherapy Neuroimaging Studies. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(3), 142–147

# Ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία

**Table 1.** Direction of differences in synaptic neurotransmission after Psychodynamic Psychotherapy<sup>1</sup>

|                                  | Clinical condition | Baseline <sup>1</sup> | Ref. No. | After treatment <sup>1</sup>                      | Ref. No.    |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------|----------|---------------------------------------------------|-------------|
| Midbrain                         | Depression         | ↓ SERT (9)            | [20–22]  | ↑ SERT (16)                                       | [13, 20–22] |
|                                  | Hypomania          | ↑ SERT (1)            | [21]     | ↓ SERT (1)                                        | [21]        |
| Thalamus                         | Depression         | ↓ SERT (1)            | [22]     | ↑ SERT (1)                                        | [22]        |
|                                  | Depression         |                       |          | = D <sub>2/3</sub> binding (8)                    | [12]        |
|                                  | Depression         |                       |          | ↓ D <sub>2/3</sub> binding (14; after fluoxetine) | [12]        |
| Medial prefrontal                | Depression         | ↓ SERT (2)            | [22]     | ↑ SERT (2)                                        | [22]        |
| Subgenual/subcallosal prefrontal | Depression         |                       |          | ↑ 5-HT <sub>1A</sub> (8)                          | [17]        |
| Midtemporal                      | Depression         |                       |          | ↑ 5-HT <sub>1A</sub> (8)                          | [17]        |
| Striatum                         | Depression         | = DAT (8)             | [21, 22] | = DAT (21)                                        | [13, 22]    |
|                                  | Depression         |                       |          | = D <sub>2/3</sub> binding (8)                    | [12]        |
|                                  | Hypomania          | ↑ DAT (1)             | [21]     | ↓ DAT (1)                                         | [21]        |

DAT = Dopamine transporter binding; SERT = serotonin transporter binding; 5-HT<sub>1A</sub> = serotonin receptor binding; D<sub>2/3</sub> = dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor.

<sup>1</sup> Values in parentheses denote numbers across studies.

Το κοινό εύρημα αποτελεί η κανονικοποίηση της συναπτικής ή της μεταβολικής δραστηριότητας στο **μεταιχμιακό σύστημα, στον μεσεγκέφαλο και στον προμετωπιαίο λοβό**

# Συστηματική ανασκόπηση αποτελεσμάτων ψυχοθεραπείας στην εγκεφαλική λειτουργία



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Progress in Neurobiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pneurobio](http://www.elsevier.com/locate/pneurobio)



---

### The effects of psychotherapy on brain function: A systematic and critical review

Alessio Barsaglini<sup>a,b</sup>, Giuseppe Sartori<sup>b</sup>, Stefania Benetti<sup>a</sup>, William Pettersson-Yeo<sup>a</sup>,  
Andrea Mechelli<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK  
<sup>b</sup> Department of Psychology, University of Padua, Via Venezia, 8, 35100 Padova, Italy

---

#### ARTICLE INFO

*Article history:*  
Received 27 September 2012  
Received in revised form 3 June 2013

#### ABSTRACT

Over the past two decades, the development of neuroimaging techniques has allowed the non-invasive investigation of neuroplastic changes associated with psychotherapeutic treatment. The aim of the present article is to present a systematic and critical review of longitudinal studies addressing the impact

