

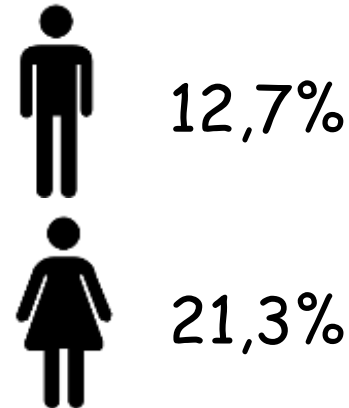
Νέες Τάσεις στην
Αντικαταθλιπτική
αγωγή
Τουλούμης Χ

Δήλωση συμφερόντων

| Είδος | Εταιρεία - Ίδρυμα |
|-----------------------------------|--|
| Φορέας εργασίας | Ψυχιατρικό Νοσοκομείο της Αθήνας (5 ^ο ΨΤΕ) |
| Ερευνητικά Πρωτόκολλα | Eli Lilly, Janssen, Sanofi, Actelion |
| Ομιλίες, Συμβουλευτικές Υπηρεσίες | Eli Lilly, Specifar, Lundbeck, Astra Zeneca, BMS, ELPEN, Actelion, Vianex, Mylan, Pharmathen |
| Άλλες Υπηρεσίες | |

MDD : Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά

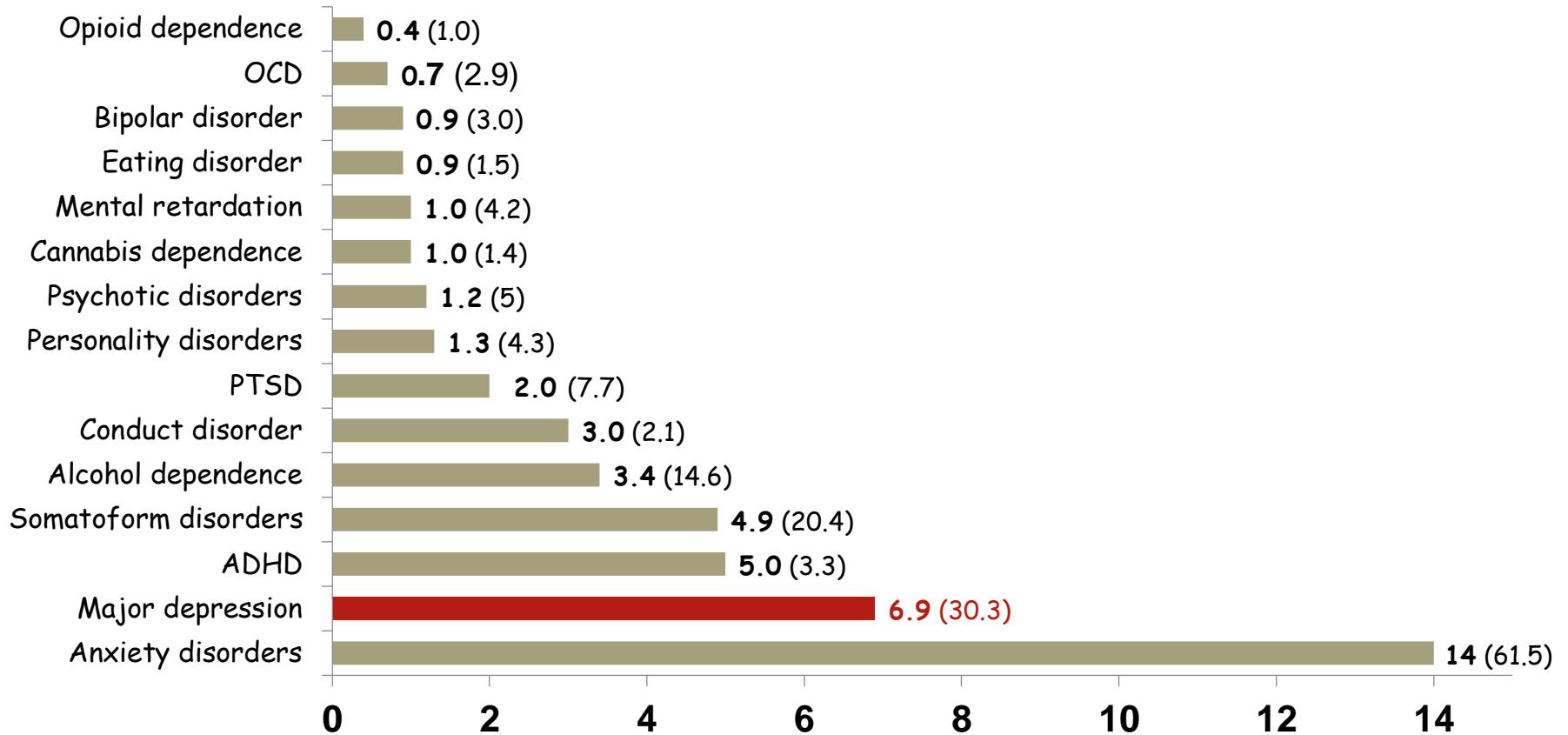
- Δια βίου επικράτηση : **16.6%**
- Ετήσια επικράτηση : **6.7%**
- **52%** των πασχόντων είχαν τον προηγούμενο χρόνο αίτηση αρωγής για ανακούφιση από τα συμπτώματά των
 - κύρια από ιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης (32,5%) παρά ψυχίατρο (20.6%)



National Comorbidity Survey R



12 month prevalence of mental disorders in Europe in 2011#



12-month prevalence in percent (no. persons affected)

Prevalence "best estimate", conducted in EU-27 countries, plus Iceland, Norway and Switzerland

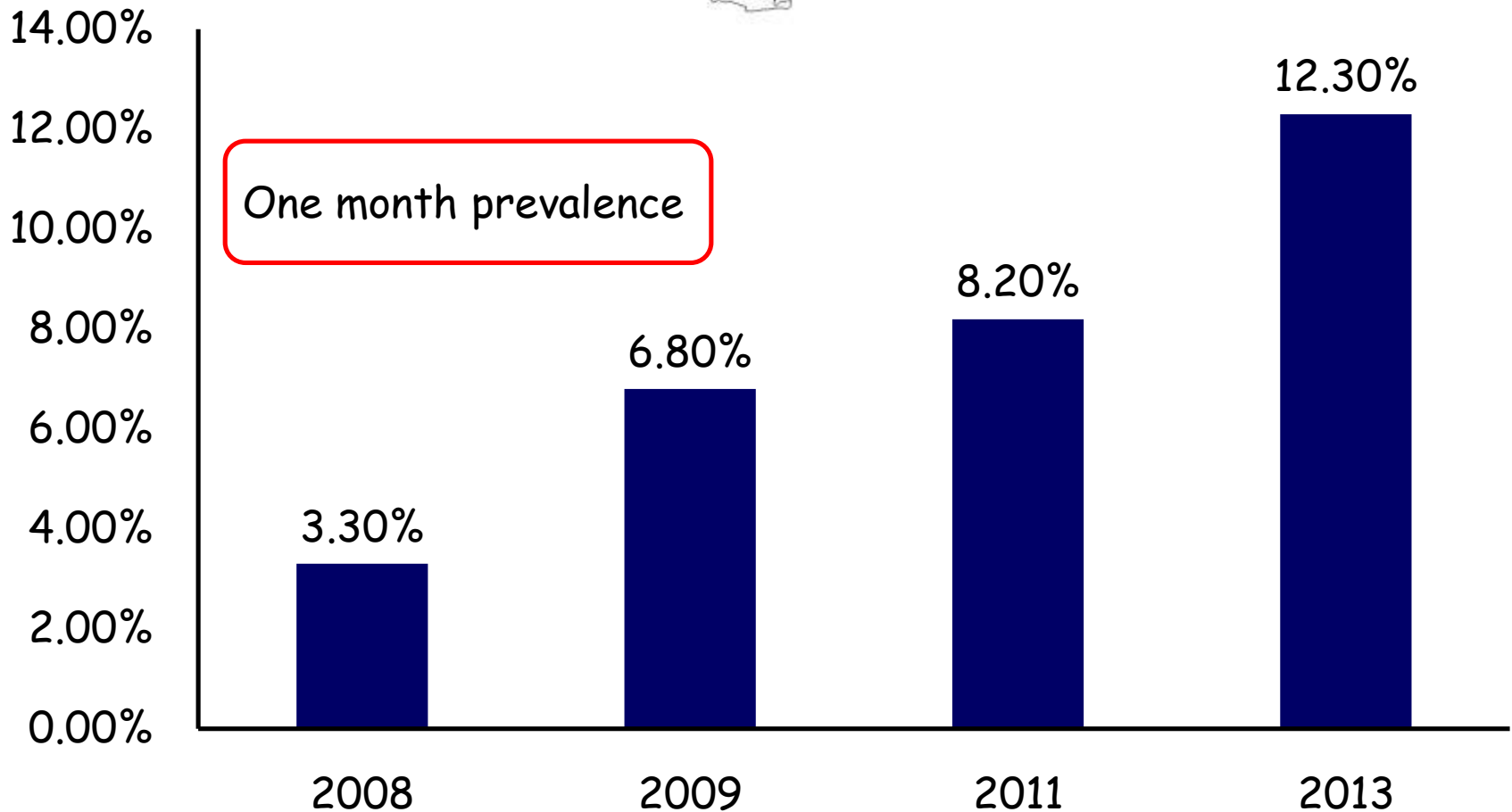
* More details available in the speaker notes

MDD in Greece



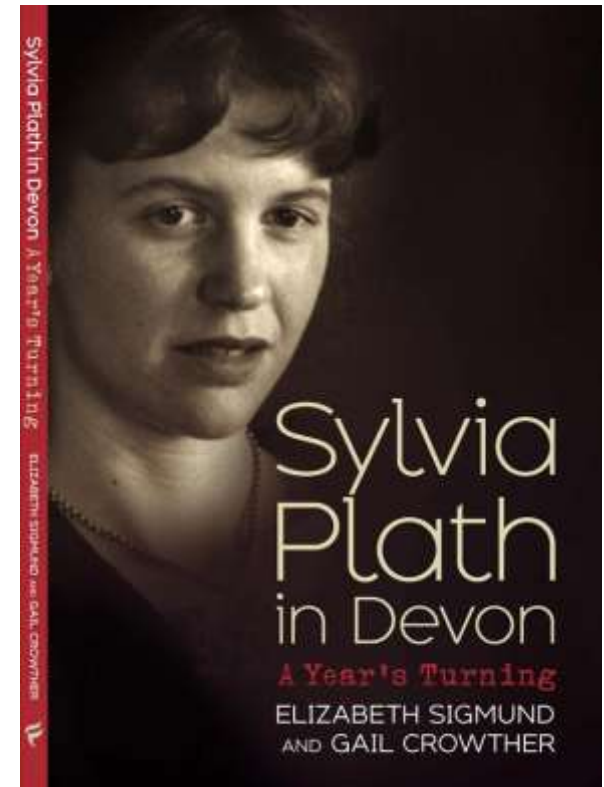
Ευπαθέστερες ομάδες :

- γυναίκες (15,6% vs 9 στους άνδρες)
- έχοντες χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (20,9 vs 7,2%)
- εισόδημα <400€ το μήνα (50%)
- άνεργοι (19,8% vs 9,8 στους εργαζόμενους)
- υποαπασχολούμενοι (16,9% vs 7,2% στους πλήρως απασχολούμενους)



MDD : ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

- έως και **15%** των ασθενών με MDD καταλήγουν από απόπειρα αυτοκτονίας
 - **6^η** αιτία θανάτου η αυτοκτονία στο UK και **3^η** για άτομα 15-44 ετών
 - **11^η** αιτία θανάτου η αυτοκτονία σε USA (8^η στους άνδρες και 19^η στις γυναίκες) και **3^η** για άτομα 15-24 ετών
 - **10-15%** των αποπειραθέντων αυτοκτονία θα καταλήξουν από νέα απόπειρα (μεγάλος κίνδυνος τον πρώτο χρόνο μετά την απόπειρα)



ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑ

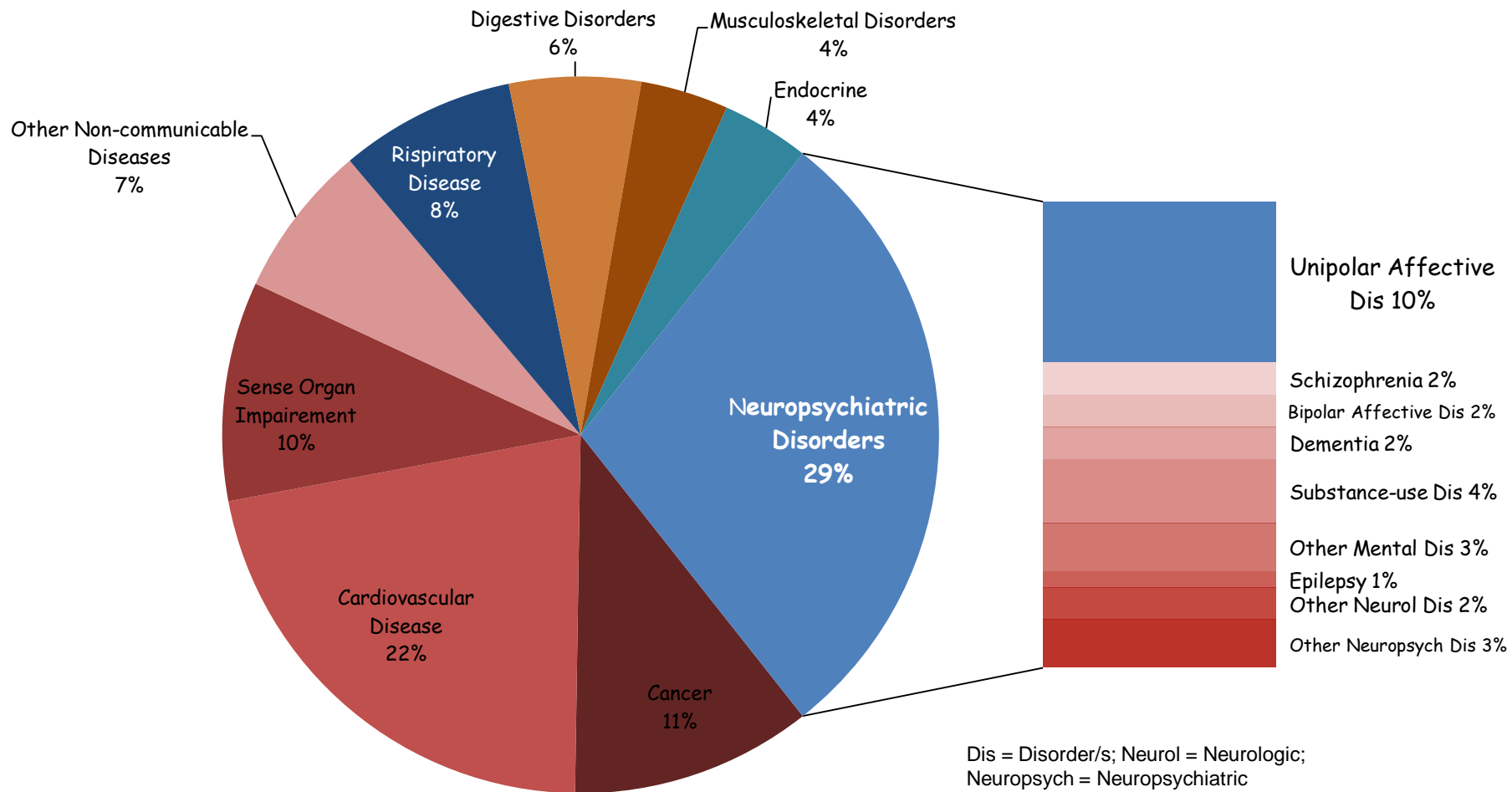
- **877.000** άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο αυτοκτόνησαν το 2002¹
- μία αυτοκτονία ανά **30 sec** στην υφήλιο
- **105** την ημέρα στις USA

% Θανάτων

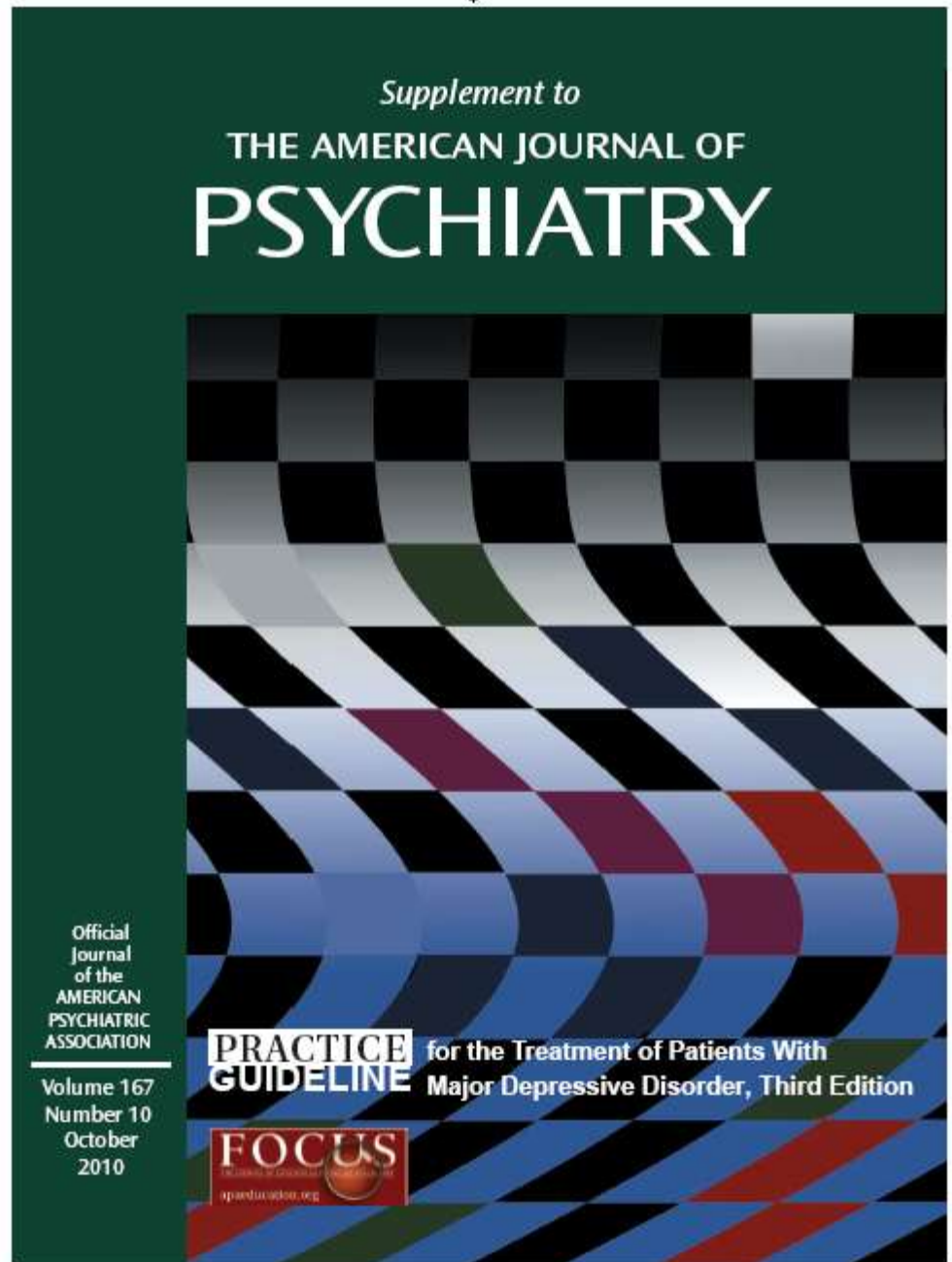
- Αυτοκτονία 1,3%
- Κακοήθη νεοπλασμάτα 23%
- ΑΕΕ 6,8%