# Συστηματική ανασκόπηση αποτελεσμάτων ψυχοθεραπείας στην εγκεφαλική λειτουργία

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

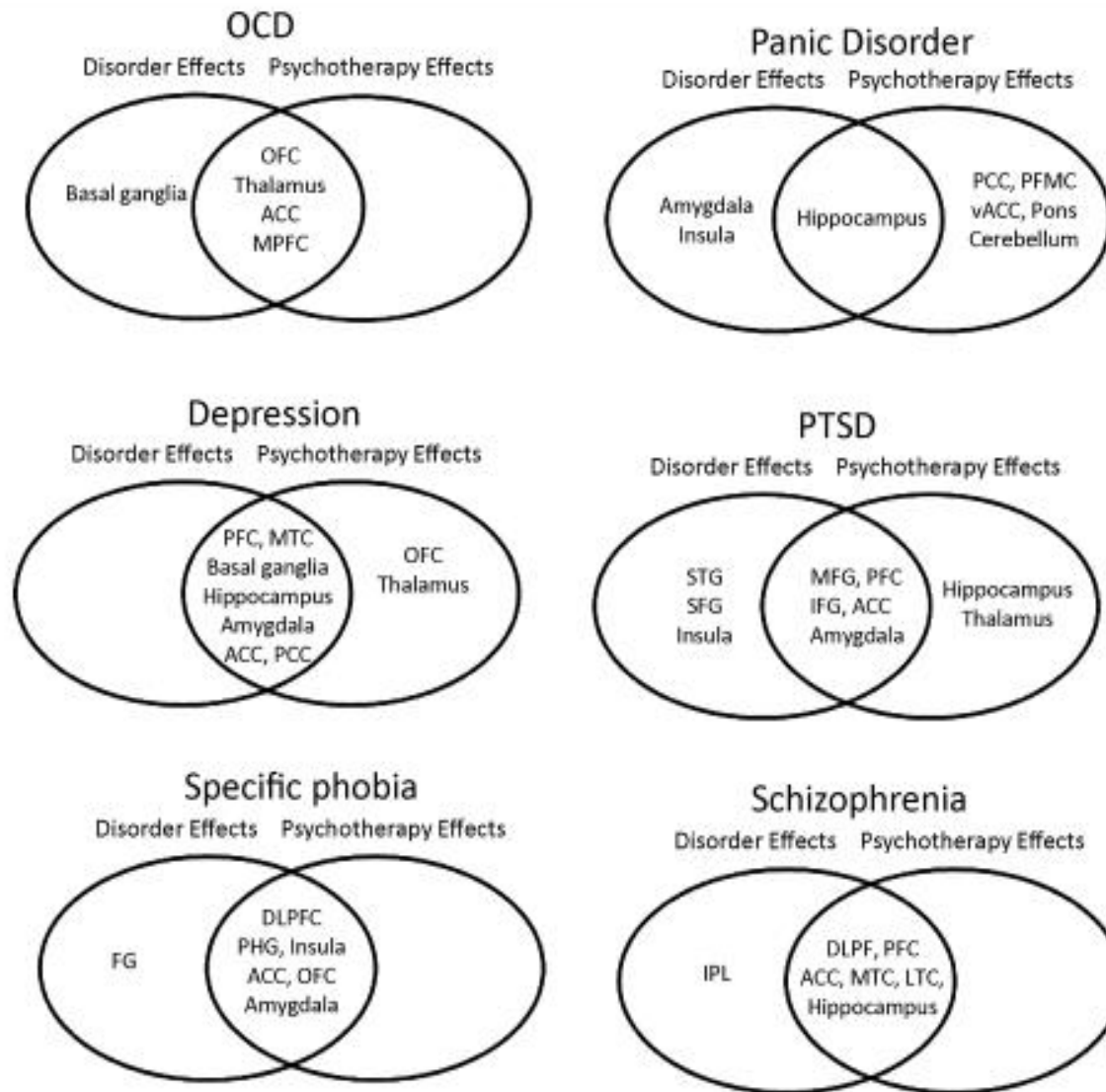
Progress in Neurobiology

**Table 3**  
Studies on the effects of psychotherapy on brain activity in MD patients.

| Study                              | Psychotherapy (number of subjects)         | Pharmacotherapy (number of subjects) | Waiting list | Controls | Neuroimaging method |
|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|----------|---------------------|
| Martin et al. (2001)               | IPT (13)                                   | Venlafaxine (15)                     |              |          | SPECT               |
| Brody et al. (2001)                | IPT (14)                                   | Paroxetine (10)                      |              | 16       | PET                 |
| Goldapple et al. (2004)            | CBT (14)                                   | Paroxetine (13)                      |              |          | PET                 |
| Siegle et al. (2006)               | CBT (14)                                   |                                      |              | 21       | fMRI                |
| Kennedy et al. (2007)              | CBT (12)                                   | Venlafaxine (12)                     |              |          | PET                 |
| <sup>a</sup> Fu et al. (2008)      | CBT (16)                                   |                                      |              | 16       | fMRI                |
| <sup>b</sup> Dichter et al. (2009) | BADT (12)                                  |                                      |              | 15       | fMRI                |
| Dichter et al. (2010)              | BADT (12)                                  |                                      |              | 15       | fMRI                |
| Karlsson et al. (2010)             | Short-term psychodynamic psychotherapy (8) | Fluoxetine (15)                      |              |          | PET                 |
| Dichter et al. (2010)              | BADT (12)                                  |                                      |              | 15       | fMRI                |
| Hirvonen et al. (2010)             | Short-term psychodynamic psychotherapy (8) | Fluoxetine (14)                      |              |          | PET                 |
| Buchheim et al. (2012)             | 15 months psychodynamic therapy (16)       |                                      |              | 17       | fMRI                |
| Yoshimura et al. (2013)            | CBT (23)                                   |                                      |              | 15       | fMRI                |