Contribution of Non-communicable diseases disability-adjusted life years



MDD : New
APA Guidelines



MDD - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (APA Guidelines, 2010)

♦ Acute Treatment

- Θα πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης του MD Episode και την επάνοδο της λειτουργικότητας στο προνοσηρό επίπεδο
- Περιλαμβάνει
 - Φαρμακοθεραπεία
 - Depression focus psychotherapy
 - Συνδυασμό φαρμακοθεραπείας ψυχοθεραπείας
 - Άλλες σωματικές Θεραπείες (ECT, light therapy, TMS)



MDD - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (APA Guidelines, 2010)

♦ Acute Treatment

- Η επιλογή της παρέμβασης θα πρέπει να βασίζεται σε
 - Κλινικά χαρακτηριστικά (σοβαρότητα συμπτωμάτων, συνύπαρξη άλλης διαταραχής, ψυχοκοινωνικός στρεσογόνος παράγοντας)
 - Άλλους παράγοντες
 - Patient preference
 - Prior treatment experience



MDD - Αντιμετώπιση (APA Guidelines, 2010)

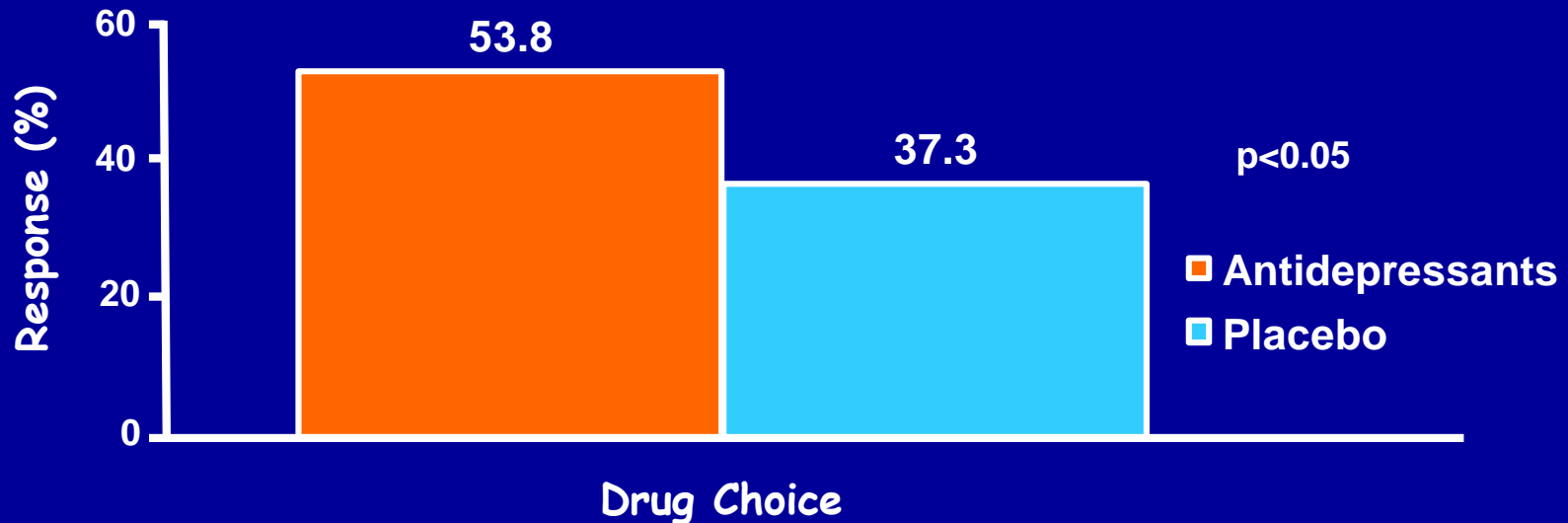
♦ Φαρμακοθεραπεία

- Συνιστάται σαν αρχική θεραπεία επιλογής για ασθενείς με ήπια έως μέτρια MDD και σαφώς θα πρέπει να χορηγείται σε εκείνους με σοβαρή κατάθλιψη (εκτός και έχει σχεδιασθεί ECT)
- Επειδή η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών είναι γενικά συγκρίσιμη, η αρχική επιλογή θα βασίζεται σε παράγοντες όπως η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα

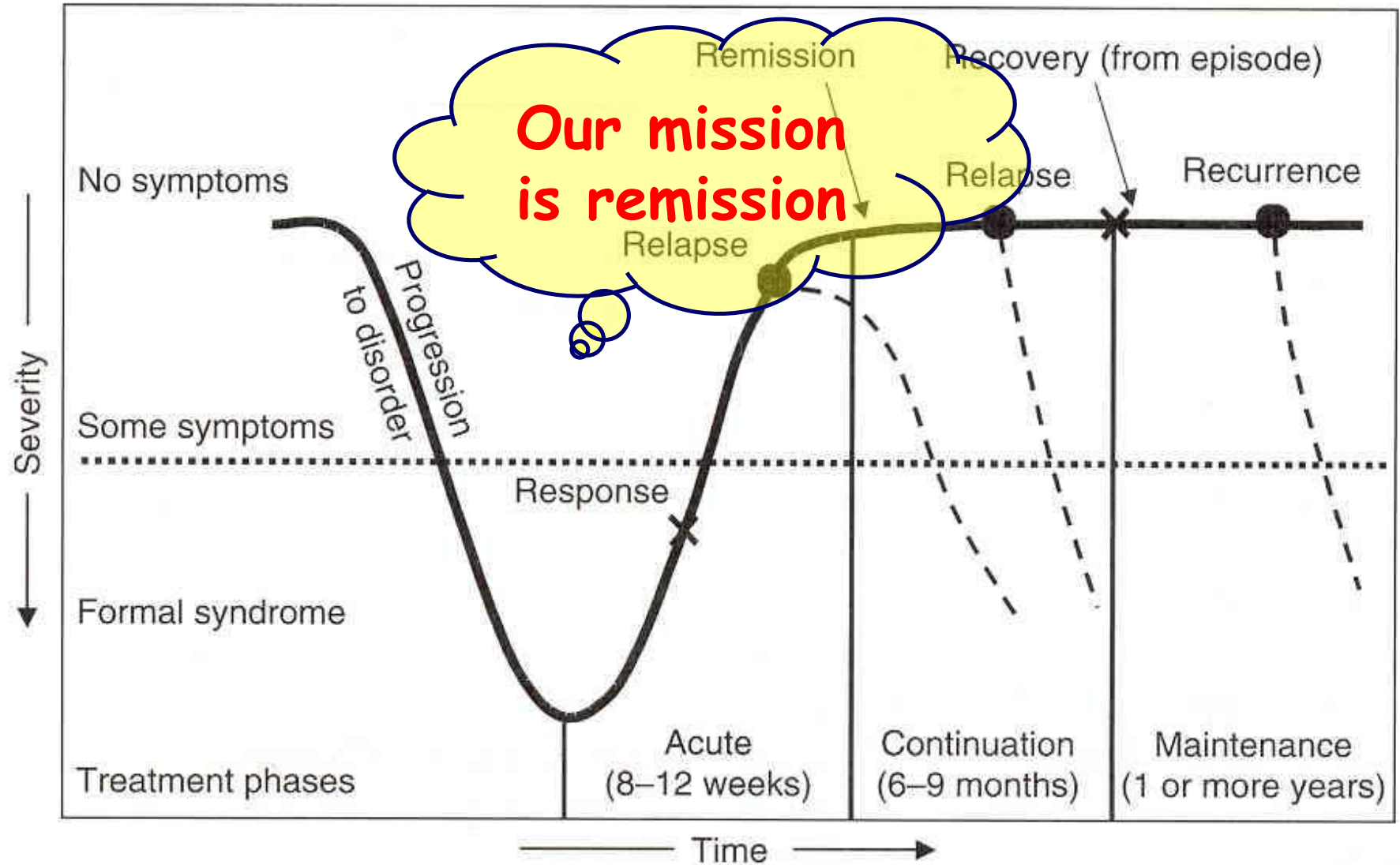


How Effective Are Contemporary Antidepressants?

Antidepressant and Placebo Response Rates
(N=36,385; 262 drug-placebo pair-wise comparisons)



Φάσεις της αντικαταθλιπτικής αγωγής



Ύφεση (Remission) : Ορισμός

- Σχεδόν πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων και σημείων του τρέχοντος επεισοδίου¹
- Ιδεωδώς ο ασθενής δεν έχει περισσότερα συμπτώματα από κάποιον που δεν υπήρξε ποτέ καταθλιπτικός
- Σε πλέον πρακτικό επίπεδο ο ασθενής αισθάνεται όπως προ του καταθλιπτικού επεισοδίου
- Απόρροια των προηγούμενων είναι η ικανότητα του ασθενούς να επανέλθει στα κανονικά για αυτόν επίπεδα λειτουργικότητας



1. Thase M, J Clin Psychiatry, 1999;60 (sup 22);3-6.

Ύφεση (Remission) : Ορισμός

- Οι τρέχοντες ορισμοί της ύφεσης βασίζονται στο κλινικό επίπεδο και δεν είναι παθοφυσιολογικοί
- Φυσικά, η βέλτιστη θεραπευτική παρέμβαση της κατάθλιψης θα κανονικοποιούσε την υποκείμενη της διαταραχής παθοφυσιολογική εκτροπή
- Δεν έχουμε φθάσει όμως στο επίπεδο αυτό ακόμη



Ύφεση (Remission) : Ορισμός

- Βαθμολογία ≤ 7 στην κλίμακα HAM-D
 - Όλα τα υγιή, φυσιολογικά άτομα έχουν βαθμολογία κάτω του 7 στην κλίμακα αυτή
 - Τα άτομα με κατάθλιψη έχουν συνήθως βαθμολογίες που κυμαίνονται από 15-25 (μέση βαθμολογία : 20)
 - Άρα απαιτείται βελτίωση κατά **70%** τουλάχιστον για να επιτευχθεί η ύφεση
- Βαθμολογία ≤ 10 στην κλίμακα MADRS

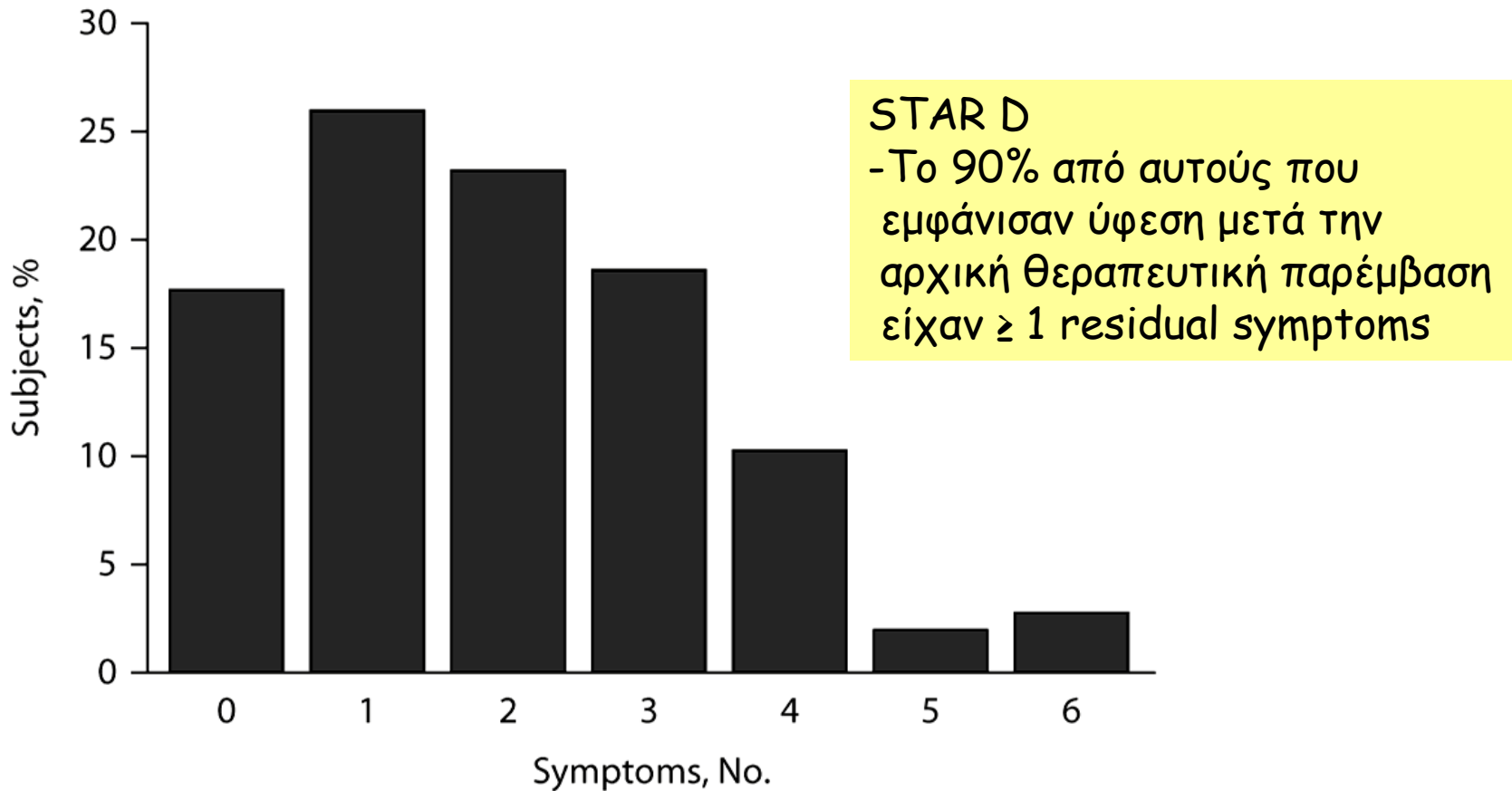


Ύφεση (Remission) : Γιατί?

- Οι ασθενείς με ατελή υποχώρηση των συμπτωμάτων έχουν
 - Αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
 - Αυξημένη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων (τάση για χρονιότητα) με βραχύτερες φάσεις νορμοθυμίας
 - Επηρεασμένη λειτουργικότητα (in workplace)
 - Επηρεασμένη κοινωνική λειτουργικότητα
 - Αυξημένη θνησιμότητα (all cause mortality)
 - Αυξημένη αυτοκτονικότητα¹
 - Μεγαλύτερο ενδεχόμενο «νευροτοξικότητας»

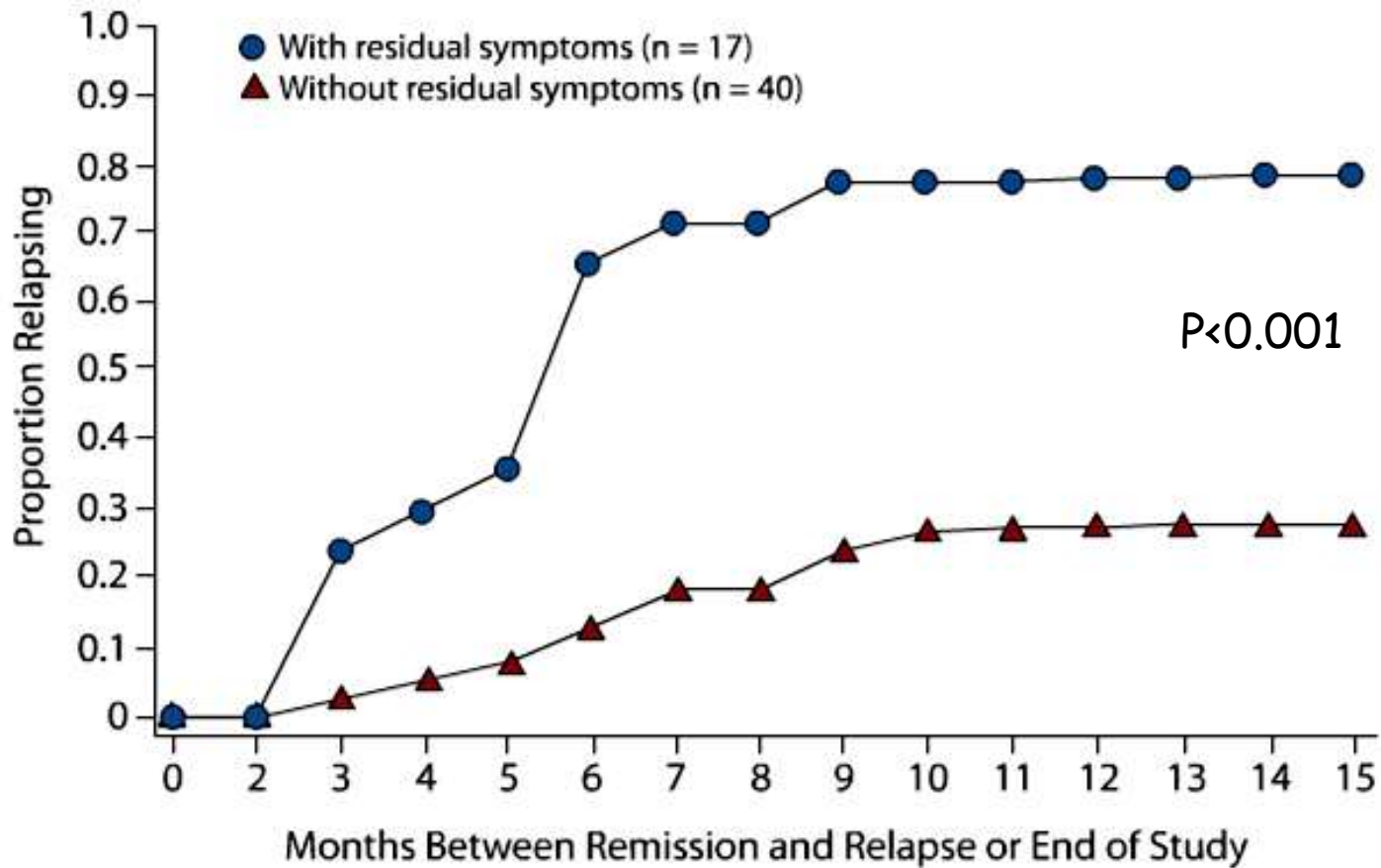


Distribution of Total Subthreshold & Threshold Residual Symptoms after Remission



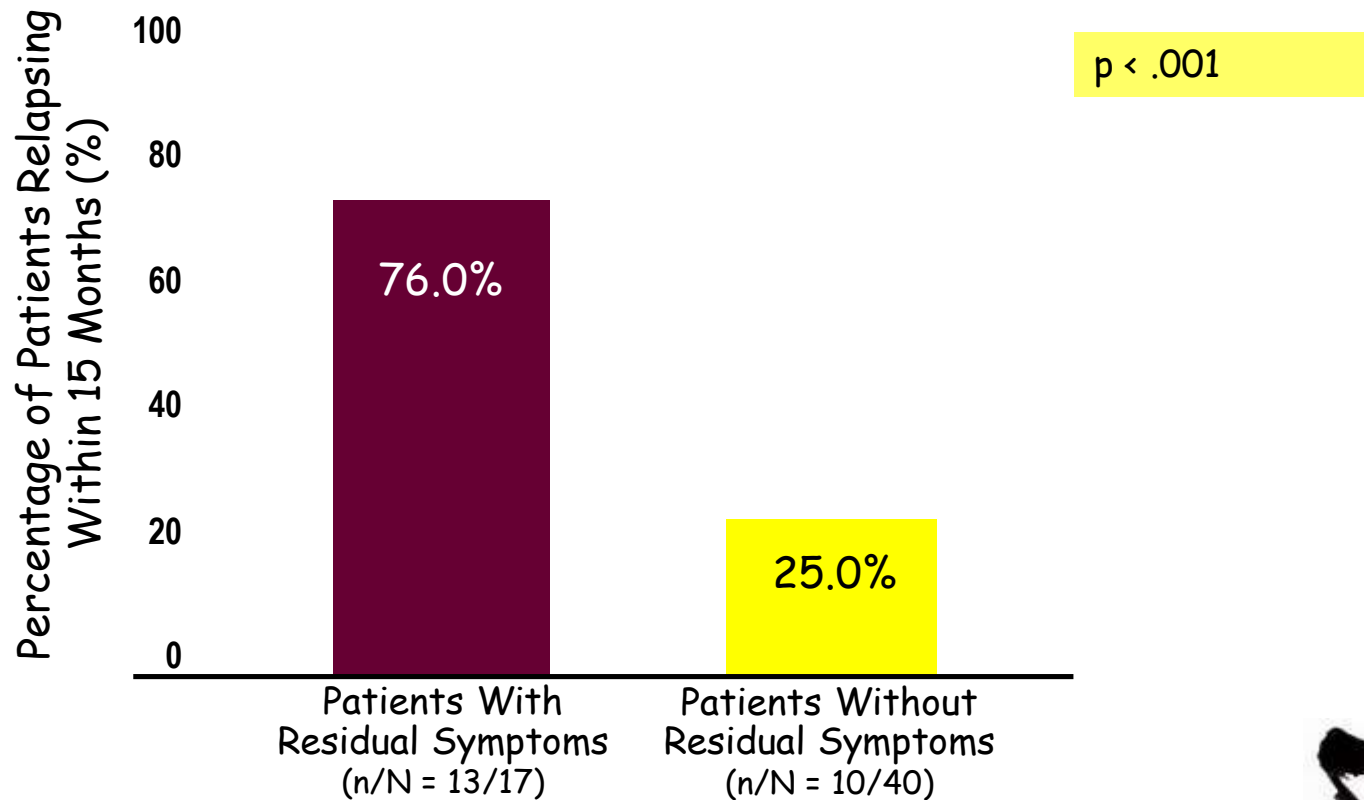
^aReprinted with permission from Nierenberg et al.⁶

Proportion of Depressed Patients with or without Residual Symptoms Relapsing After Remission



1. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* 1995;25(6):1171-1180

Residual Symptoms - Predictors for Poorer Treatment Results

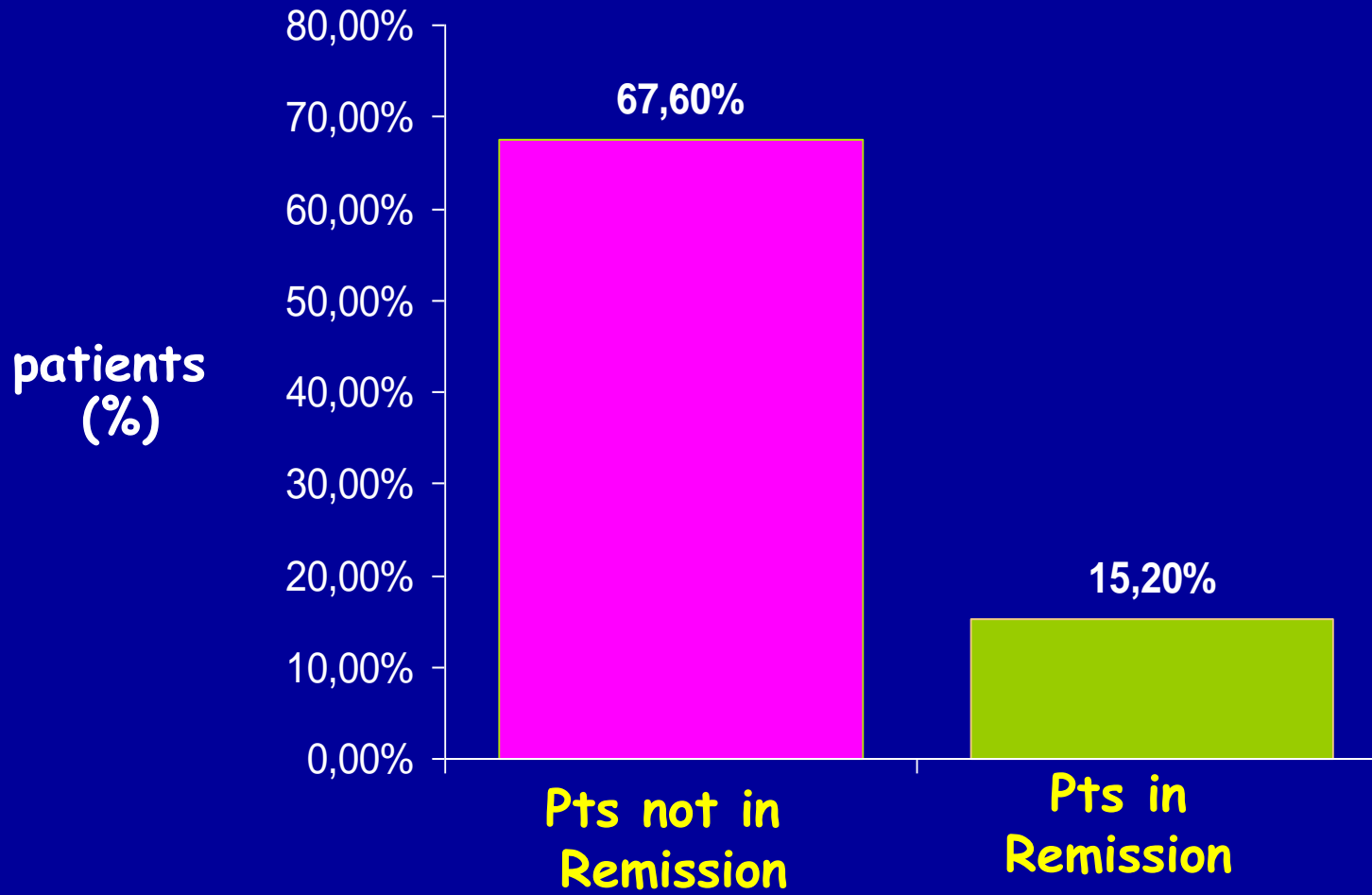


Η ύπαρξη υπολειμματικών συμπτωμάτων σχετίζεται με πρώιμη υποτροπή

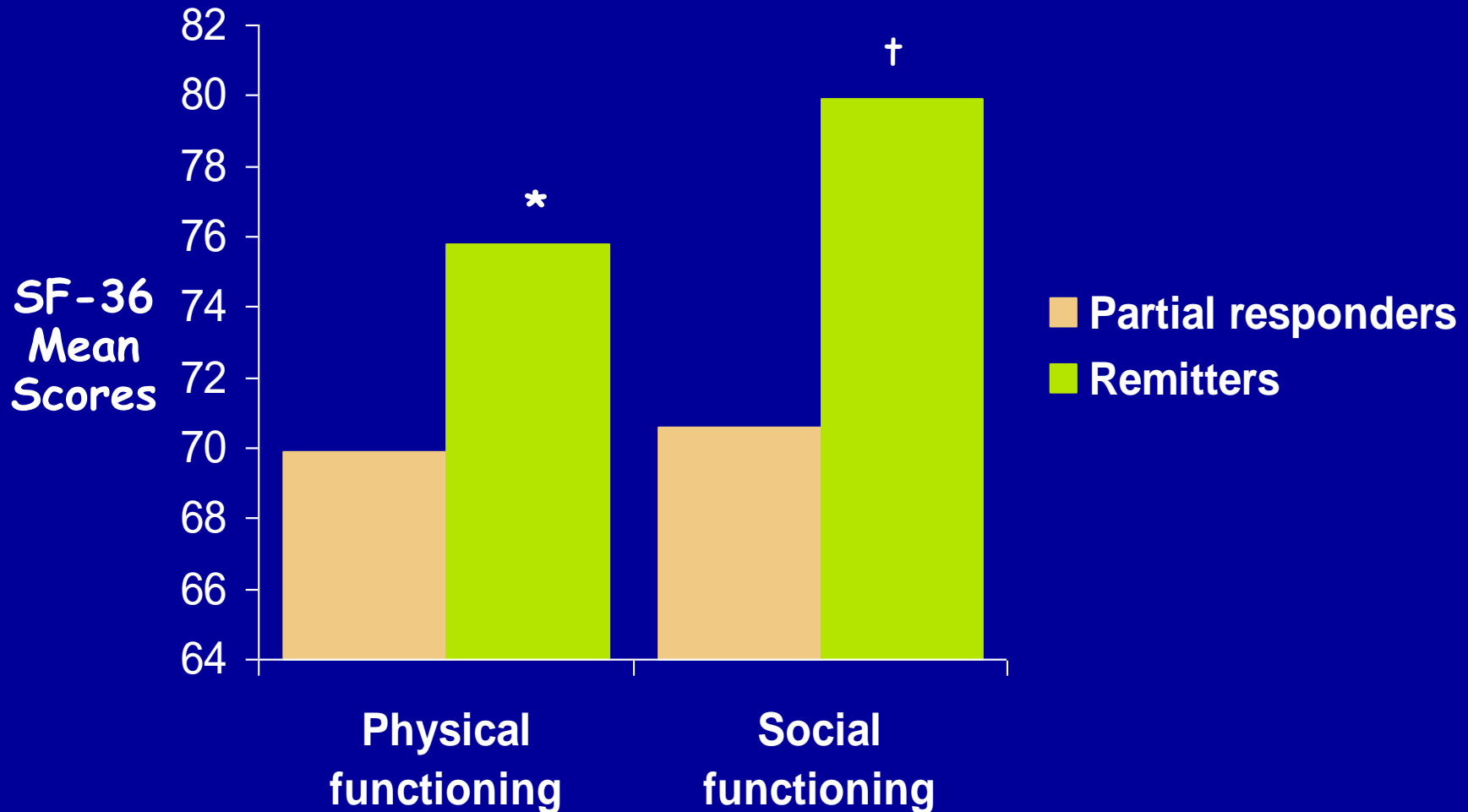
- Εβδομάδες πριν την πρώτη υποτροπή της μείζονος κατάθλιψης



Percentage of Patients who Relapsed: 2-Year Follow-Up Study



Η επίτευξη ύφεσης βελτιώνει την σωματική και κοινωνική λειτουργικότητα

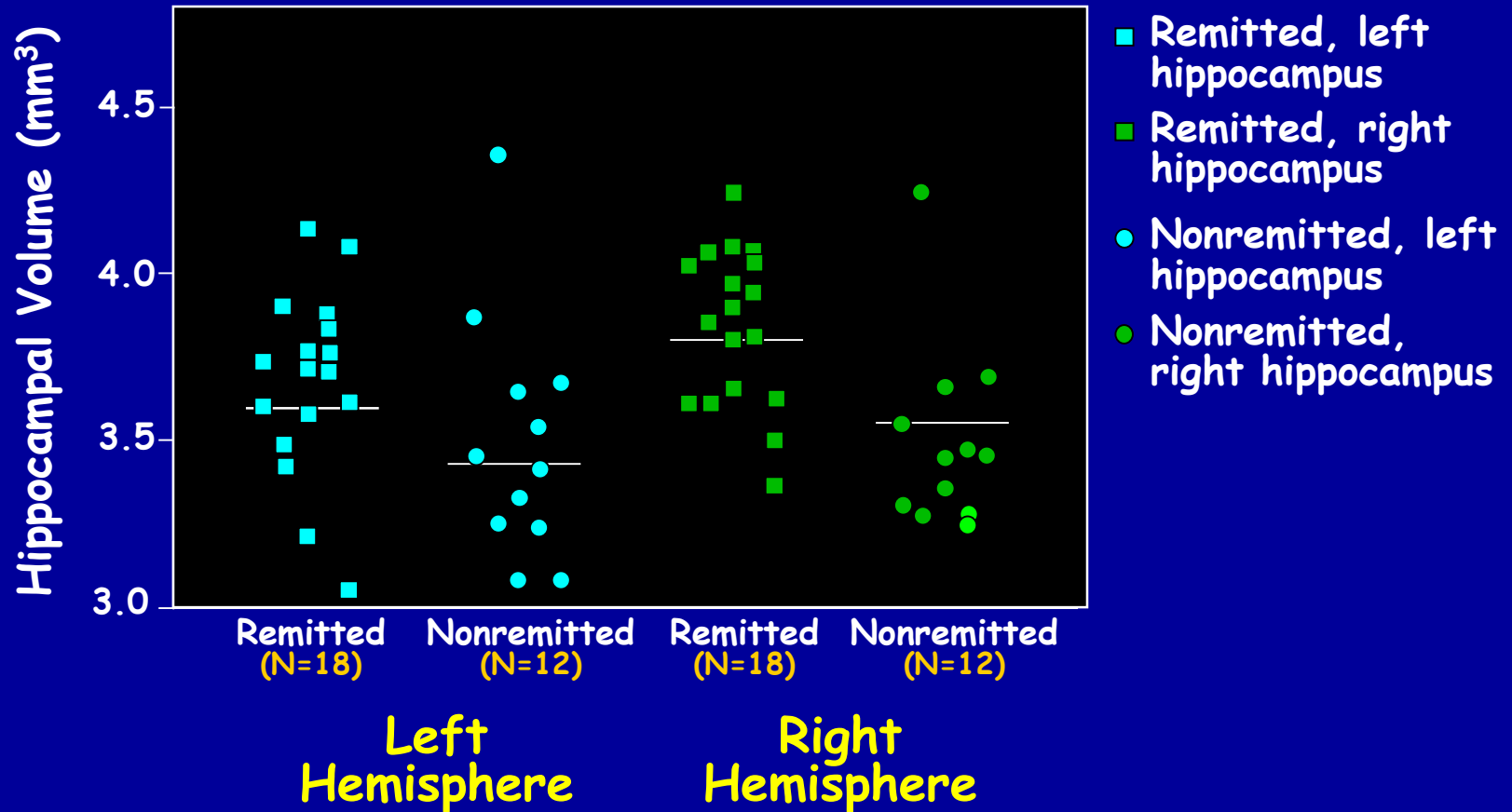


* $p < 0.001$.

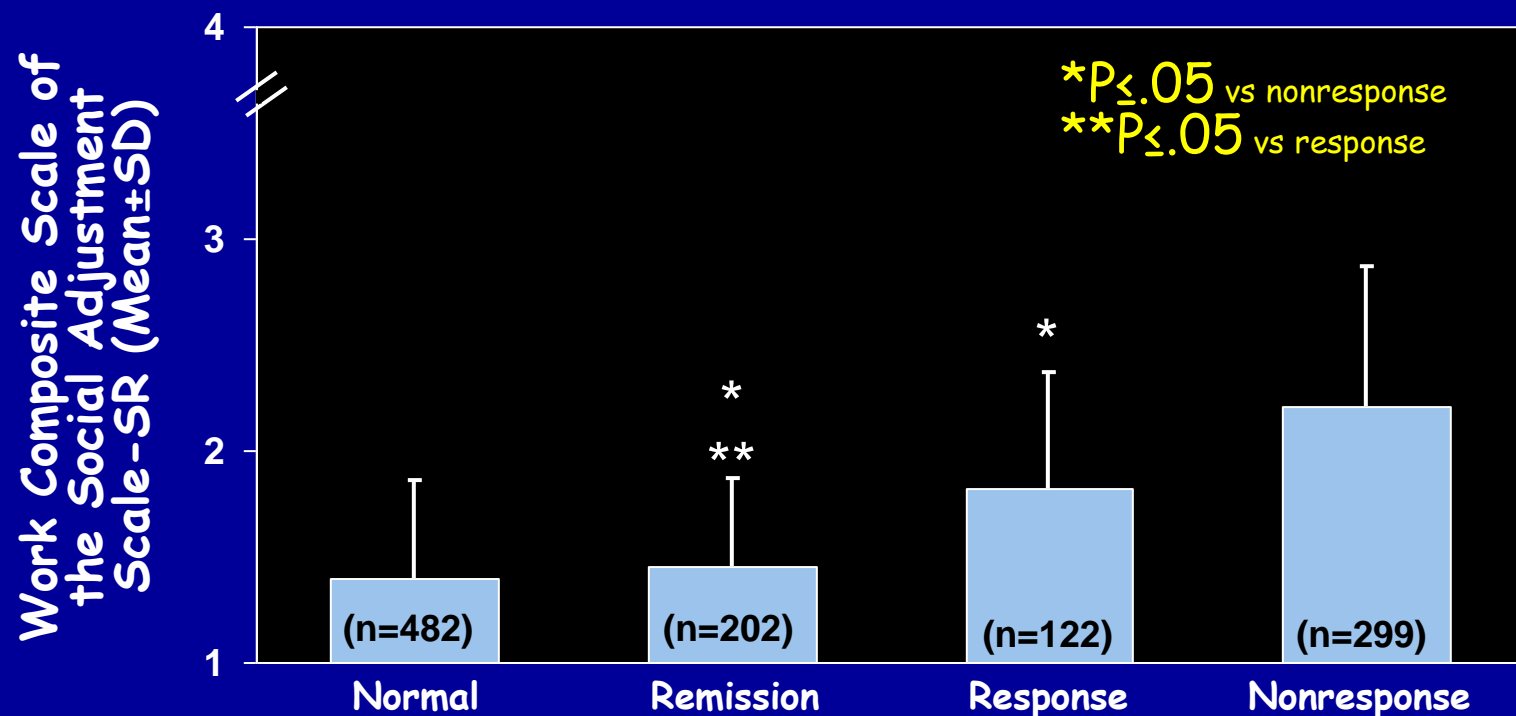
† $p < 0.09$.

Doraiswamy et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:4:423-428.