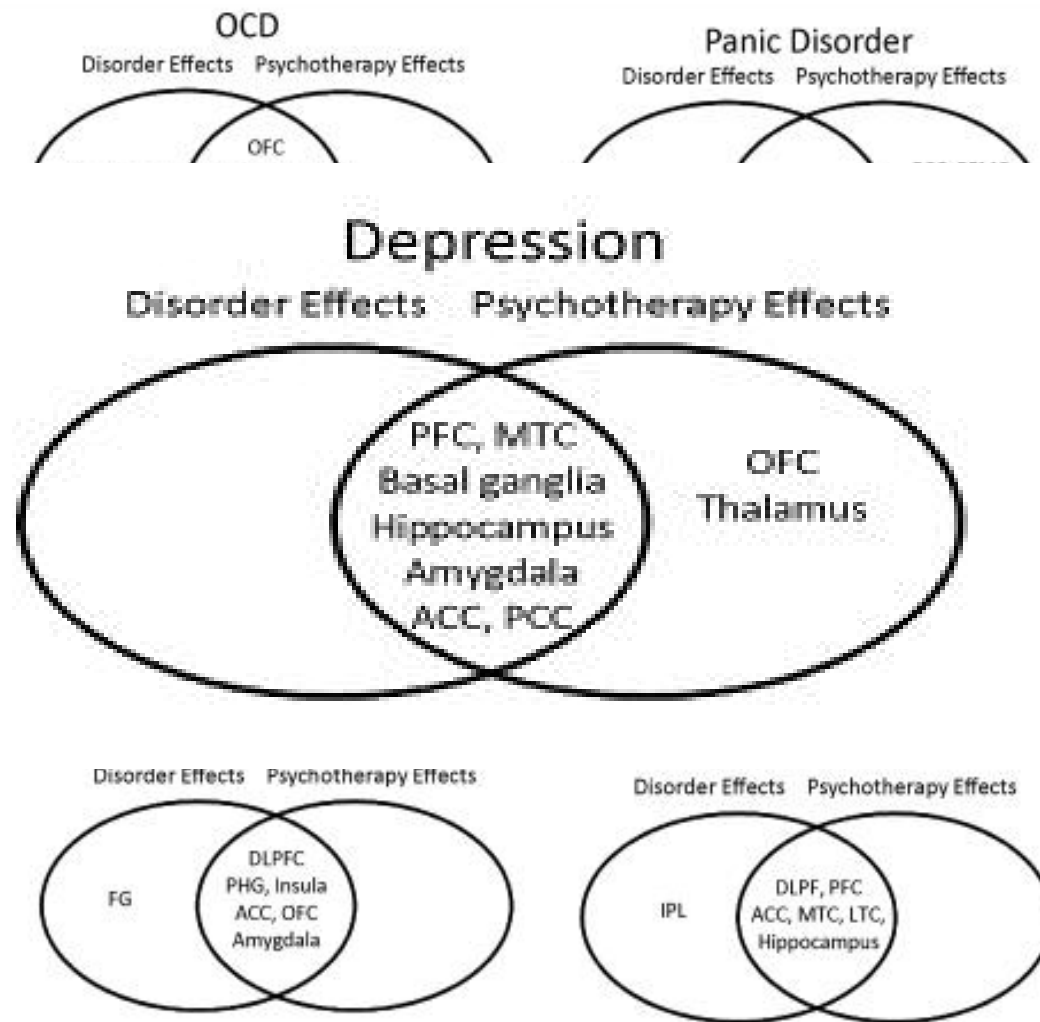
BADT, brief behavioural activation treatment for depression; CBT, cognitive behaviour therapy; fMRI, functional magnetic resonance imaging; IPT, interpersonal therapy; MD, major depression; PET, positron emission tomography; SPECT, single photon emission tomography.

Η πλειονότητα των ερευνών αποδεικνύουν μια **σταδιακή κανονικοποίηση** σε ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη στο **μετωπο-μεταιχμιακό νευρωνικό δίκτυο**



**Fig. 1.** This figure shows, for each psychiatric disorder, the overlap between regions that are functionally altered at baseline and regions that have been reported to show psychotherapy-related changes. ACC, anterior cingulate cortex; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; FG, fusiform gyrus; IFG, inferior frontal gyrus; IPL, inferior parietal lobule; LTC, lateral temporal cortex; MFG, middle frontal gyrus; MPFC, medial prefrontal cortex; MTC, medial temporal cortex; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; PFC, prefrontal cortex; PFMC, prefrontal medial cortex; PHG, parahippocampal gyrus; PTSD, posttraumatic stress disorder; SFG, superior frontal gyrus; STG, superior temporal gyrus; vACC, ventral anterior cingulate cortex.

Περιοχές Επίδρασης: Προμετωπιαίος Φλοιός, μέση μετωπιαία έλικα, βασικά γάγγλια, ιππόκαμπος, αμυγδαλή, φλοιός της πρόσθιας και της οπίσθιας μοίρας της έλικας του προσαγωγίου



**Fig. 1.** This figure shows, for each psychiatric disorder, the overlap between regions that are functionally altered at baseline and regions that have been reported to show psychotherapy-related changes. ACC, anterior cingulate cortex; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; FG, fusiform gyrus; IFG, inferior frontal gyrus; IPL, inferior parietal lobule; LTC, lateral temporal cortex; MFG, middle frontal gyrus; MPFC, medial prefrontal cortex; MTC, medial temporal cortex; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; PFC, prefrontal cortex; PMFC, prefrontal medial cortex; PHG, parahippocampal gyrus; PTSD, posttraumatic stress disorder; SFG, superior frontal gyrus; STG, superior temporal gyrus; vACC, ventral anterior cingulate cortex.

# Η αναγκαιότητα της ψυχοθεραπείας ως αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής ψυχιατρικής προσέγγισης:

Παράλληλες έρευνες με την βοήθεια της **Νευροαπεικόνισης** έδειξαν ότι η ψυχοθεραπεία τροποποιεί τις λειτουργίες και τις δομές του εγκεφάλου κατά έναν τρόπο που διαφέρει από τις τροποποιήσεις που επιφέρει η φαρμακευτική αγωγή (Fuchs, 2004).

# Συστηματική ανασκόπηση/ σύγκριση φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neubiorev](http://www.elsevier.com/locate/neubiorev)



---

Review

### Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: A systematic review

Yann Quidé<sup>a,b,c</sup>, Anke B. Witteveen<sup>a</sup>, Wissam El-Hage<sup>b,c,d</sup>, Dick J. Veltman<sup>a,e</sup>, Miranda Olff<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Anxiety Disorders, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands  
<sup>b</sup> Université François Rabelais de Tours, UMR-S930 and ERL3106, Tours, France  
<sup>c</sup> Inserm, U 930, Tours, France  
<sup>d</sup> CHRU de Tours, Clinique Psychiatrique Universitaire, Tours, France  
<sup>e</sup> Department of Psychiatry, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

---

#### ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 17 March 2011  
Received in revised form 9 September 2011  
Accepted 16 September 2011