Δομικές διαφορές στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με ύφεση έναντι εκείνων χωρίς



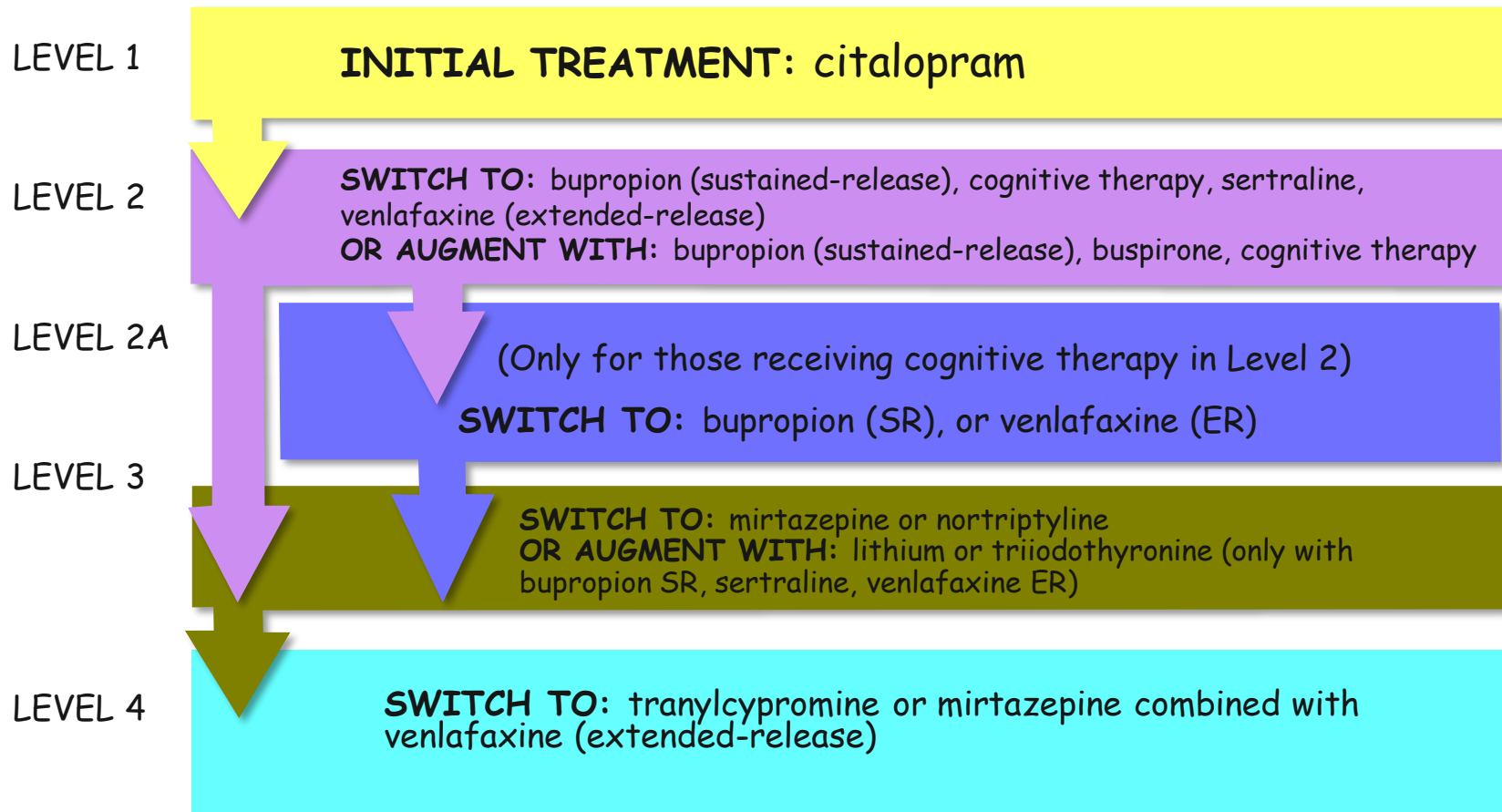
Functional Benefits of Remission



- ◆ Μόνο οι επιτυγχάνοντες ύφεση λειτουργούν σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα των φυσιολογικών

the STAR-D Study Algorithm

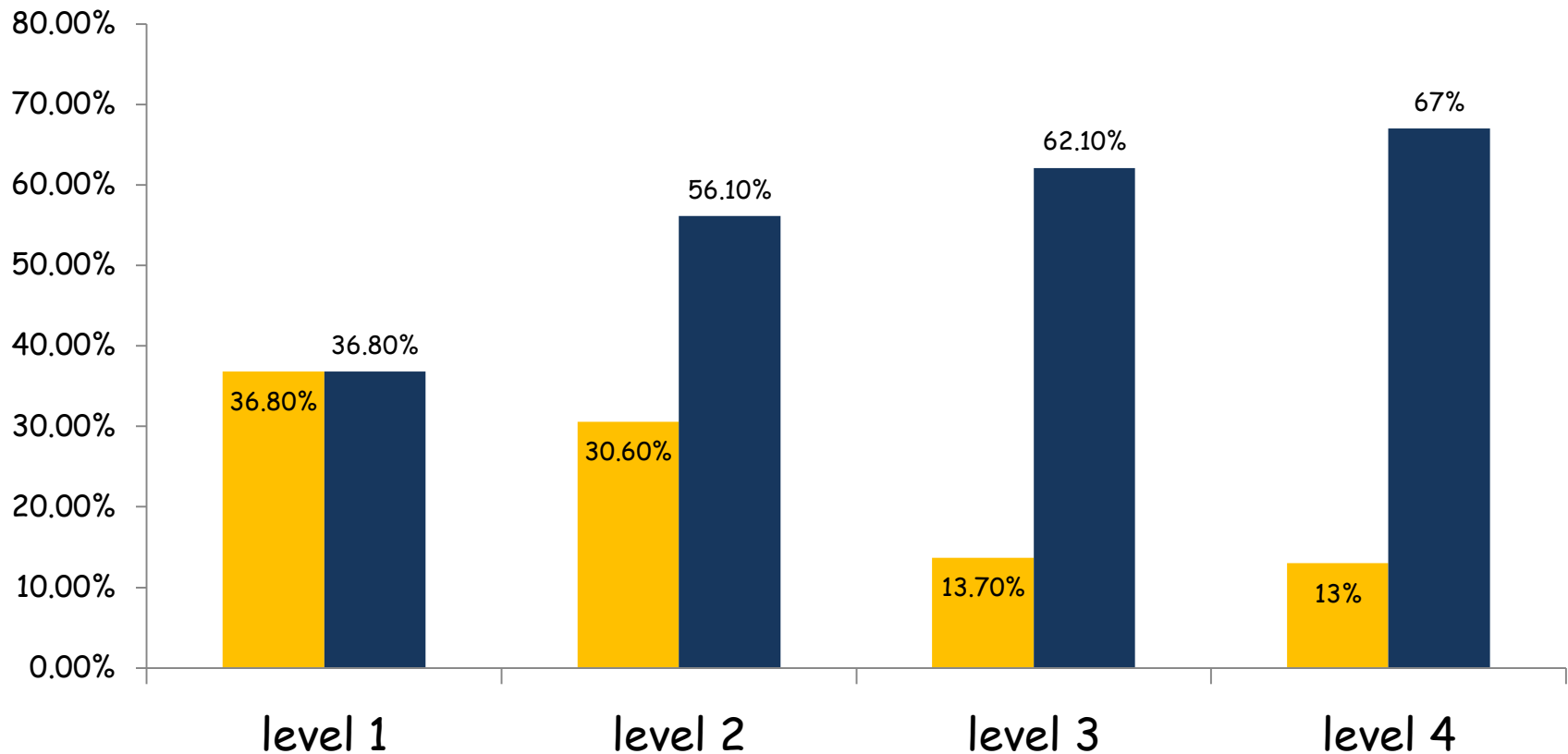
(Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)

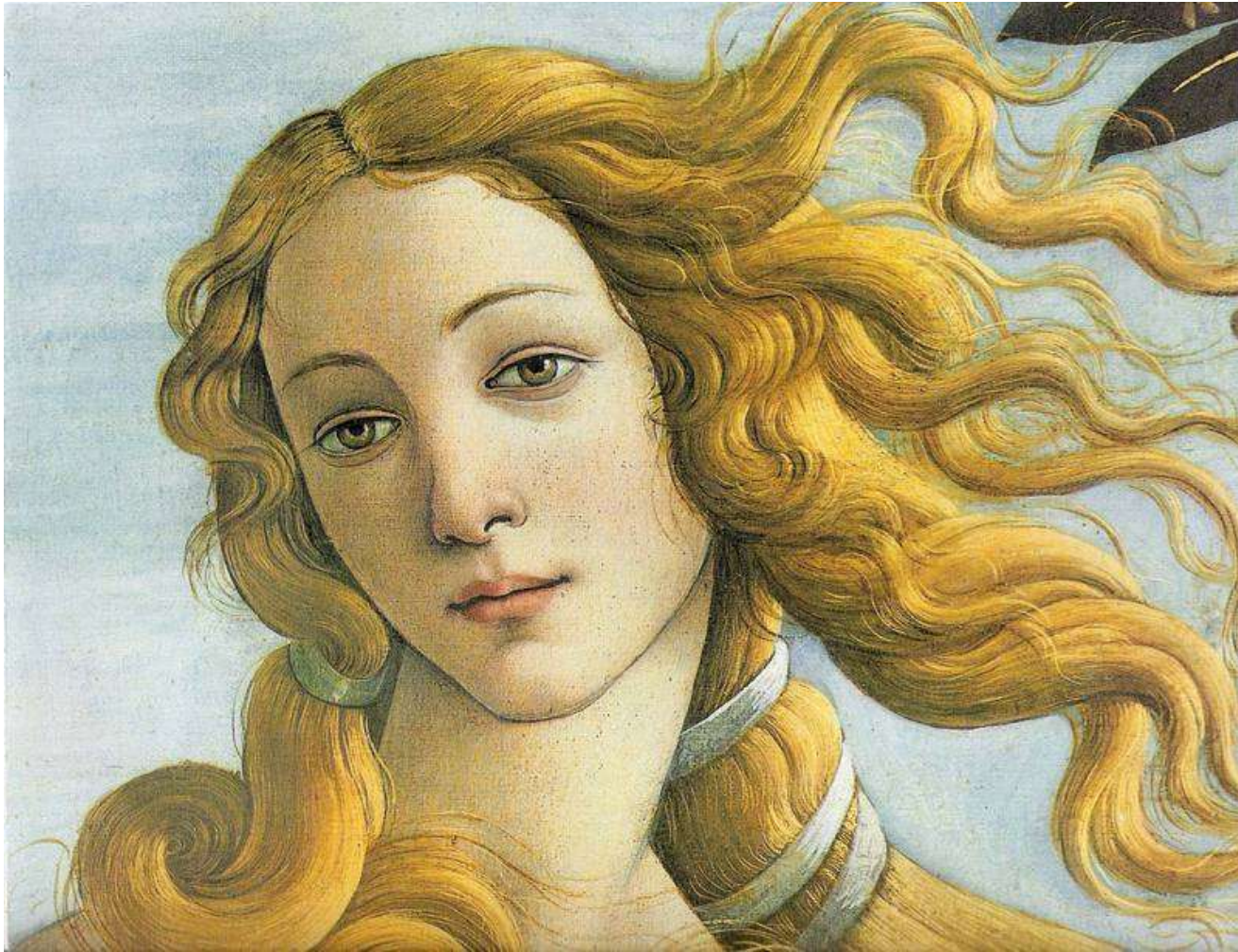


STAR D :% of Patients with Remission



■ remission ■ cumulative remission





Woman, wealthy, well educated, white

Παράγοντες Κινδύνου για Ατελή Ύφεση

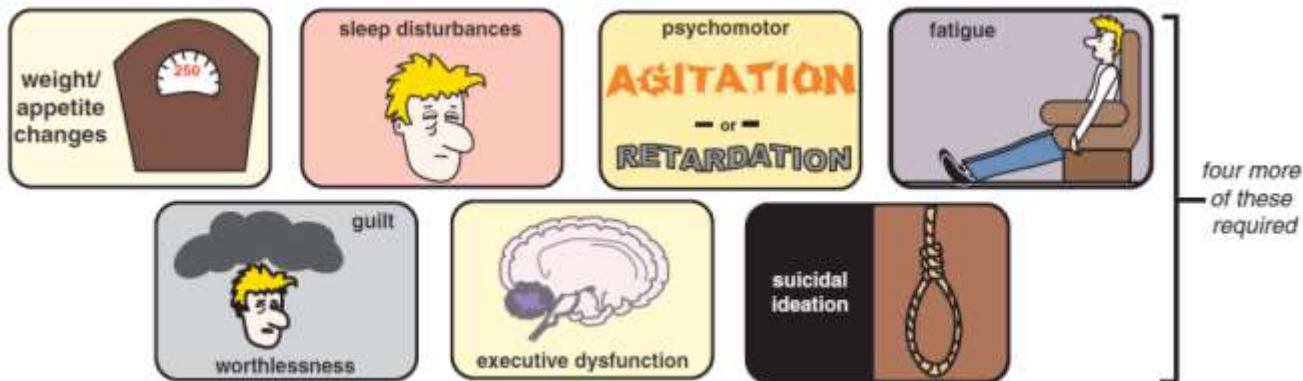
- Σοβαρή διαταραχή
- Χρονιότητα συμπτωμάτων
- Συν νοσηρότητα
 - Συνύπαρξη άγχους
- Έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα στρες

Γενικά, όσο πολυπλοκότερη είναι η κλινική εικόνα, τόσο μεγαλύτερο το ενδεχόμενο ατελούς υποχώρησης των συμπτωμάτων



Depression : A group of Disorders

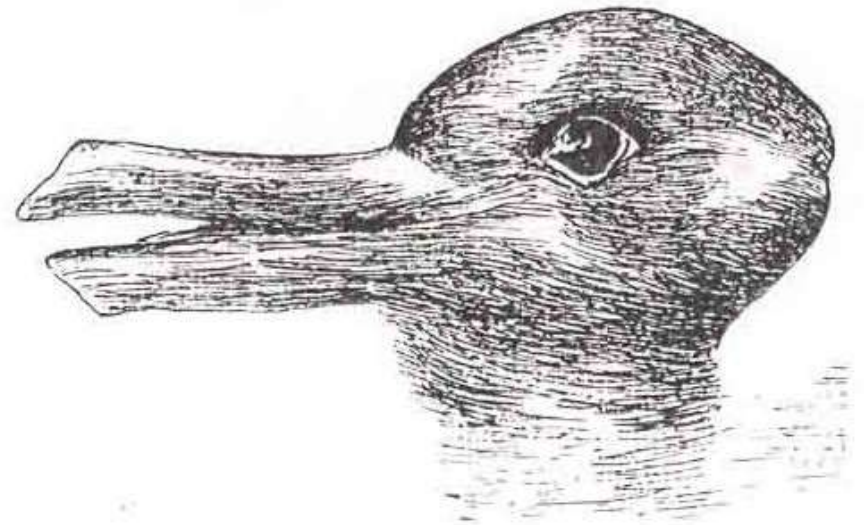
- ◆ Κάθε μία με διαφορετικό ενδοφαινόμενο



Depression : Need for a paradigm shift

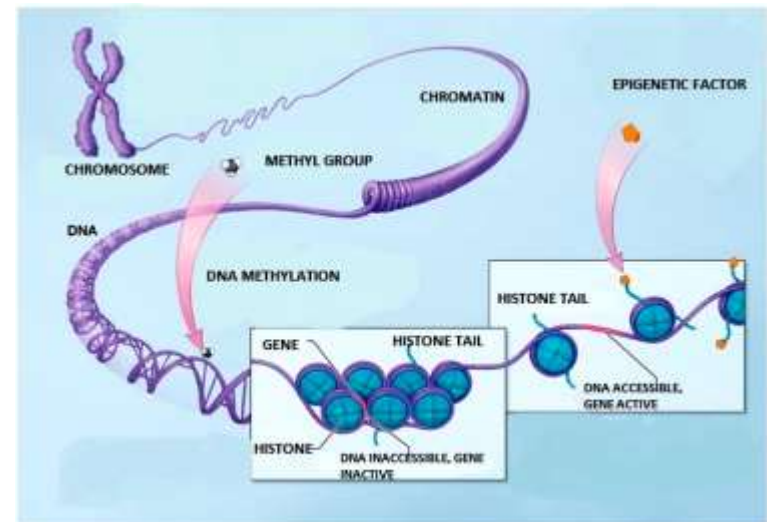
♦ **Thomas Samuel Kuhn** (July 18, 1922 - June 17, 1996)

- was an American physicist, historian and philosopher of science, whose controversial 1962 book *The Structure of Scientific Revolutions* was influential in both academic and popular circles, introducing the term *paradigm shift*, which has since become an English-language idiom

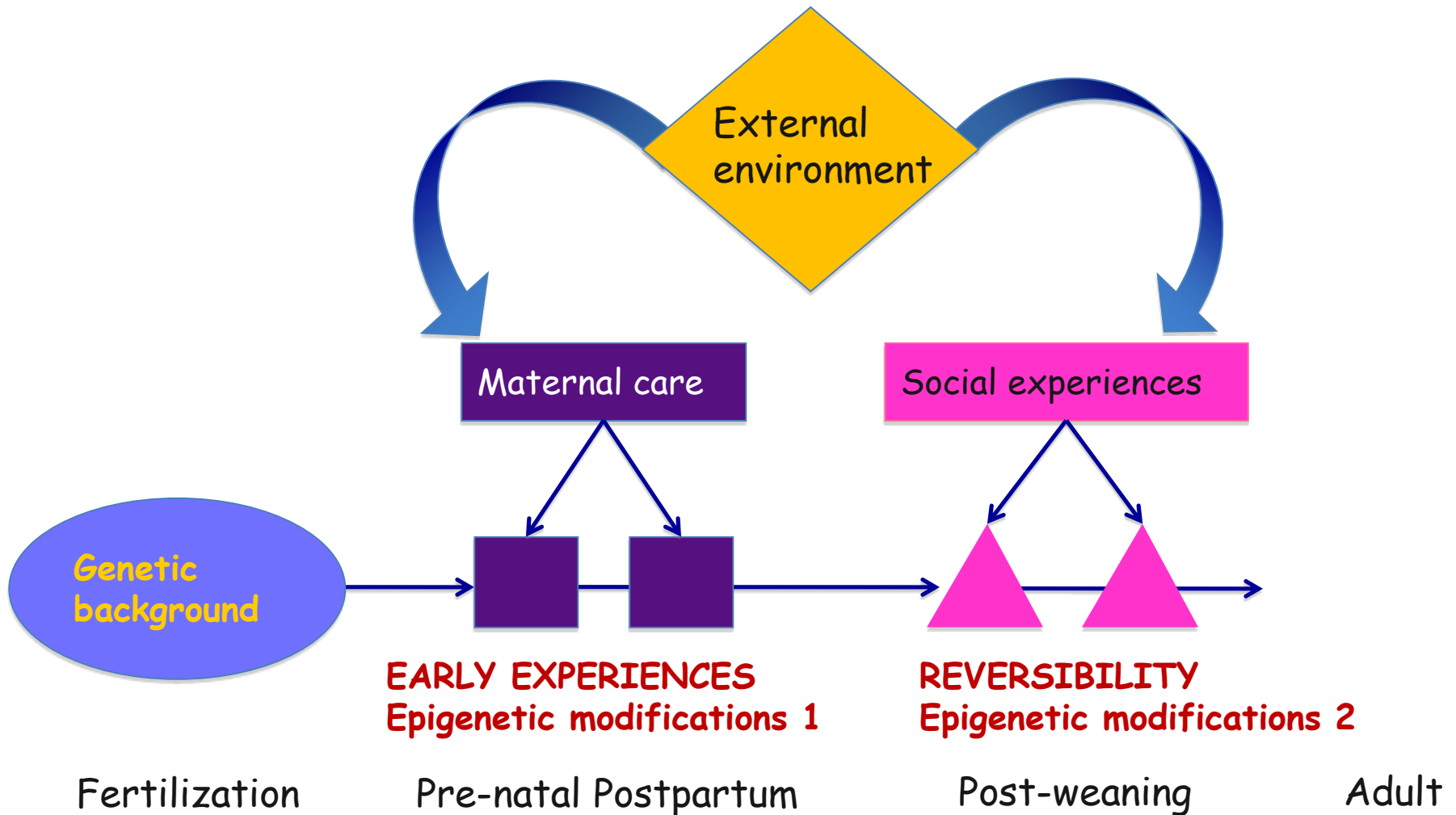


Από τα γονίδια έναντι του περιβάλλοντος, στα γονίδια με περιβαλλοντικές επιδράσεις

- ♦ Για 10ετίες υπήρχε η άποψη της *ενδογενούς* κατάθλιψης, η οποία έχει γενετικούς συντελεστές και της *αντιδραστικής*, που ήταν αποτέλεσμα στρεσογόνου συμβάντος
- ♦ Το νέο μοντέλο αναφέρει ότι το περιβάλλον επιδρά στα γονίδια (*επιγενετικές επιδράσεις*)

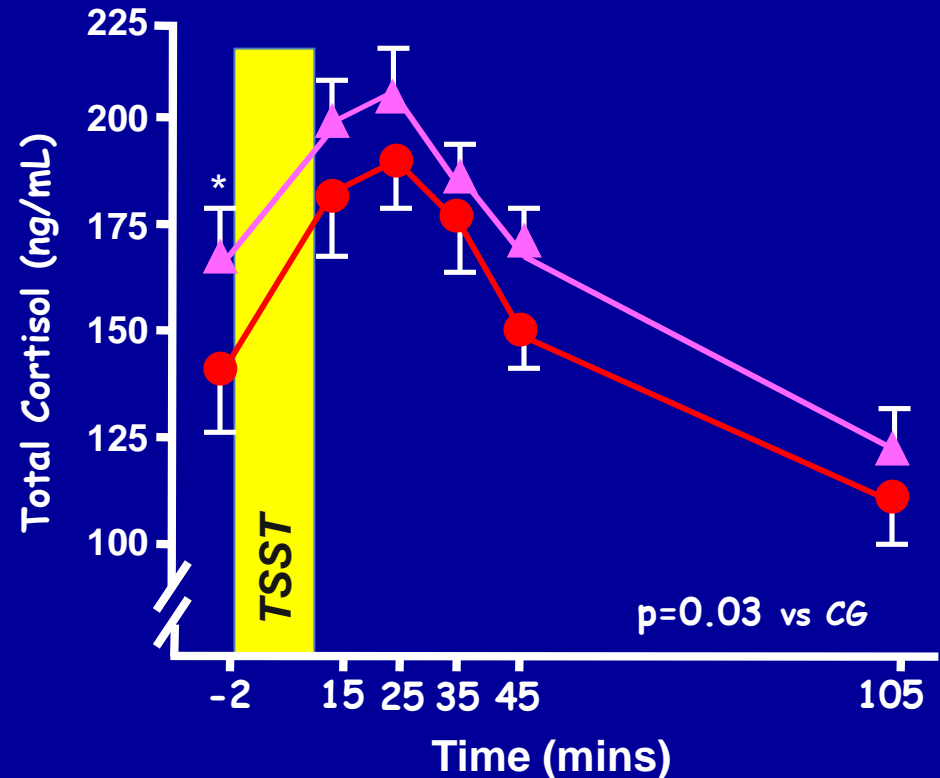
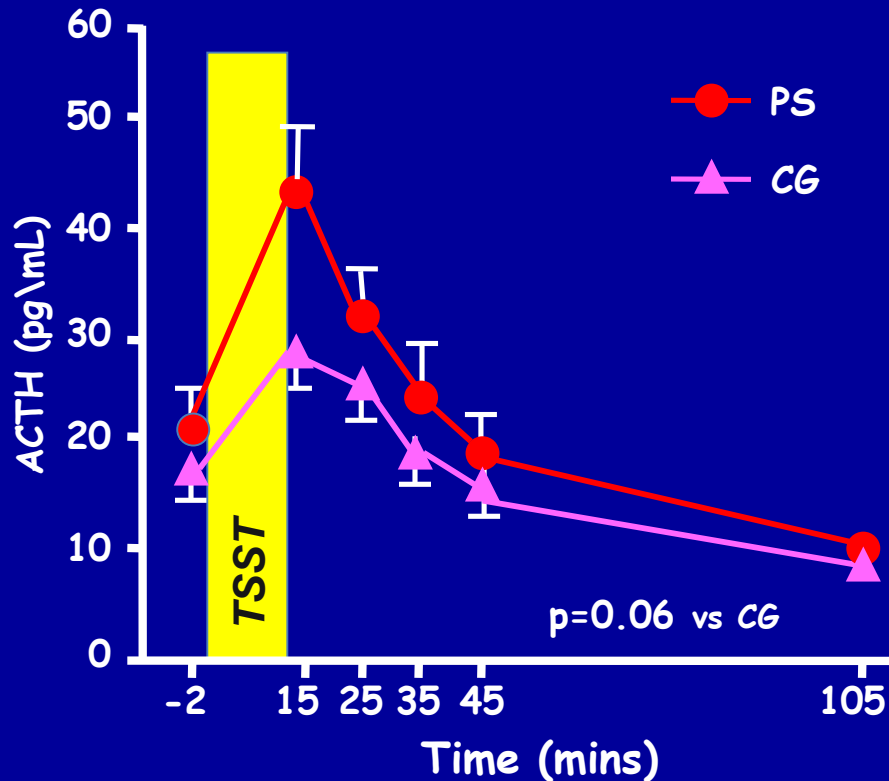


The Role of Epigenetic Modulation



Epigenetic Modulation? Parental Stress May Influence HPA Reactivity in Children Long-Term

31 healthy young adults whose mothers experienced severe stress during pregnancy and 30 age-matched comparison group individuals who underwent TSST



*Pre-TSST cortisol levels were significantly lower (p=0.007).

ACTH=Adrenocorticotrophic hormone; CG=Comparator group; HPA=Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; PS=Prenatal stress; TSST=Trier Social Stress Test.

5-HTT Polymorphism Influences the Bias Towards Positive and Negative Emotions



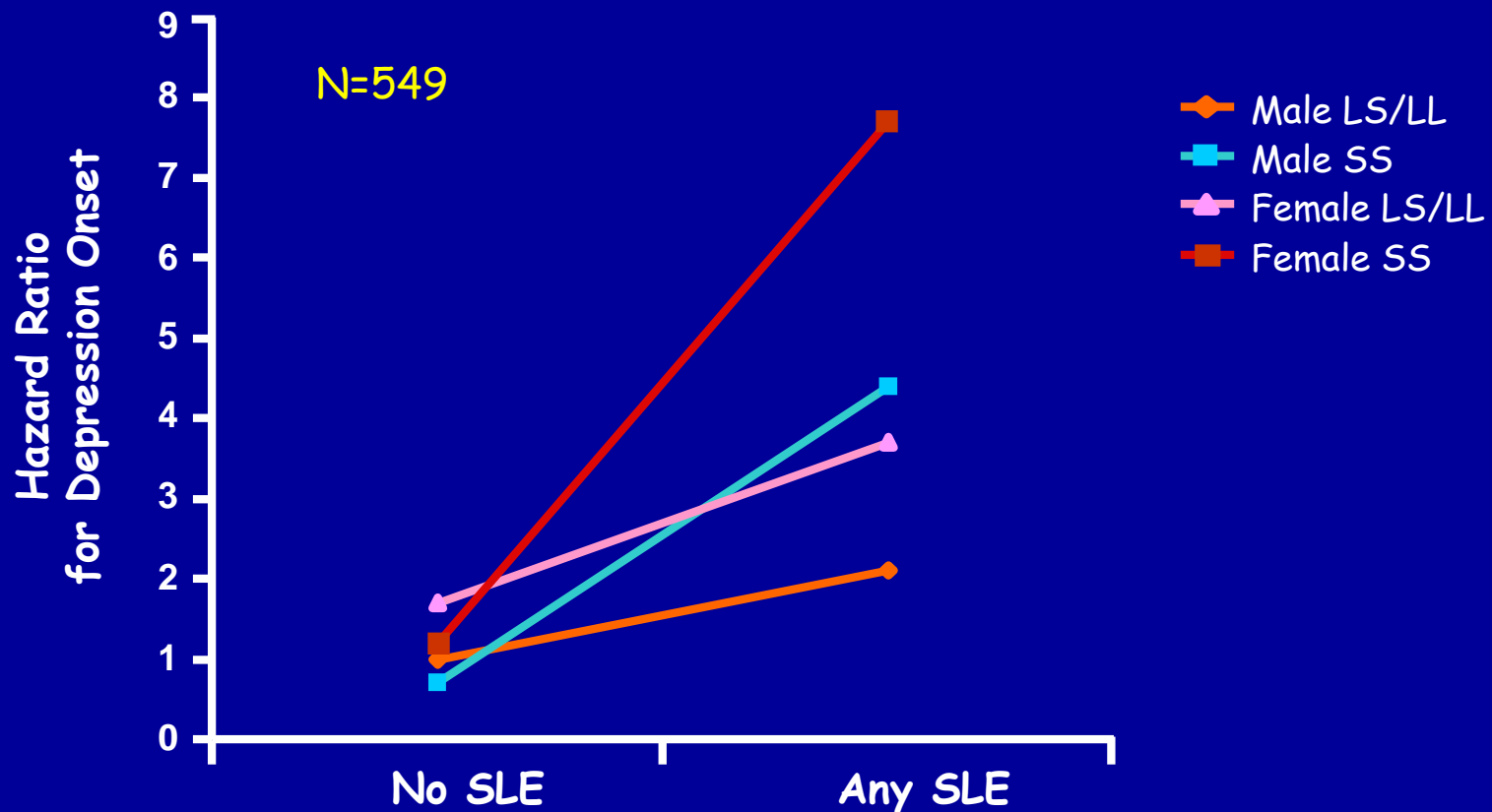
Vigilance to facial expression was assessed in 117 subjects.

Efficacy of 5-HT neurotransmission: low (SS/SL_G ; $n=26$), intermediate (SL_A/L_AL_G ; $n=54$), and high (L_AL_A ; $n=37$).

5-HT=Serotonin; 5-HTT=Serotonin transporter gene; L=Long allele; S=Short allele.

Stress and 5-HTT Polymorphism Interaction May Precipitate Depression

The Risk of Developing an MDE Within 2 Months After Exposure to an SLE



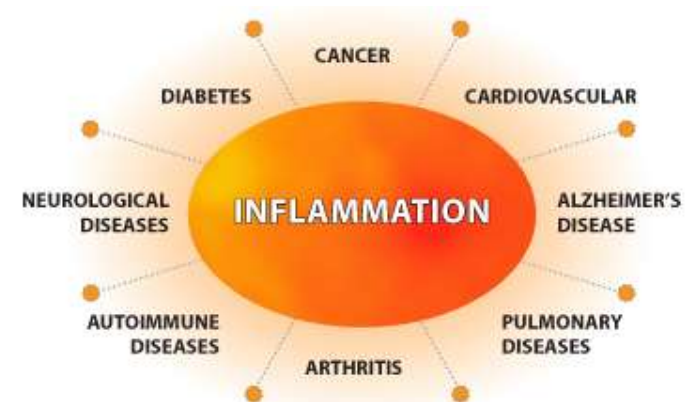
5-HTT=Serotonin transporter gene; LL=Long-long allele; LS=Long-short allele; MDE=Major depressive episode; SLE=Stressful life event; SS=Short-short allele.

Από την χημική ανισορροπία στις φλεγμονώδεις διεργασίες

- ◆ Αθροίζονται ενδείξεις ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες συμμετέχουν αιτιοπαθογενετικά στην πρόκληση της κατάθλιψης
- ◆ Τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών είναι αυξημένα κατά την διάρκεια του καταθλιπτικού επεισοδίου και υφίενται κατά την αποδρομή του

Σχέση DEP & Inflammation

- ♦ **Συνύπαρξη DEP με φλεγμονώδη νοσήματα**
 - 20% των εχόντων CV disease έχουν MDD
 - DM : διπλασιασμός κινδύνου για DEP
 - Autoimmune disease (SLE,RA) : έως 70% έχουν DEP
 - CA : 15-25% των καρκινοπαθων έχουν DEP (9% στον γενικό πληθυσμό)



Σχέση DEP & Inflammation

- ♦ **Αύξηση inflammation biomarkers σε DEP**
 - **Dowlati et al 2010**
 - Μετα ανάλυση 24 μελετών
 - Μέτρηση κυτταροκινών σε καταθλιπτικούς
 - Σημαντικά υψηλότερες τιμές TNFα & IL6 (σε σύγκριση με μάρτυρες)

Σχέση DEP & Inflammation

♦ Λήψη τροποποιητικών του ανοσοποιητικού ουσιών προκαλεί DEP

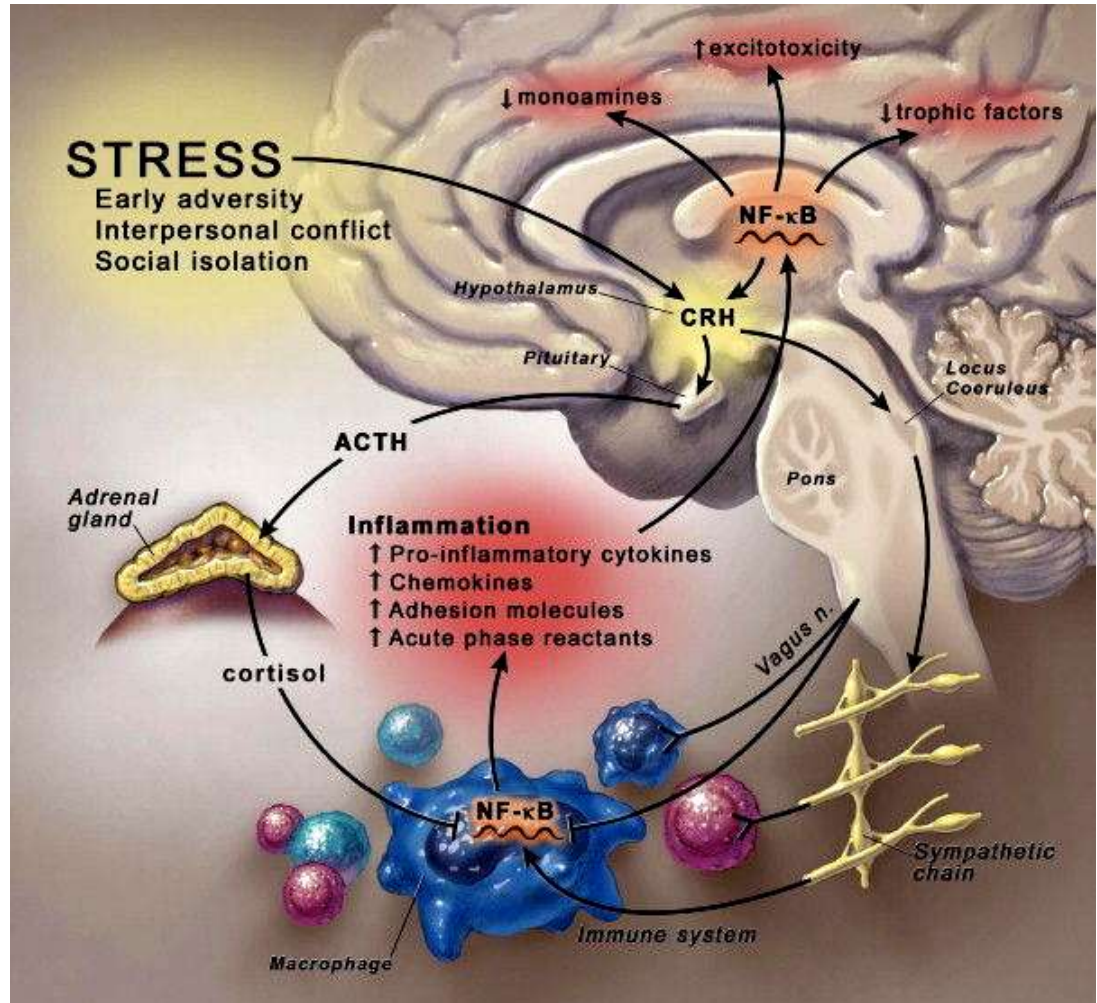
• Interferon α

- Για ηπατίτιδα C, μελάνωμα, renal cell CA, blood CA, condylomata
- **16-58%** αναπτύσσουν DEP



Σχέση DEP & Inflammation

- ◆ **Stress :**
ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ
proinflammatory
pathways



Σχέση DEP & Inflammation

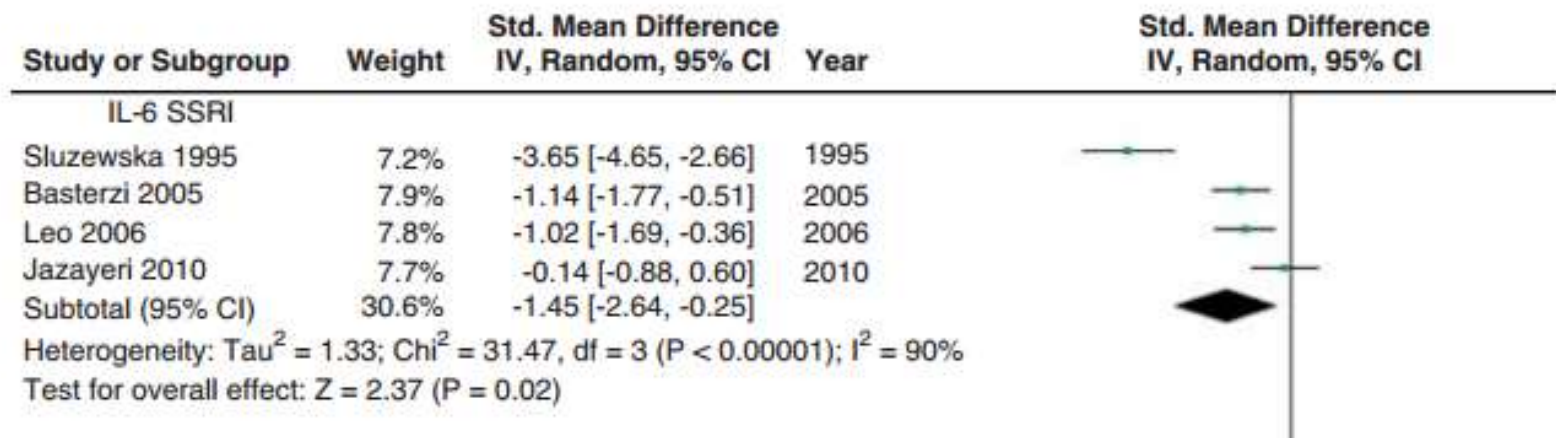
- ♦ Τα αντικαταθλιπτικά ελαττώνουν την φλεγμονώδη απάντηση
 - Τα αντικαταθλιπτικά, πέραν της βελτίωσης των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (άσχετα αν αυτή προκλήθηκε μέσω κινητοποίησης φλεγμονωδών διεργασιών ή όχι), μειώνουν την φλεγμονώδη αντίδραση και τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-2, IL-6, TNF-α, INF-γ)

The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis

Jonas Hannestad^{*1}, Nicole DellaGioia¹ and Michael Bloch^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ²Child Study Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Effect of antidepressant treatment on TNF serum levels.