#### ABSTRACT

The most prevalent mental disorders, anxiety and mood disorders, are associated with both functional and morphological brain changes that commonly involve the 'fear network' including the (medial) prefrontal cortex, hippocampus and amygdala. Patients suffering from anxiety disorders and major depressive disorders often show excessive amygdala and reduced prefrontal cortex functioning. This, however, still unclear

# Συστηματική ανασκόπηση/ σύγκριση φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας



ELSEVIER

Review

Differences in functional connectivity in major depressive disorder

Yann Quidé

<sup>a</sup> Department of Psychology

<sup>b</sup> Université François Rabelais de Tours

<sup>c</sup> Inserm, U 930, Tours

<sup>d</sup> CHRU de Tours, Clinique

<sup>e</sup> Department of Psychiatry

ARTICLE

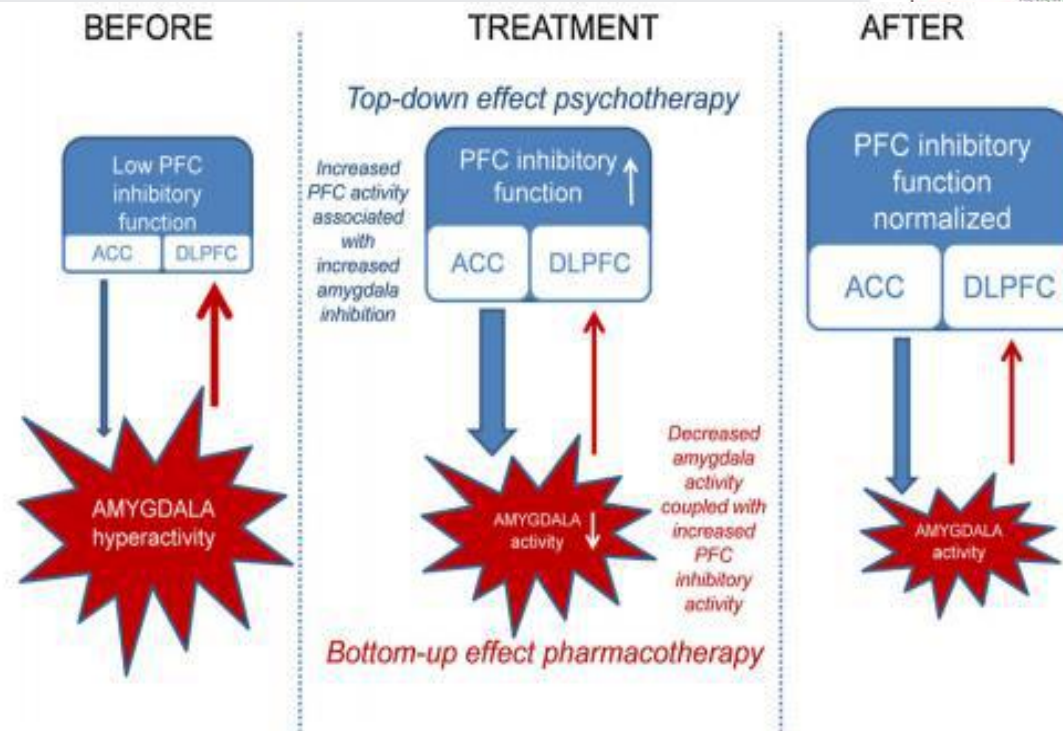
Article history:

Received 17 March 2015

Received in revised form 17 June 2015

Accepted 16 September 2015

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



**Fig. 1.** Hypothetical model of functional changes in amygdala and the main prefrontal areas involved in anxiety disorders and major depressive disorder. Before treatment, patients with anxiety disorders or major depressive disorder show generally exaggerated amygdala activity and reduced 'overall' prefrontal cortex activity. Psychotherapy (blue arrows) will increase frontal functioning, associated with reduced amygdala hyperactivity (top-down effect); while pharmacotherapy (red arrows) will reduce amygdala hyperactivity, coupled with increased inhibitory function of the PFC on this structure (bottom-up effect). After treatment these areas will show a normalized activity. PFC: prefrontal cortex; ACC: anterior cingulate cortex; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex.

# Συμπέρασμα

Μέσω της ψυχοθεραπείας πετυχαίνουμε αποτελέσματα με την **στόχευση κυρίως μετωπιαίων φλοιωδών περιοχών**, μειώνοντας τις δυσλειτουργικές νοητικές διεργασίες (**top-down προσέγγιση**)

Ενώ οι αλλαγές, αντιθέτως, που επισυμβαίνουν με την φαρμακοθεραπεία είναι **bottom-up** με κύριες περιοχές **δράσης μεταιχμιακά κέντρα**

# Συμπερασματικά

- Η ψυχοθεραπεία αποτελεί μια ελεγχόμενη μορφή μάθησης
- Η Αποτελεσματικότητα της γίνεται κατανοητή στο πλαίσιο δυνατότητας για νευρωνική αναδιάρθρωση δικτύων
- Είναι ένα παράδειγμα επιγενετικής αναδιαμόρφωσης του εγκεφάλου
- Η πλαστικότητα του εγκεφάλου, η δυνατότητα αναδιοργάνωσης, η συναπτογένεση, και η νευρογένεση κατανοούμενες ως απότοκες περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, είναι η βάση για αλλαγές στην συμπεριφορά

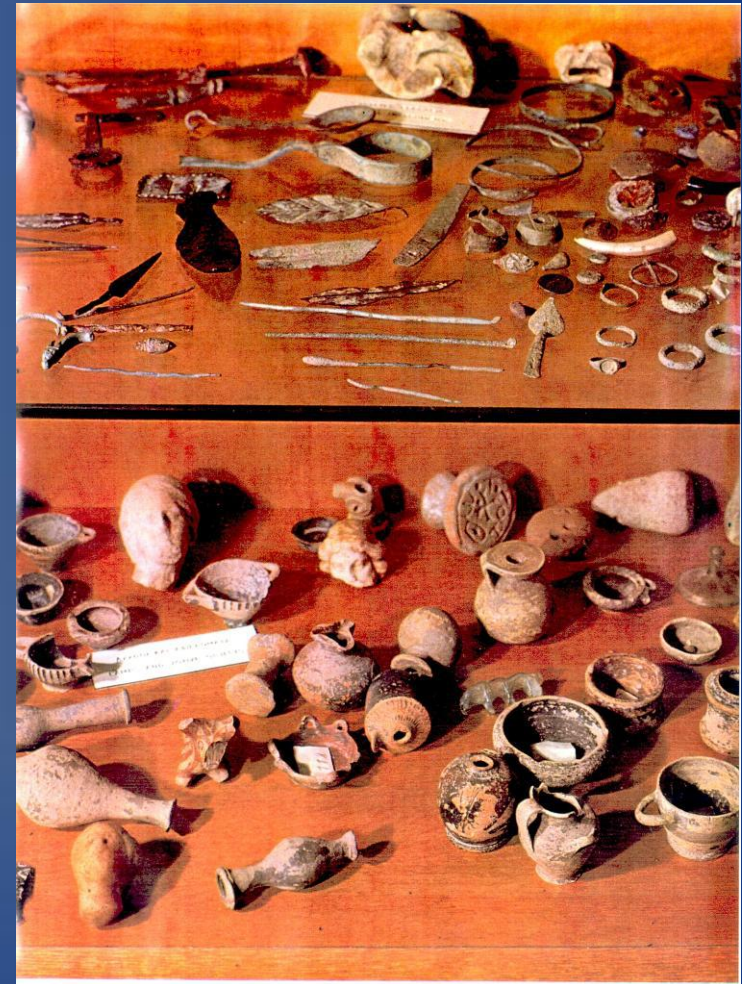
# Ασκληπιεία, οι ψυχοσωματικές κλινικές της αρχαιότητας

Συμφώνα με την Ιπποκράτειο παράδοση:

“..... για να θεραπεύσεις το σώμα του ανθρώπου πρέπει να γνωρίζεις την ολότητα των πραγμάτων”



Ενκοιμητήριο στο Άβατο του Ασκληπιείου στην Επίδαυρο.



Ιατρικά εργαλεία ,φάρμακα.

“Η θεραπεία πολλών ασθενειών δεν είναι εφικτή για τους Έλληνες γιατρούς, διότι περιφρονούν το όλον, το οποίο οφείλουν να λαμβάνουν εξ ίσου υπ’ όψιν. Διότι ένα τμήμα δεν μπορεί ποτέ να είναι εντάξει, αν το όλο νοσεί”. “**Χαρμίδης**“, Πλάτων.

# KAP (Ketamine Assisted Psychotherapy)

JOURNAL OF PSYCHOACTIVE DRUGS  
<https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1587556>



Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

OPEN ACCESS

## Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy

Jennifer Dore<sup>a</sup>, Brent Turnipseed<sup>b</sup>, Shannon Dwyer<sup>a</sup>, Andrea Turnipseed<sup>b</sup>, Julane Andries<sup>c</sup>, German Ascani<sup>c</sup>, Celeste Monnette<sup>c</sup>, Angela Huidekoper<sup>d</sup>, Nicole Strauss<sup>d</sup>, and Phil Wolfson<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Helios Psychiatry, Woodside, CA; <sup>b</sup>Roots Behavioral Health, Austin, TX; <sup>c</sup>Center for Transformational Psychotherapy, San Anselmo, CA;

<sup>d</sup>Ketamine Research Foundation, San Anselmo, CA

### ABSTRACT

Currently, ketamine is the only legal psychedelic medicine available to mental health providers for the treatment of emotional suffering. Over the past several years, ketamine has come into psychiatric use as an intervention for treatment resistant depression (TRD), administered intravenously without a psychotherapeutic component. In these settings, ketamine's psychedelic effects are viewed as undesirable "side effects." In contrast, we believe ketamine can benefit patients with a wide variety of diagnoses when administered with psychotherapy and using its psychedelic properties without need for intravenous (IV) access. Its proven safety over decades of use makes it ideal for office and supervised at-home use. The unique experience that ketamine facilitates with its biological, experiential, and psychological impacts has been tailored to optimize office-based treatment evolving into a method that we call Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP). This article is the first to explore KAP within an analytical framework examining three distinct practices that use similar methods. Here, we present demographic and outcome data from 235 patients. Our findings suggest that KAP is an effective method for decreasing depression and anxiety in

### ARTICLE HISTORY

Received 13 December 2018

Accepted 15 February 2019

### KEYWORDS

Depression; ketamine; psychedelic psychotherapy; psychedelics; psychotherapy; PTSD

Έγχυση μικρής δόσης κεταμίνης – και ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες με στόχευση θεμάτων που αναδείχθηκαν κατά την διάρκεια της ψυχομητικής εμπειρίας, επιστροφή μια νέας μορφής **ψυχεδελικής ψυχοθεραπείας**

# Η πλαστικότητα του εγκεφάλου

Η πλαστικότητα του εγκεφάλου είναι η ικανότητα του νευρικού συστήματος να αλλάζει την δομή και την λειτουργία του, ως αντίδραση στην ποικιλομορφία του περιβάλλοντος.