Σχέση DEP & Inflammation

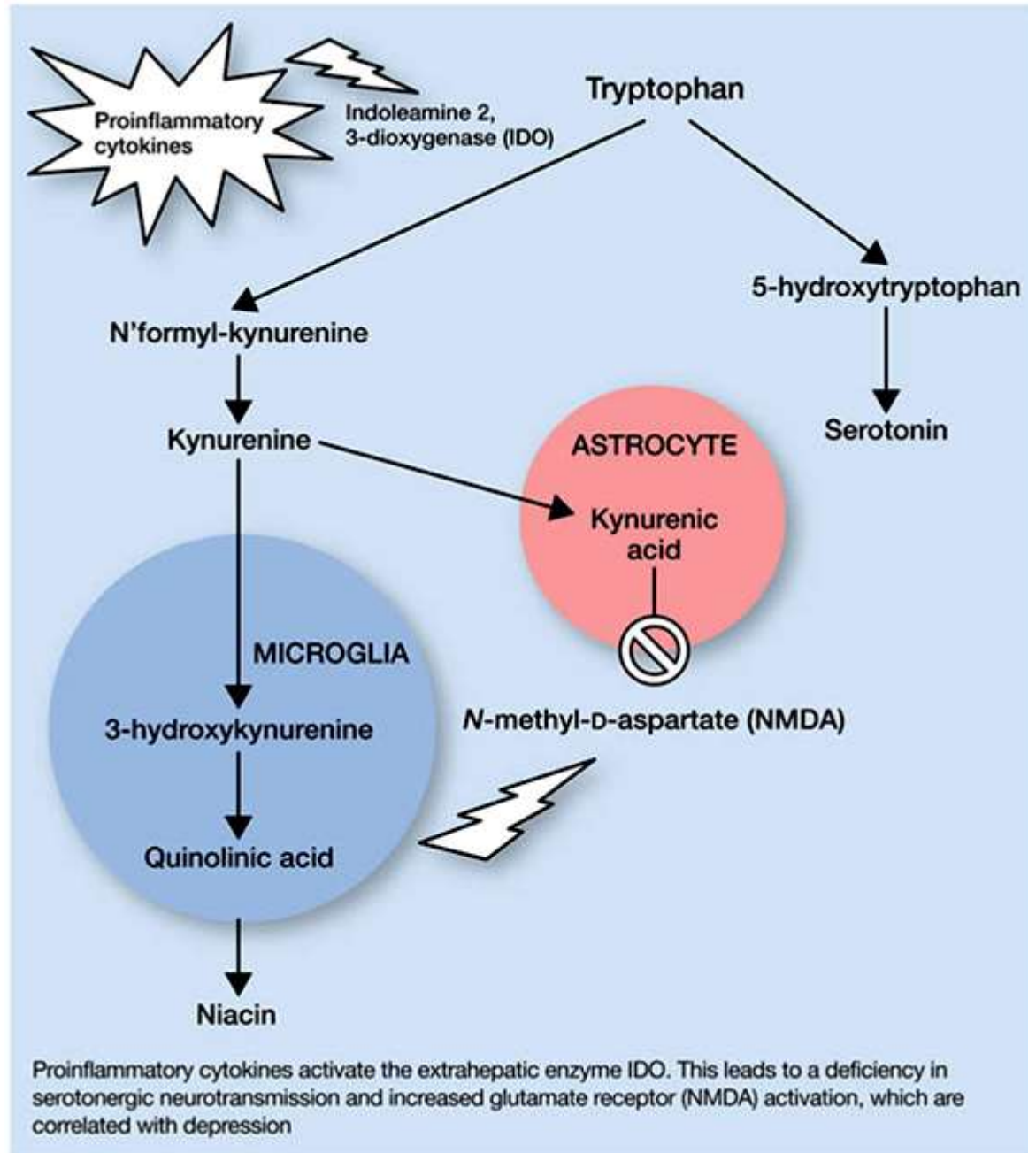
- ♦ Η αναστολή των φλεγμονωδών pathways βελτιώνει την κατάθλιψη
 - COX₂ inhibitors, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, TNF antagonists
 - Ενισχύουν την αντικαταθλιπτική αγωγή
 - *Persoons et al*
 - Ασθενείς με νόσο Crohn + υψηλότερα επίπεδα CRP προ της θεραπείας
 - Χορήγηση *infliximab* (TNFα antagonist)
 - Εμφάνισαν μεγαλύτερη υποχώρηση των DEP symptoms

Σχέση DEP & Inflammation

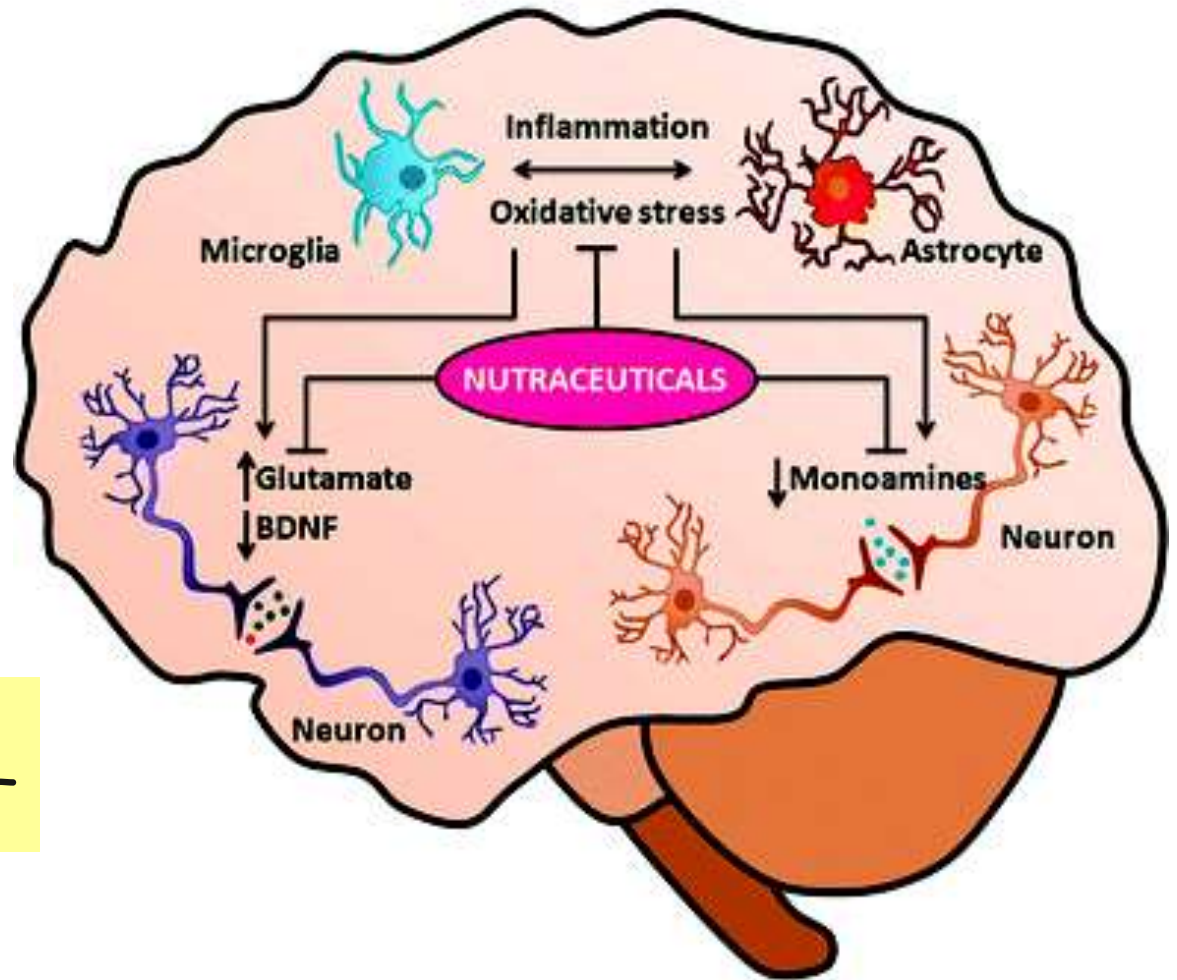
♦ Πώς οι cytokines επηρεάζουν το ΚΝΣ?

- Ενεργοποίηση βασικών κεντρομόλων νεύρων (πχ πνευμονογαστρικό)
- Cytokines από τα μακροφάγα (σε ανταπόκριση σε παθογόνο) διαχέονται σε *circumventricular organs* (δομές στο ΚΝΣ με αγγειοβρίθεια και έλλειψη BBB)
- Μεταφερόμενες δια μέσου του BBB
- Η IL₁ ενεργοποιεί υποδοχείς σε περιαγγειακά μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τοπική απελευθέρωση PGE₂

Tryptophan metabolism

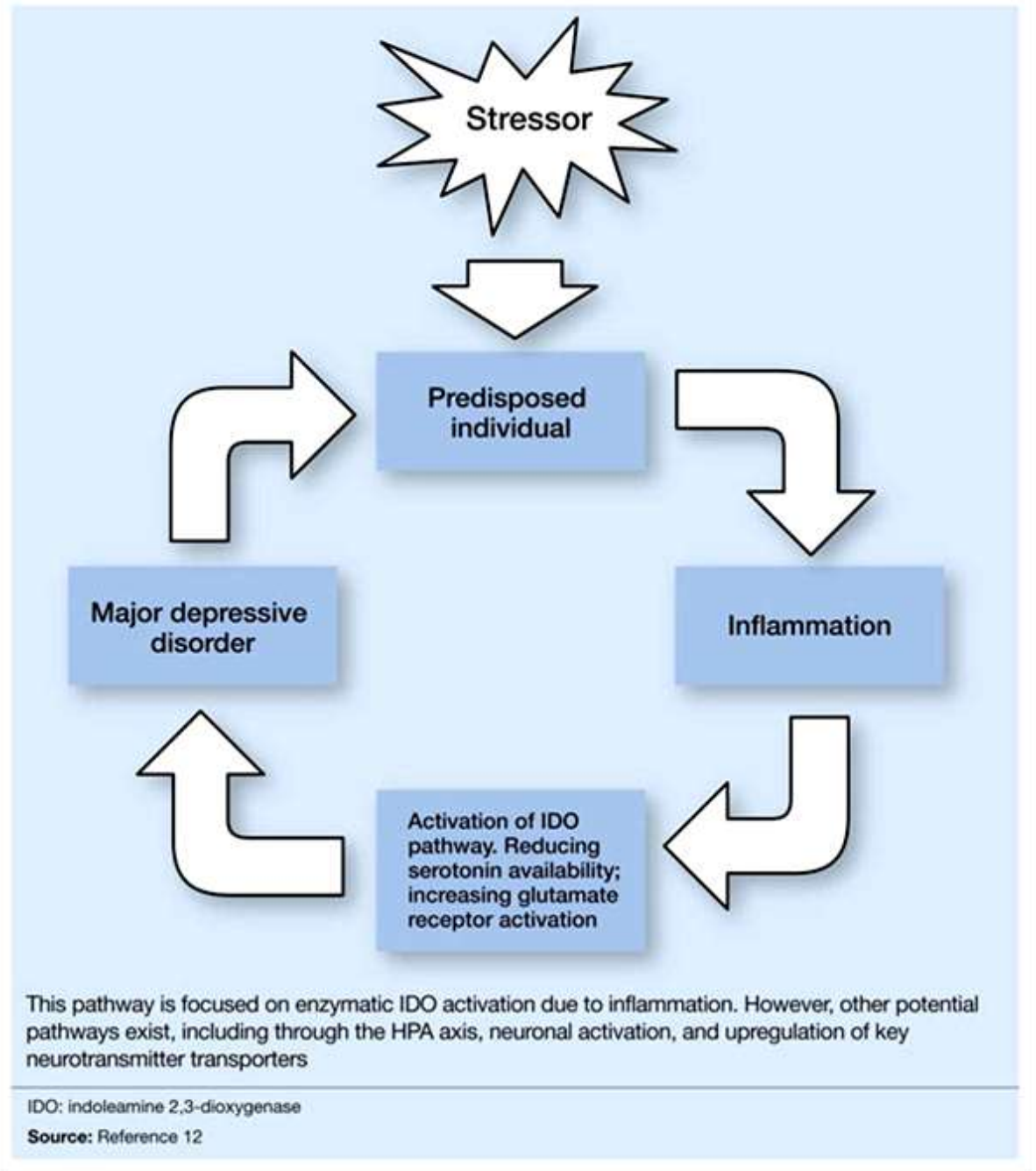


DEPRESSED BRAIN



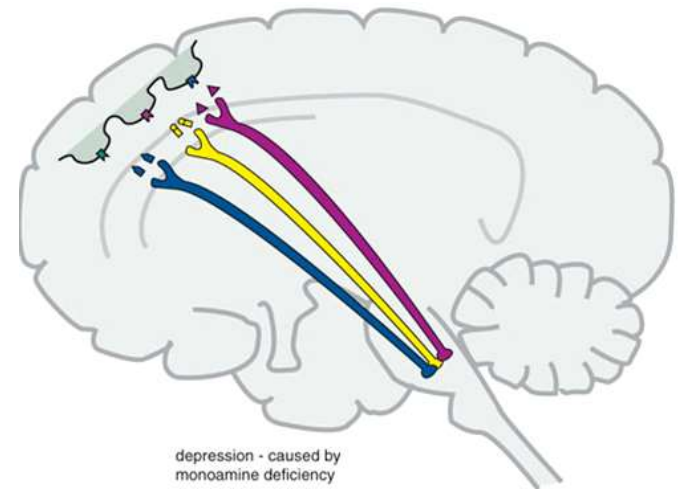
- ένδεια SER
- υπερέπάρκεια GLUT

Pathway linking Stress, Inflammation, and Depression



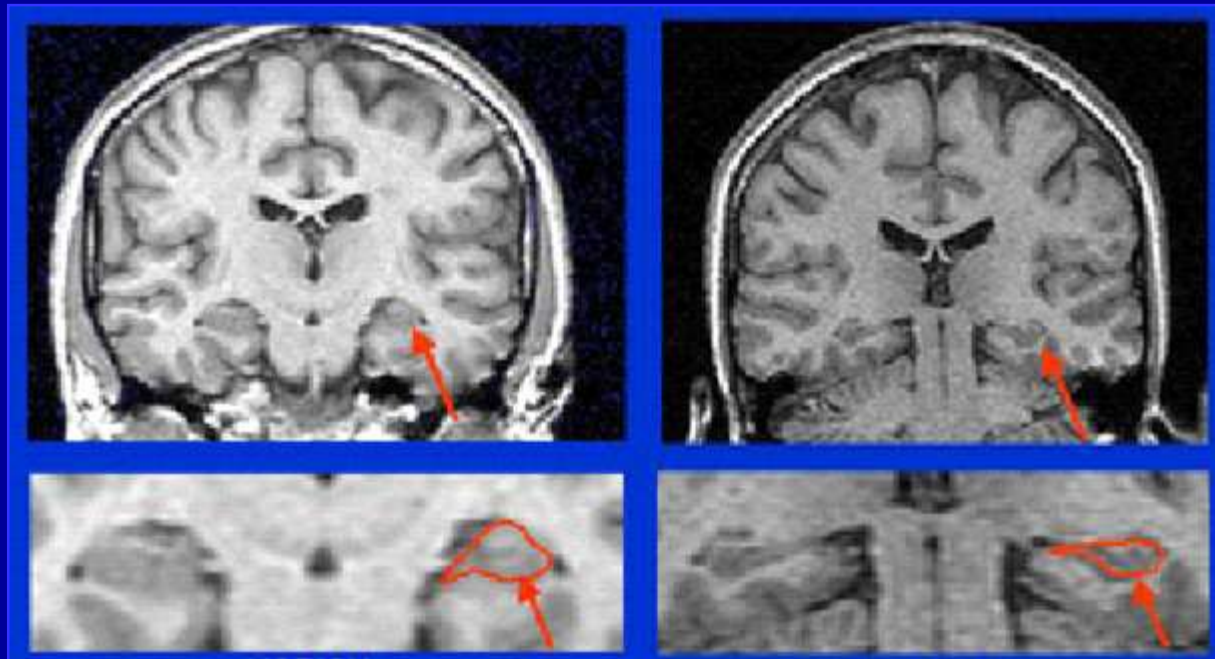
Από τους ΝΤ στην νευροπλαστικότητα και τους νευροτροφικούς παράγοντες

- ◆ Τα εν χρήσει αντικαταθλιπτικά αυξάνουν την ΝΤ δραστηριότητα στο ΚΝΣ
- ◆ Η σύγχρονη όμως έρευνα αναφέρει στην κατάθλιψη ελάττωση
 - Του BDNF
 - Του fibroblast growth factor
 - Της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο



Εγκεφαλική ατροφία στην MDD?

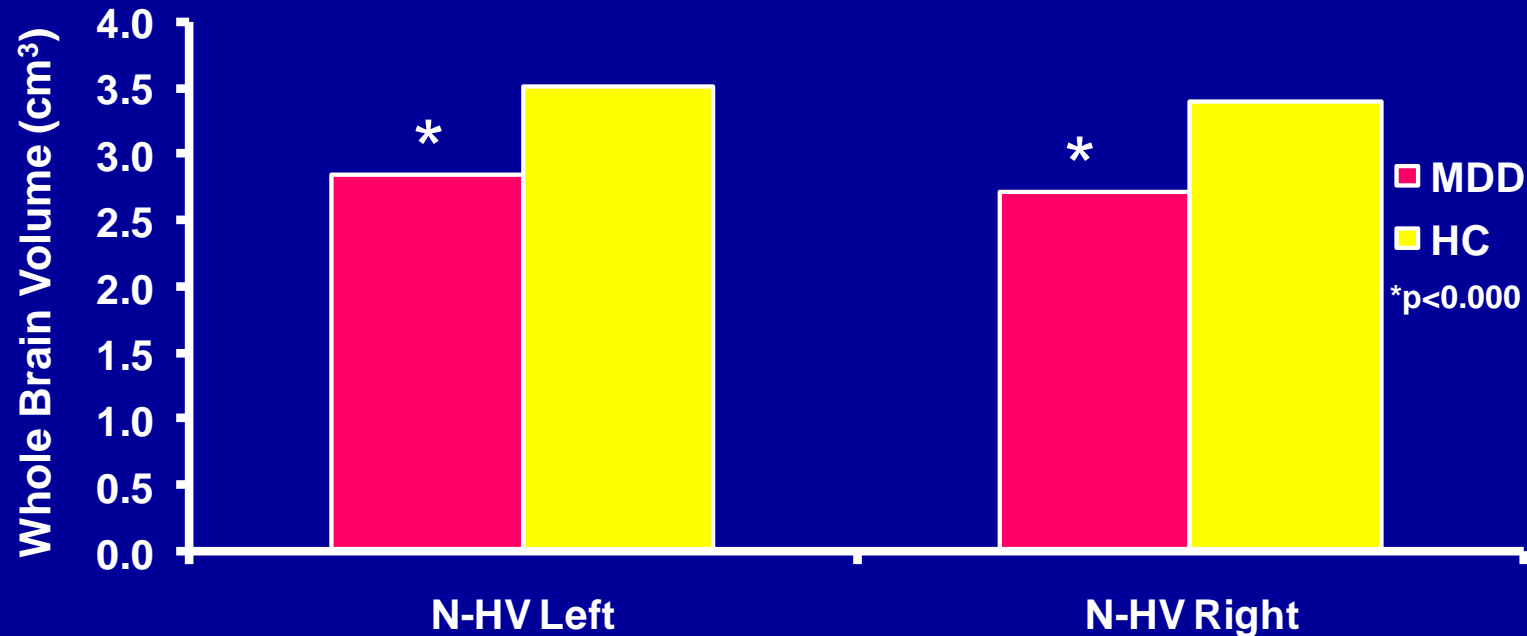
Ατροφία του ιπποκάμπου στην κατάθλιψη



Φυσιολογικός

Καταθλιπτικός

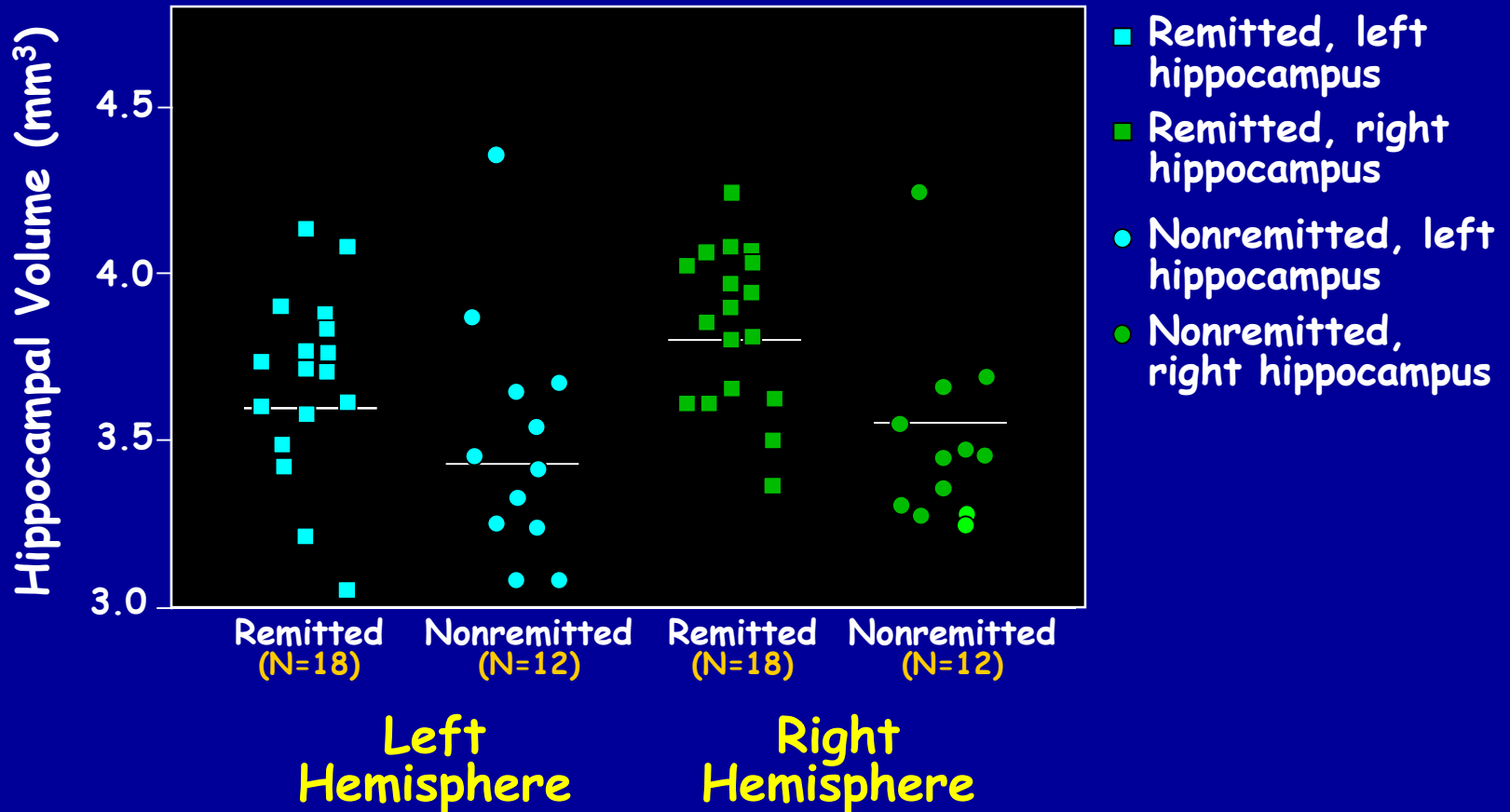
MDD Patients May Have a Lower Hippocampal Volume at Disease Onset