Η διαφοροποίηση του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς στα συνεχώς μεταβαλλόμενα δεδομένα του περιβάλλοντος – η πλαστικότητα – επιτυγχάνεται με την ευπλαστικότητα των συνδέσεων του. Η πλαστικότητα είναι η βάση όλων των μηχανισμών που εμπλέκονται στην μάθηση και την μνήμη

Πέρα από την συναπτική πλαστικότητα, η γέννηση νέων νευρώνων (**νευρογένεση**) μόλις πρόσφατα αρχίζει να μελετάται και να συνδέεται με περιοχές που σχετίζονται με την συνεχιζόμενη μάθηση, όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, οι μετωπιαίοι και οι κροταφικοί λοβοί

# Μια πρόταση για το μέλλον;

Η λειτουργία αυτή που ενισχύεται από την χρήση της **κεταμίνης**, ανοίγει νέες προοπτικές διεπιστημονικής συνεργασίας, **καθώς αναδεικνύει την αναγκαιότητα της ψυχοθεραπείας ως αναγκαίο ερέθισμα στη διαδικασία νευρωνικής αναδιάρθρωσης δικτύων.**

Η ψυχοθεραπεία, στη βάση της συνεχούς **επιγενετικής** διαμόρφωσης και της φαρμακευτικά υποβοηθούμενης **συναπτογένεσης**, μπορεί να συμβάλει **στην μνημονική αναπαγίωση** και στην περαιτέρω ανάπτυξη δυνατοτήτων, **συντελώντας στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης**

*Ευχαριστώ*



# Ψυχοθεραπείες ή Ψυχοφάρμακα ;

Θεραπείες μέσω της ομιλίας συναντούμε από τον Σωκράτη ,τον Πλάτωνα, στα Ασκληπιεία,έως τα Ευαγγέλια.

Όπως πολύ σωστά διαπιστώνει ο M.Ballint :

*«το απαραίτητο σκεύασμα για την υγεία δεν είναι το φιαλίδιο με τα φάρμακα ή τα χάπια αλλά ο τρόπος ,που αυτό συνταγογραφείται... το ένα τρίτο της εργασίας κάθε γιατρού είναι καθαρή ψυχοθεραπεία.»*

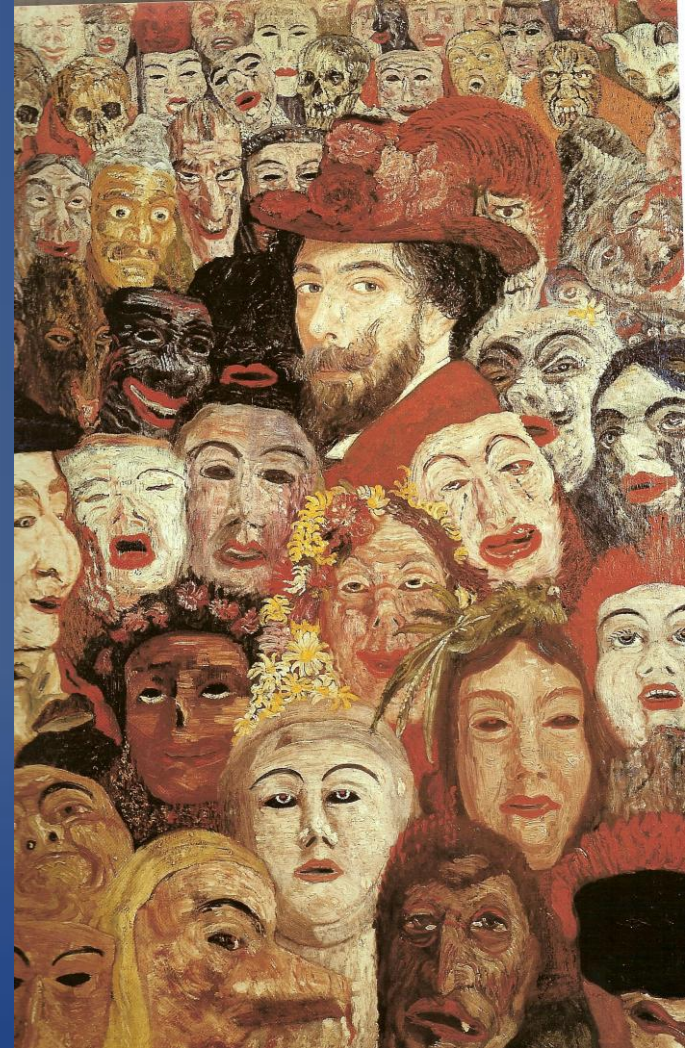
Σήμερα γνωρίζουμε, ότι όχι μόνο η αίσθηση του πόνου αλλά και ο μεταβολισμός ,η αιματώδη και η νευρωνική δραστηριότητα της επανομαζόμενης Προσαγωγού εγκεφαλικής έλικας μπορούν να μεταβληθούν μέσω λέξεων η σκέψεων. ( Rainville et al1997;1999)

Ο E. Kandel 2001 διαπιστώνει ότι όταν οι λέξεις «αγγίζουν τα φυλλοκάρδια μας» τότε προκαλούνται τροποποιήσεις των αλληλοσυνδέσεων των νευρωνικών συνάψεων (**plasticity**).