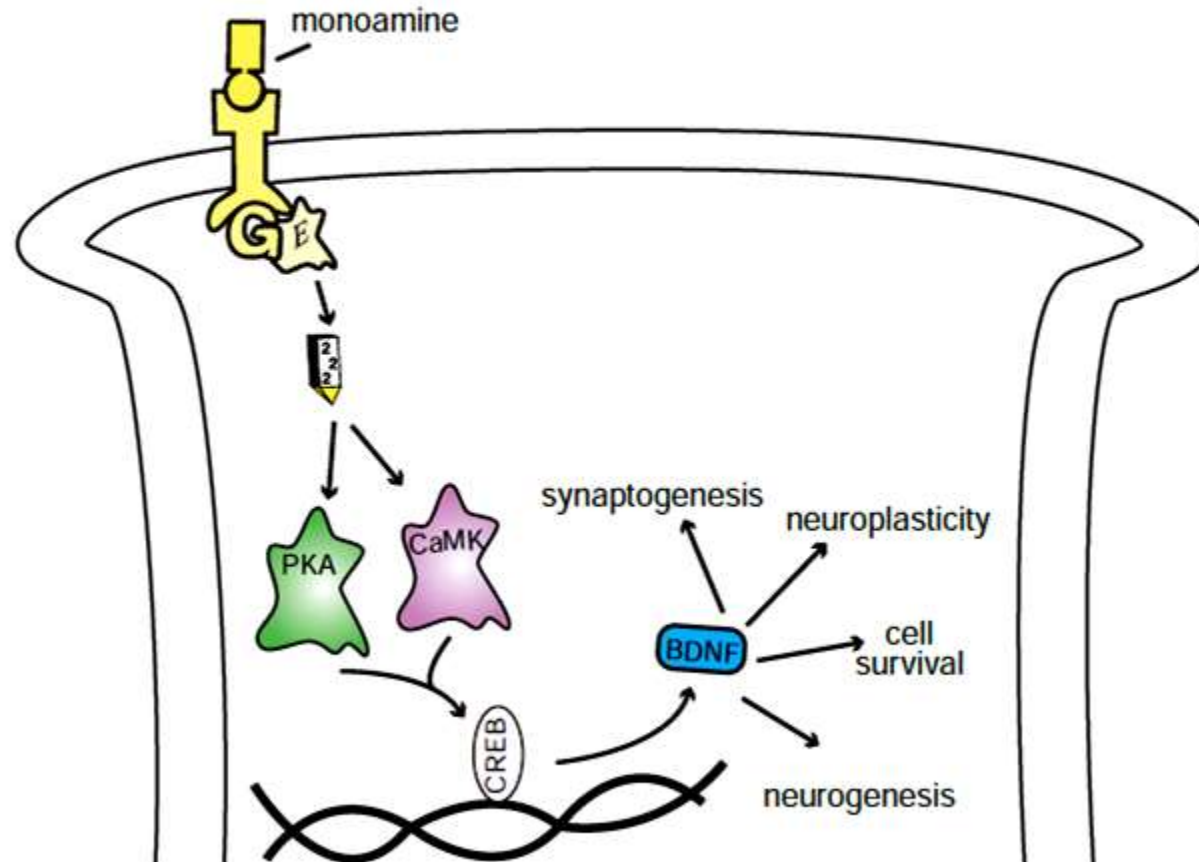
MRI comparison of N-HV in non-medicated first episode MDD patients (n=20) versus healthy subjects (n=15)

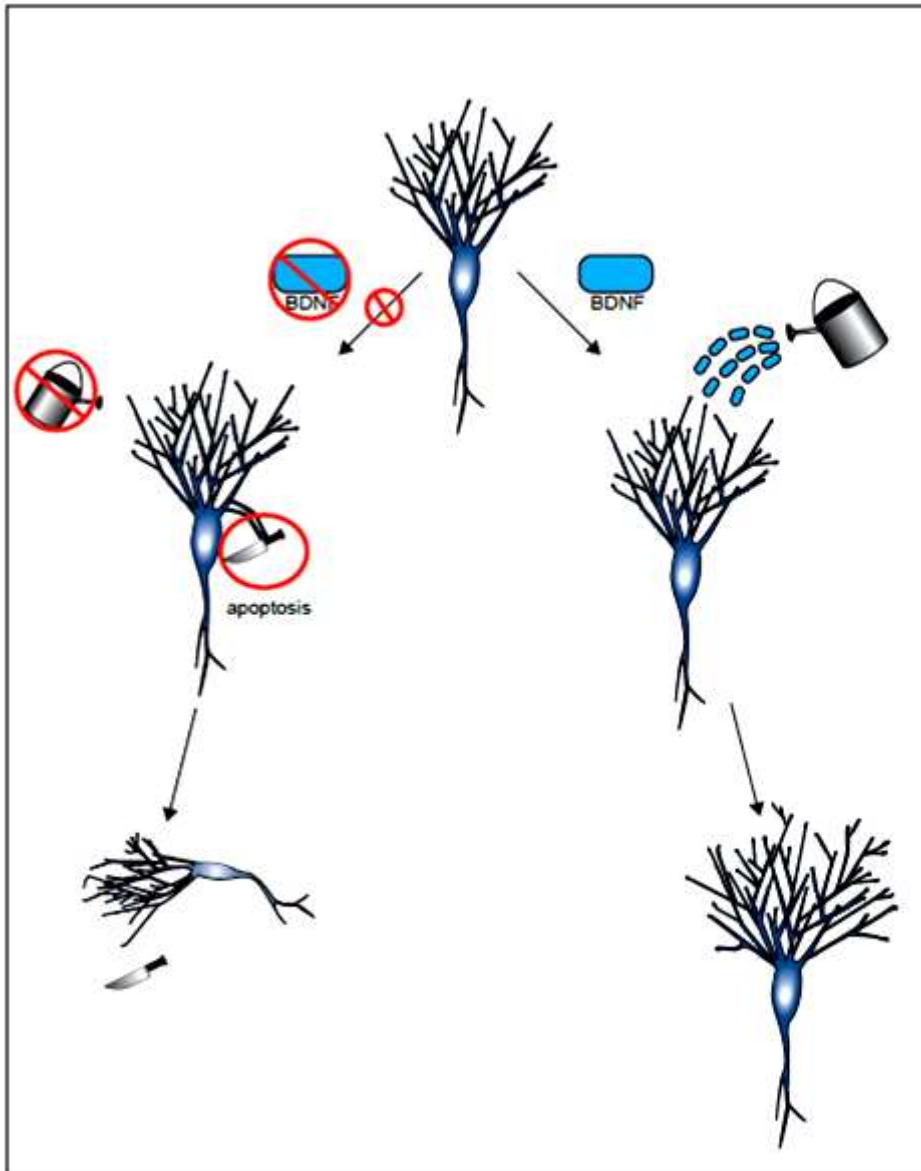
HC=Healthy controls; MDD=Major depressive disorder; MRI=Magnetic resonance imaging; N-HV=Normalized hippocampal volume (hippocampal volume/whole brain volume \times 100).

Δομικές διαφορές στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με ύφεση έναντι εκείνων χωρίς

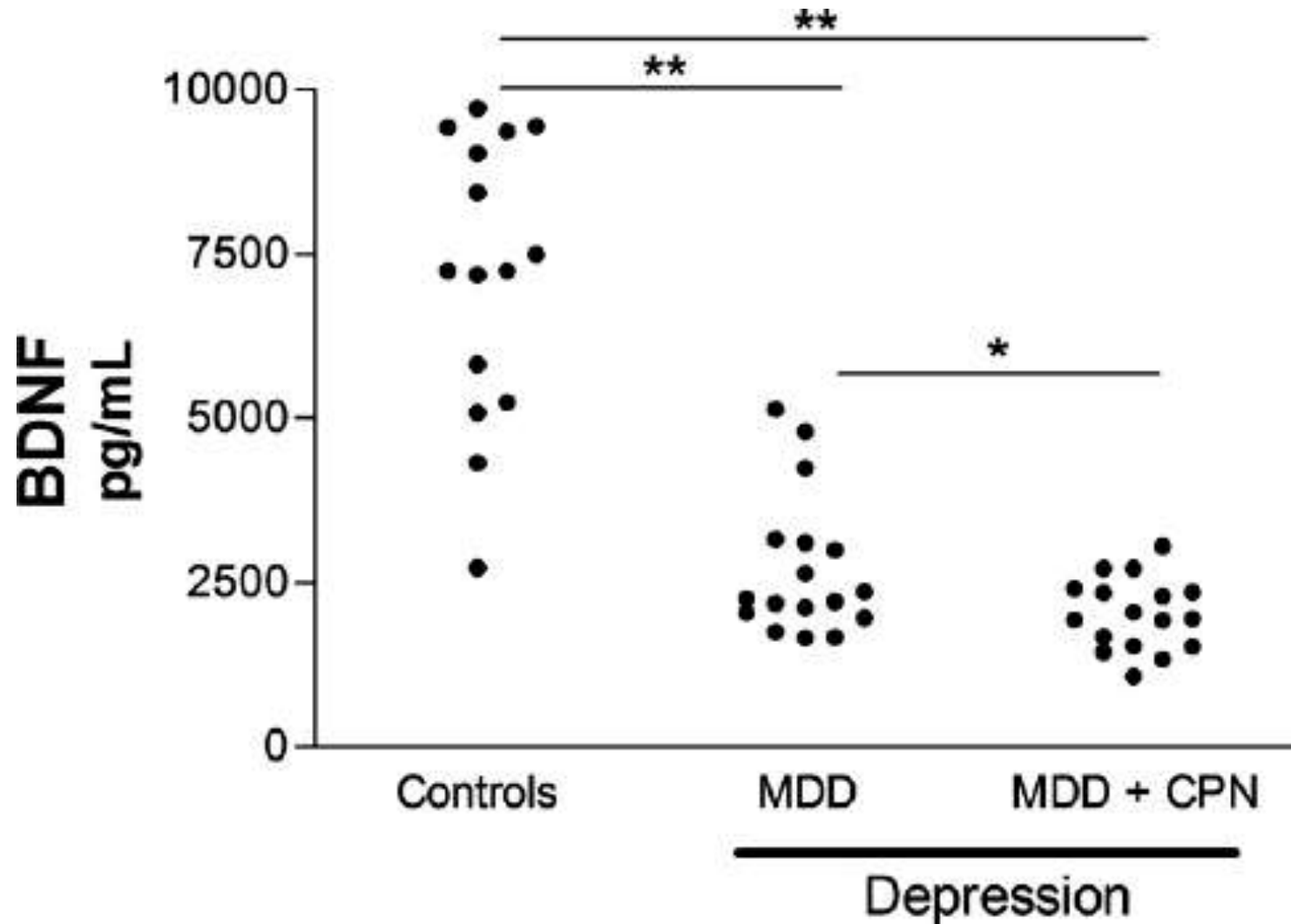


Monoamine Signaling Increases BDNF Release which Modifies Monoamine Innervation





BDNF plays a role in the proper growth and maintenance of neurons and neuronal connections (right). If the genes for BDNF are turned off (left), the resultant decrease in BDNF could compromise the brain's ability to create and maintain neurons and their connections. This could lead to loss of synapses or even whole neurons by apoptosis.



Plasma BDNF levels between patients with major depression and healthy control subjects. Statistical significant differences are based on log transformation of BDNF levels: * $p > .05$, ** $p > .001$. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; controls, healthy participants; CPN, childhood physical neglect; MDD, major depressive disorder.

Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

♦ Άσκηση

- Αεροβική άσκηση για **30min**
- Να προκαλεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού στο **60-75%** του μέγιστου επιτρεπόμενου
 - *Max Heart Rate= 220-Ηλικία*
- Καθημερινά
- Η αύξηση του BDNF όχι άμεση



Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

- ♦ Διαλείπουσα νηστεία / περιορισμός θερμίδων
 - Υπάρχουν πολλοί τρόποι διαλείπουσας νηστείας
 - Alternate Day Fasting : μία Η χωρίς τροφή (επιτρέπονται τα υγρά) εναλλάσσεται με μια Η με τροφή
 - 5:2 (fasting to non fasting days)
 - Fasting days : άνδρες 500-600 θερμίδες
γυναίκες 400-500 θερμίδες



Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

- ♦ **Τροποποίηση διαίτας**
 - Ελάττωση πρόσληψης
 - Refined sugar
 - Κεκορεσμένων λιπών



Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

- ♦ Έκθεση σε ηλιακό φως (vit D)
 - Τα επίπεδα του BDNF είναι διαφορετικά στις διαφορετικές εποχές του έτους
 - Αυξημένα Άνοιξη + Καλοκαίρι

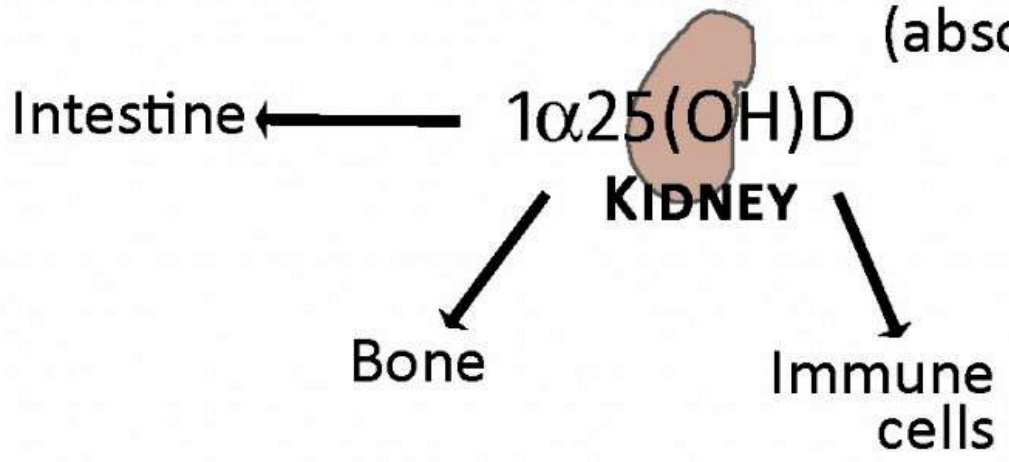
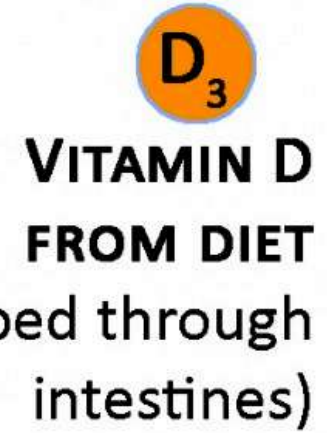
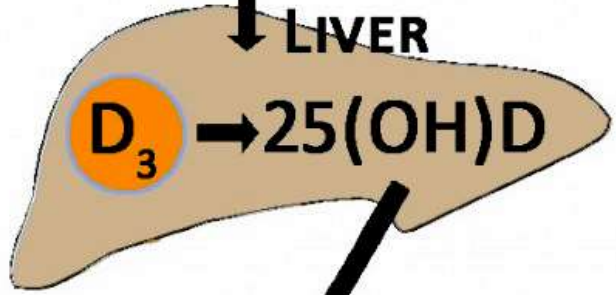
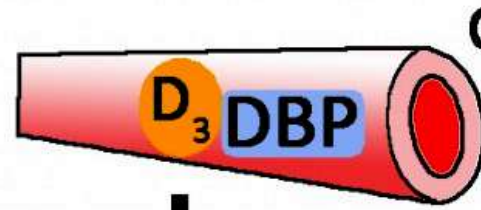
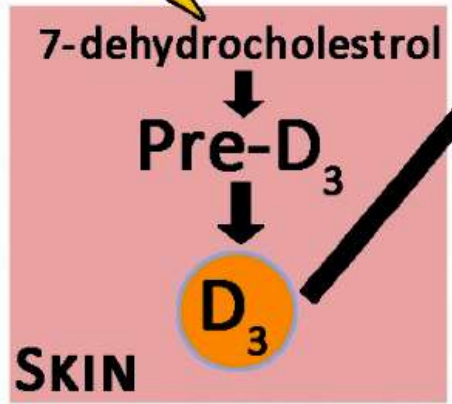


Vitamin D

- ◆ Σχηματίζεται από την χοληστερόλη με την επίδραση υπεριώδους Β ακτινοβολίας στην επιδερμίδα
- ◆ Επίσης προσλαμβάνεται διαιτητικά
- ◆ Μετατρέπεται σε *calcitriol* ($25\text{OH}\text{D}_3$) (δραστική μορφή)
- ◆ Απαραίτητη για ανάπτυξη και μετάλλωση των **οστών**
- ◆ Απαραίτητη όμως και για ανάπτυξη & λειτουργία του ΚΝΣ
- ◆ Νευρικά και νευρογλοιακά κύτταρα σε ιππόκαμπο, προμετωπιαίο φλοιό, υποθάλαμο, θάλαμο και ΜΟ έχουν υποδοχείς vit D