Σύμφωνα με τον Pinker (1995) η χρήση μιας γλώσσας τροποποιεί τα « γραμματικά » και «φωνητικά » νευρωνικά δίκτυα έτσι ώστε να δημιουργούνται διαφορετικές διασυνδέσεις στα νευρωνικά δίκτυα στις διαφορετικές κουλτούρες.

Ο Μ.Ε. Beutel το 2002 σε μια επισκόπηση βιβλιογραφίας διαπιστώνει ότι η κατανόηση των ψυχικών ασθενειών πρέπει να λαμβάνει **υπ' όψη την γενετική προδιάθεση** όπως και **τα βιολογικά επακόλουθα των πρωίμων χωρισμών κακοποιήσεων, τραυμάτων** τα οποία μπορούν να απαλυνθούν μέσω της θεραπευτικής αλλαγής του χώρου που διαδραματίζονται. Γεγονότα της πρώιμης ζωής, δεν είναι απλά απωθημένα αλλά εμπεριέχονται στα συστήματα της άδηλης μνήμης και γι αυτό δεν αναπαράγονται άμεσα.

Πρέπει κατ' αρχάς μέσω της αναπαράστασης τους στην μεταβίβαση να γνωστοποιηθούν, να επεξεργαστούν για να μπορέσουν να διαφοροποιηθούν. Η αποθήκευση και η ανάκληση των αναμνήσεων είναι δομική προσαρμοστική αλλά και λίγο ή πολύ ιδιαίτερα δεκτική στις επιρροές, διαδικασία που εξαρτάται από την εκάστοτε κατάσταση του συνόλου του οργανισμού. Με αυτό το σκεπτικό ανασκευάζεται ο διχασμός μεταξύ σωματικών και ψυχολογικών συμβάντων διότι μέσω μιας επιτυχούς ψυχοθεραπείας είναι δυνατή η αλλαγή των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου.



Μία πιο πρόσφατη επισκόπηση διαφόρων ερευνών των Roffman et al., 2005) μελετά άμεσα την δράση της ψυχοθεραπείας στην εγκεφαλική δραστηριότητα και λειτουργία σε ασθενείς με καταθλιπτικές ή αγχώδεις διαταραχές με μεθόδους λειτουργικής νευροαπεικόνισης (fMRI).

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν πως για **κάθε ψυχιατρική διαταραχή, υπήρχε μόνο μερική ταύτιση μεταξύ των αλλαγών εγκεφαλικής δραστηριότητας που σχετιζόταν με την φαρμακευτική αγωγή και αυτών που σχετιζόταν με την ψυχοθεραπευτική παρέμβαση**

**Συνεπώς η ψυχοθεραπευτική προσέγγιση είναι πιο ειδική και η δράση της πιο μακροπρόθεσμη από μια φαρμακευτική αγωγή**

(Roffman et al., 2005; Fuchs, 2004; Nakatami et al., 2003; Paquette et al., 2003; Brody et al., 2001; Martin et al., 2001).

Casacalenda et al. (2002):

Μετά-ανάλυση 883 ασθενών με μείζον κατάθλιψη, όπου σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας και της ψυχοθεραπείας.

**το ποσοστό ύφεσης ασθενών με μείζον κατάθλιψη**

**υπό φαρμακευτικής αγωγής(46.4%)**

**υπό ψυχοθεραπείας (46.3%).**

Επίσης, περισσότεροι ασθενείς διακόπτουν την φαρμακευτική αγωγή τους (37.1%) παρά την ψυχοθεραπεία (22.2%).

# Ψυχοθεραπείες ή Ψυχοφάρμακα ;

Θεραπείες μέσω της ομιλίας συναντούμε από τον Σωκράτη ,τον Πλάτωνα, στα Ασκληπιεία,έως τα Ευαγγέλια.

Όπως πολύ σωστά διαπιστώνει ο M.Ballint :

*«το απαραίτητο σκεύασμα για την υγεία δεν είναι το φιαλίδιο με τα φάρμακα ή τα χάπια αλλά ο τρόπος ,που αυτό συνταγογραφείται... το ένα τρίτο της εργασίας κάθε γιατρού είναι καθαρή ψυχοθεραπεία.»*

Σήμερα γνωρίζουμε, ότι όχι μόνο η αίσθηση του πόνου αλλά και ο μεταβολισμός ,η αιματώδη και η νευρωνική δραστηριότητα της επανομαζόμενης Προσαγωγού εγκεφαλικής έλικας μπορούν να μεταβληθούν μέσω λέξεων η σκέψεων. ( Rainville et al1997;1999)

Ο E. Kandel 2001 διαπιστώνει ότι όταν οι λέξεις «αγγίζουν τα φυλλοκάρδια μας» τότε προκαλούνται τροποποιήσεις των αλληλοσυνδέσεων των νευρωνικών συνάψεων (**plasticity**).

Σύμφωνα με τον Pinker (1995) η χρήση μιας γλώσσας τροποποιεί τα « γραμματικά » και «φωνητικά » νευρωνικά δίκτυα έτσι ώστε να δημιουργούνται διαφορετικές διασυνδέσεις στα νευρωνικά δίκτυα στις διαφορετικές κουλτούρες.

Τα σύγχρονα αποτελέσματα των νευροεπιστημών ολοένα και περισσότερο έρχονται για να **γεφυρώσουν το διχασμό μεταξύ σωματικών και ψυχολογικών θεωριών** που οδήγησαν την τελευταία δεκαετία στην **μονοσήμαντη επικράτηση της βιολογικής ψυχιατρικής και της φαρμακευτικής αγωγής** ανοίγοντας νέους δρόμους για την έρευνα και τις προοπτικές της ψυχοθεραπείας .

Οι Albright et al 2000 διαπιστώνουν ότι οι βιολογικοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν τις ψυχικές δραστηριότητες.

Οι απόψεις του **Kandel** 1998,1999 καταρρίπτουν την προβληματική του Kentler 2001 για την διαταραχή της χημική ισορροπίας στην κατάθλιψη.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ψυχικών διαδικασιών και εγκεφάλου και μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων ερευνήθηκαν συστηματικά από τον Epstein,2000.....

# Η αναγκαιότητα της ψυχοθεραπείας ως αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής ψυχιατρικής προσέγγισης:

παραμένει σε ανοικτό διάλογο υπό συζήτηση.

Μελέτες για την πλαστικότητα του εγκεφάλου, τον ρόλο of explicit and implicit memory systems, της πρόσδεσης, όπως επίσης και του βιολογικού υπόβαθρου των διανοητικών διαταραχών επηρέασαν σημαντικά την ψυχοθεραπευτική προσέγγιση, τονίζοντας την σημασία της ποιότητας της ψυχοθεραπευτικής σχέσης και επαφής.

Παράλληλες έρευνες νευροαπεικόνισης αποδεικνύουν πως η ψυχοθεραπεία τροποποιεί τις λειτουργίες και τις δομές του εγκεφάλου κατά έναν τρόπο που διαφέρει από τις τροποποιήσεις που επιφέρει η φαρμακευτική αγωγή (Fuchs, 2004).

Το αμερικάνικο περιοδικό Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry αφιερώνει ένα τεύχος 2003 του πάνω στα θετικά αποτελέσματα της εφαρμογής της ψυχοθεραπείας στους σχιζοφρενείς, όπου μάλιστα δημοσιεύεται συνέντευξη με τον γηραιό πρωτοπόρο στη ψυχοθεραπεία της σχιζοφρένειας G. Benedetti,

όπως και άρθρο με τίτλο:

«Η τραγωδία της σχιζοφρένειας χωρίς ψυχοθεραπεία»,

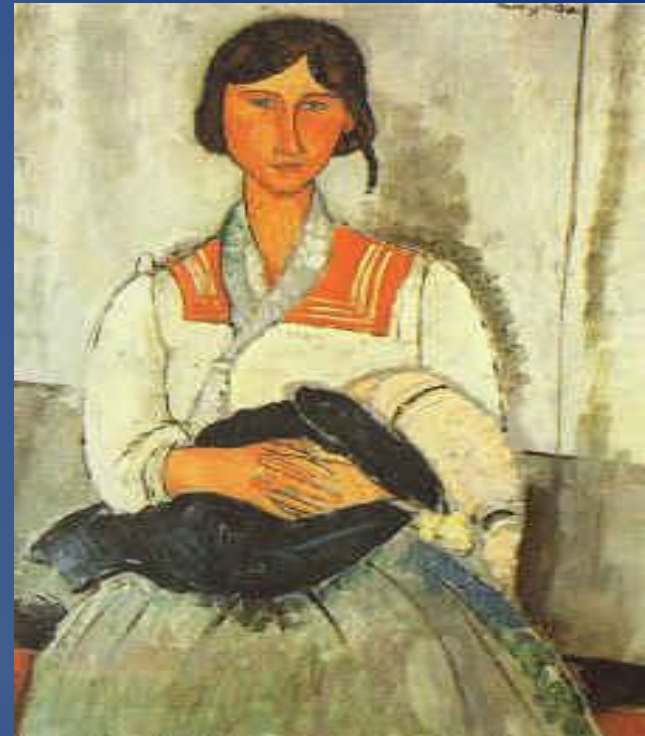
# Το σύστημα της άδηλης μνήμης

Το σύστημα της **άδηλης μνήμης** αναπτύσσεται μέσα από ένα πλέγμα από πρωτότυπων, κανόνων και πολύπλοκων σχέσεων που θα μπορούσαν:

να υποστηρίξουν αυτό που ο **Kenberg** 1998 ορίζει ως **αναπαραστάσεις των αντικειμενότροπων σχέσεων**.

ή να το γενικεύσουμε σύμφωνα με το **Μοντέλο των ρόλων στις σχέσεις** του Horowitz 1989 . Άρα το μοντέλο το σχέσεων είναι εξαρτημένο από συνολική ψυχοβιολογική επεξεργασία του οργανισμού.

Ο Fonagy 1999 παρατηρεί ότι πολύ αναλυτές παραμένουν προσηλωμένοι στη ανάκληση παιδικών αναμνήσεων και παραβλέπεται η «υπόθεση της ψευδοανάμνησης». (Edelman & Toroni, 2000).



Μεσω **συναισθηματικής φόρτισης** είναι δυνατή **ενεργοποίηση της Αμυγδαλής και σταθεροποίησης λαθεμένων αναμνήσεων** ( McCaughey et al, 2000).