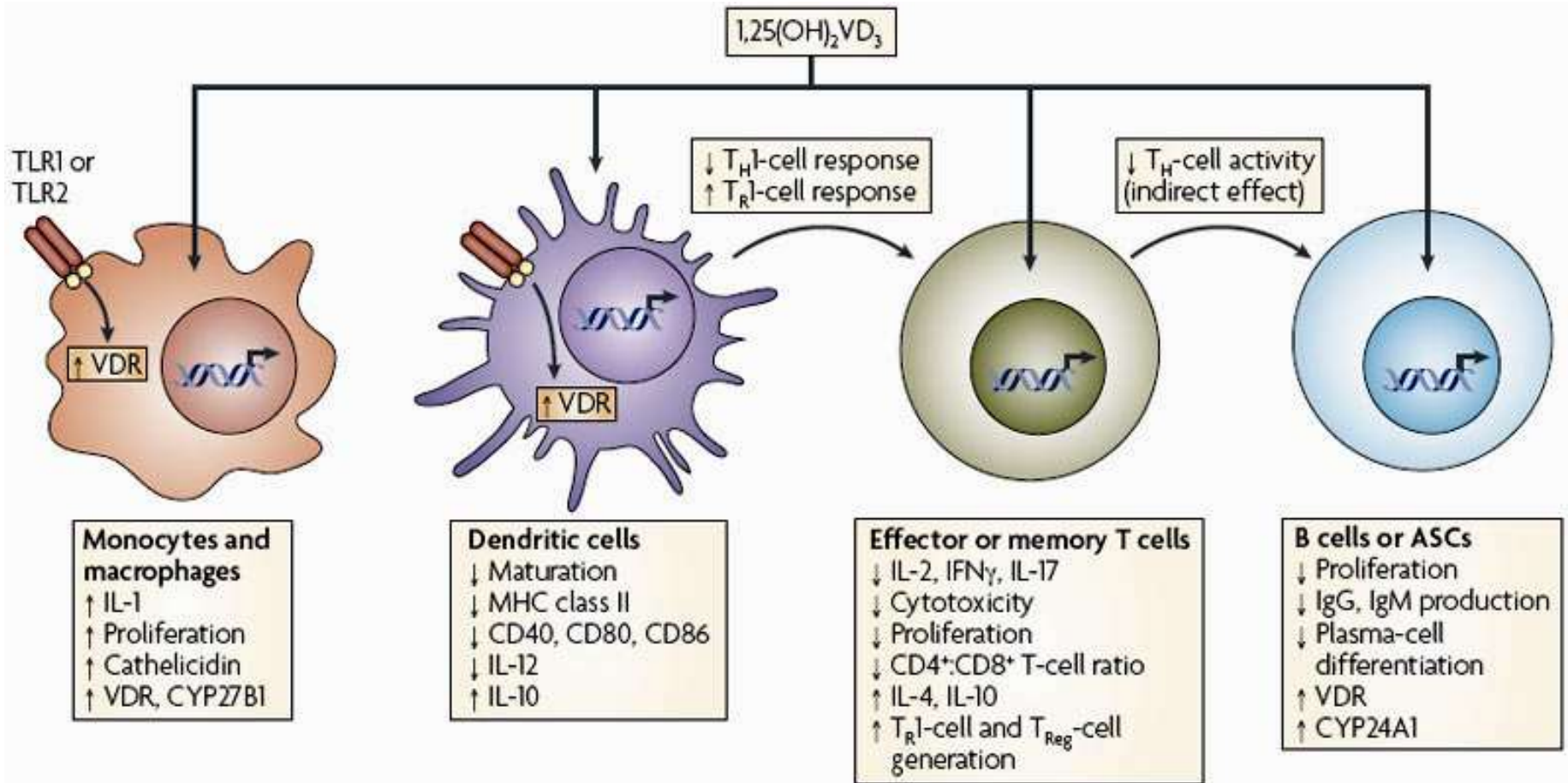
SUN

UVB





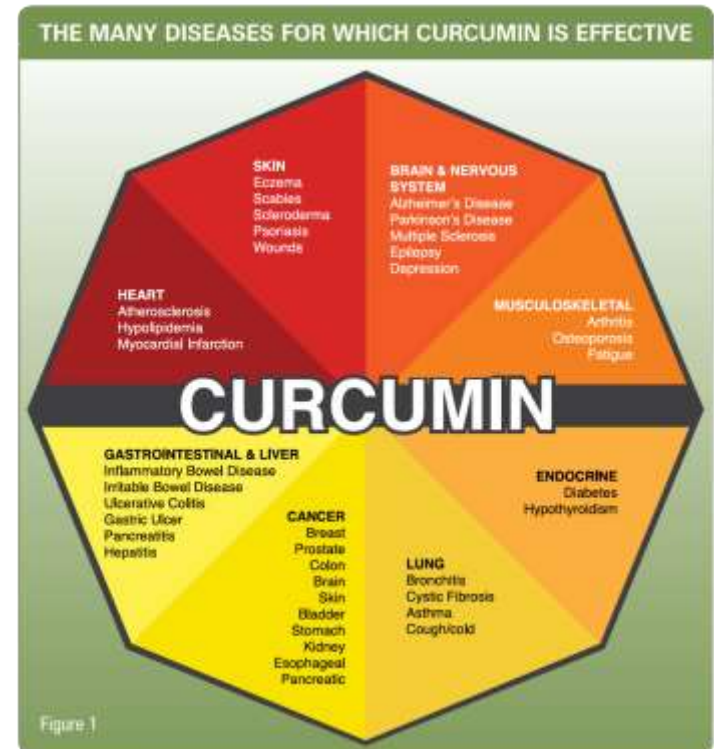
Vitamin D Receptors



Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

♦ Συμπληρώματα διατροφής

- Curcumin
 - Αύξηση BDNF, ιδία στον ιππόκαμπο
- Πράσινο τσάι
- Ω₃ λιπαρά οξέα
- Resveratrol



Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

♦ Ελάττωση σωματικού βάρους

- Οι παχύσαρκοι δεν
 - Έχουν fasting periods
 - Ασκούνται



Απλοί τρόποι αύξησης του BDNF

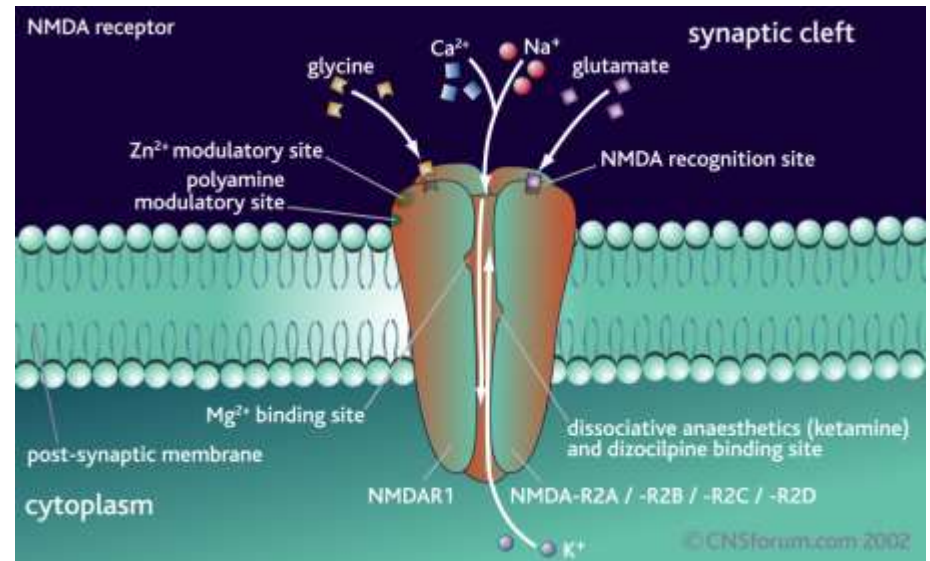
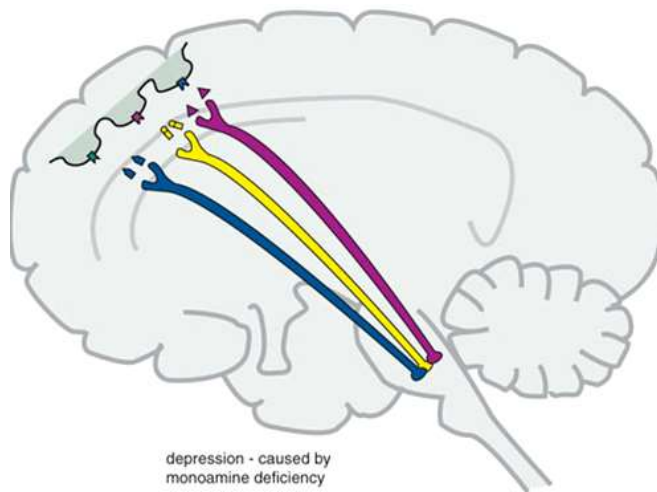
♦ Φάρμακα

- Ampakines (AMPA Re stimulation)
 - Sunifiram & Unifiram
 - Οι ισχυρότερες από τα νοοτρόπα συμπληρώματα
- Cystamine
- Νοοτρόπα
 - Πιρακετάμη
- SSRIs



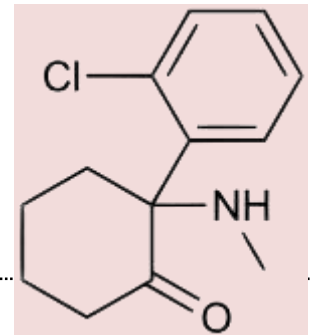
Από την SER, NA & DA στο GLU

- ♦ Τα τελευταία χρόνια η GLU NT & οι NMDA Re θεωρούνται μείζονος σημασίας στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης
- ♦ Ο ανταγωνισμός των NMDA Re προκαλεί ισχυρό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα και αυξάνει τον BDNF



Ketamine

- **NMDA non competitive antagonist**
- 1970 FDA έγκριση : **dissociative anesthetic**
 - Χρήσιμο σε πεδία μαχών
- **Club drug**
 - Ψευδαισθησιογόνος ουσία
 - Special K, horse tranquillizer
 - Out of the body experience
 - Πλήρης αποσύνδεση από την πραγματικότητα
- **Αναλγητικό**
 - Μετεγχειρητικό άλγος

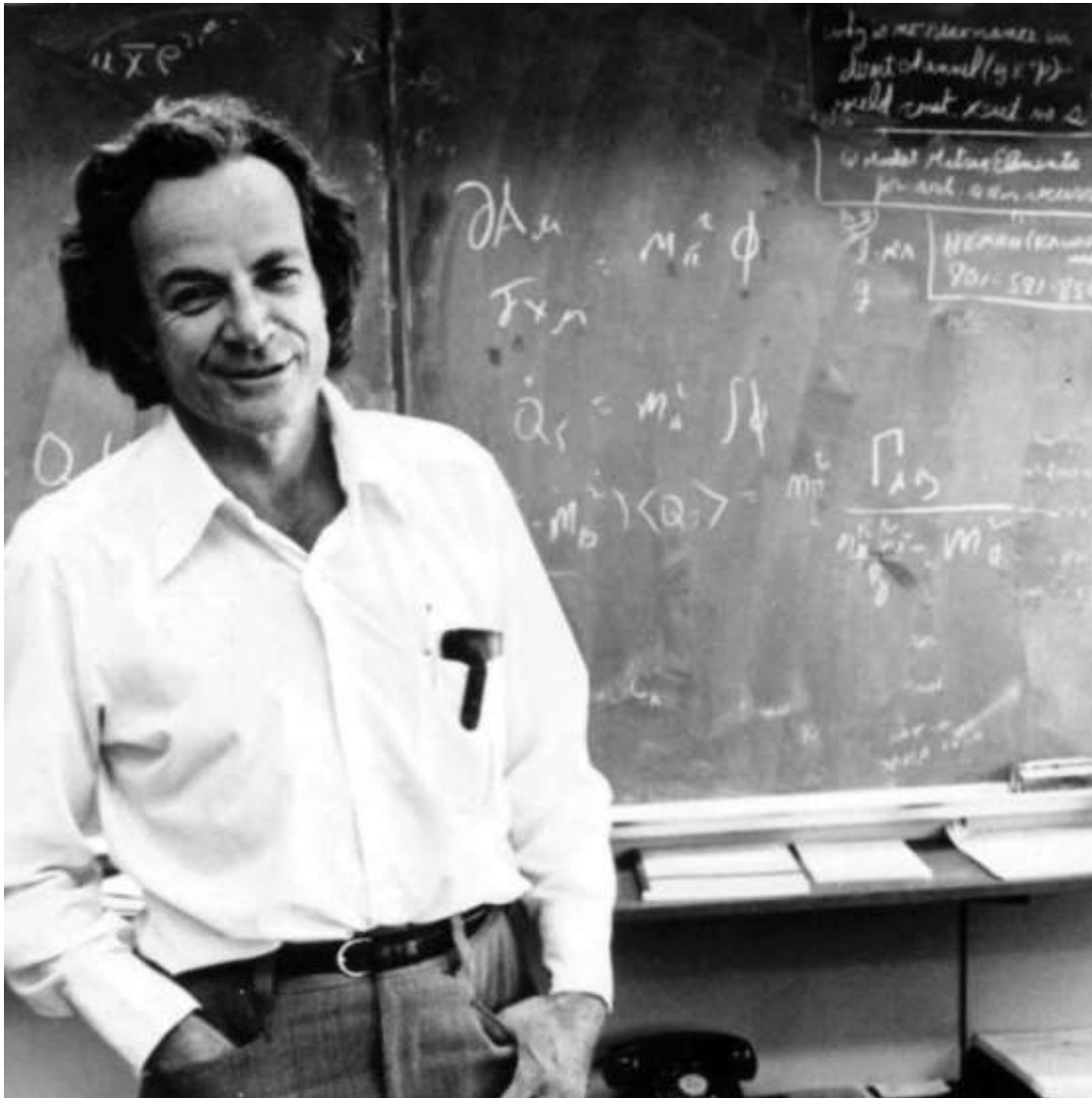




18-A



Neuroscientist **John Cunningham Lilly** was the most important figure in the field of electronic brain stimulation. He extensively experimented with LSD and ketamine.



One of the greatest theoretical physicists in history, **Richard Feynman** briefly experimented with LSD, marijuana and ketamine.

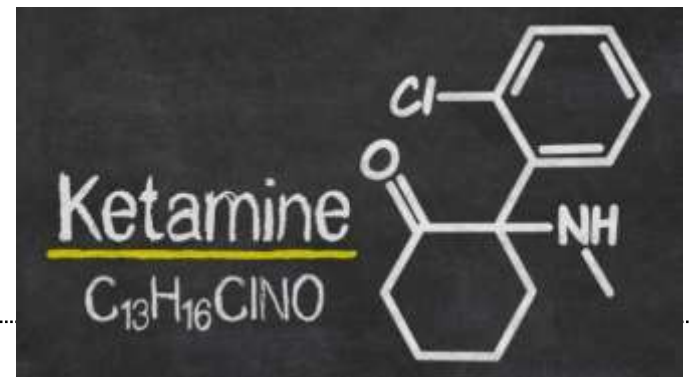




•Cat Valium, Jet, K, Kit Kat, Special K, Super Acid, Super K, Vitamin K

Ketamine

- Όταν χρησιμοποιείται σαν ευφροιογόνο, οι χρήστες αναφέρουν άλλοτε άλλο αριθμό από τις βραχύχρονες επιδράσεις της ουσίας (*short term effects*)
- Το **40%** των χρησιμοποιούντων την ουσία σε τακτική βάση αναφέρουν τις βραχύχρονες αυτές επιδράσεις
- Ουσιαστικός ο ρόλος των συνθηκών χρήσης της ουσίας και της δόσης για τις επιδράσεις αυτές



Ketamine : Short term Effects

- Ναυτία
- Έμετος
- Ευφορία
- Σποραδικές κινήσεις οφθαλμών
- Delirium
- Συναισθηματική αμβλύτητα ή απουσία συναισθηματικών εκφράσεων
- Ψευδαισθήσεις



Ketamine : K- Hole Effect

- A slang term for the subjective state of dissociation
- Εικόνα κατατονικής Σχ, out of body experience (OBEs) ή near death experience (NDEs)
- Αποπροσανατολισμός
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Δυσαρθρία
- Ταχυκαρδία, αύξηση αρτηριακής πίεσης
- Ζωηρή, ονειρώδης κατάσταση (dream like)



Ketamine : K- Hole Effect

- Out of the body experiences
- Παράδοξες σκέψεις
- Αποπροσωποποίηση
- Αποπραγματοποίηση
- Αίσθηση πτώσης ή ότι επιπλέει
- Υποκειμενική εμπειρία, εξαρτάται από την προσωπικότητα του χρήστη και το setting τη χρήσης



Ketamine : Long Term effects

- Μυϊκή υπερτονία
- Ταχυκαρδία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Ναυτία, έμετος
- Κρίσεις E
- Μαθησιακές δυσχέρειες
- Αμνησία
- Flashbacks
- Ψύχωση
- Αιμορραγική κυστίτιδα



Schedule III/IIIN Controlled Substances (3/3N)

- Substances in this schedule have a potential for abuse less than substances in Schedules I or II and abuse may lead to moderate or low physical dependence or high psychological dependence.
 - Examples of Schedule IIIN non-narcotics include: benzphetamine (Didrex), phendimetrazine, *ketamine*, and anabolic steroids such as Depo-Testosterone.
-

Ketamine

- Treatment Resistant Depression (TRD)
 - Αποτελεσματικότητα για αυτοκτονικότητα και ανηδονία
 - Off label χρήση
 - Όταν έχουν αποτύχει όλες οι άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές

TRD

- >1% του πληθυσμού, USA
- Περίπου το 30% των καταθλίψεων
- Αποτυχία ανταπόκρισης σε 2 αντικαταθλιπτικά
 - Στην maximum προτεινόμενη ΔΣ
 - >4^Ε χορήγηση



Directory of U.S. providers of ketamine therapy for depression, bipolar, PTSD, and other mood disorders

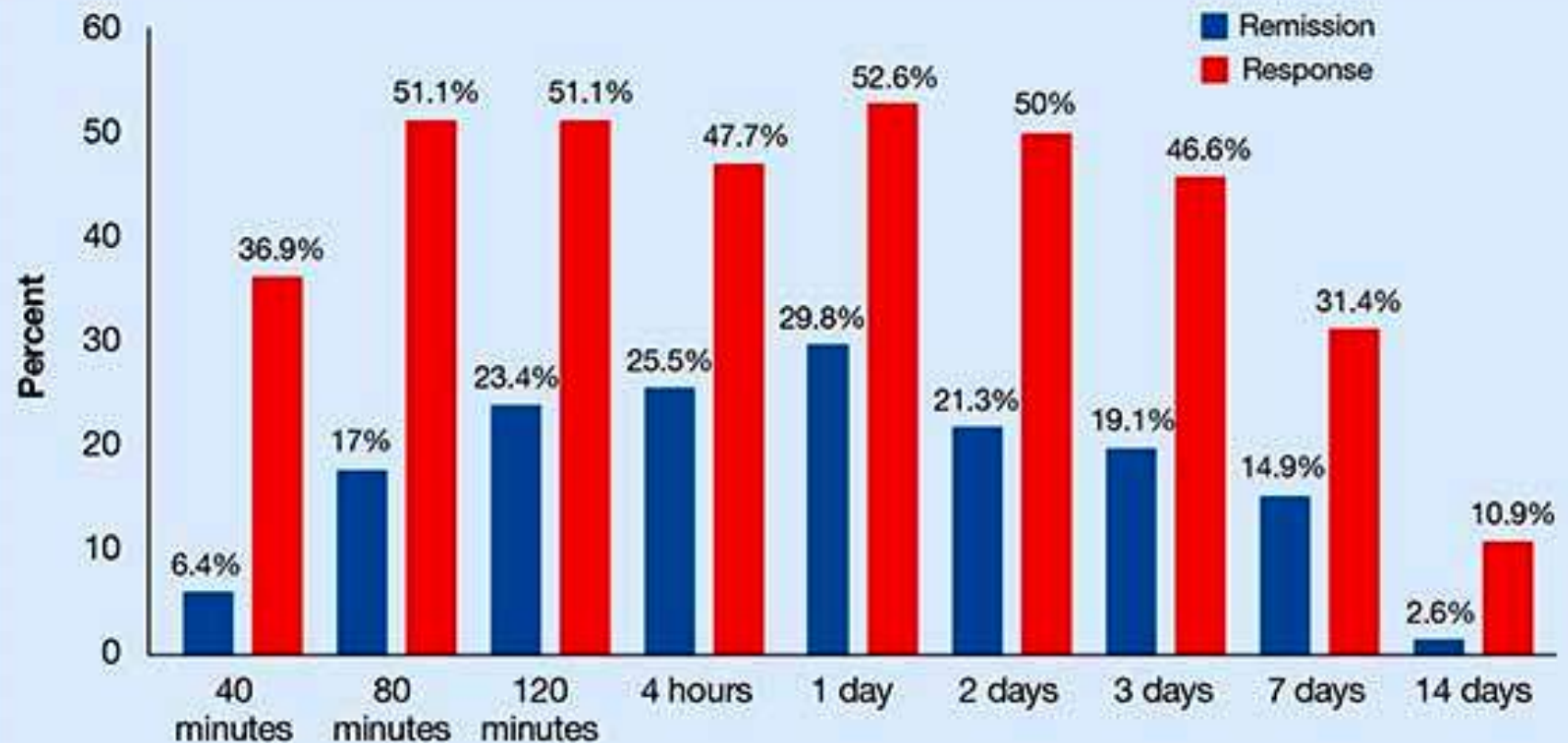


Ketamine : Efficacy (μία χορήγηση)

- Έχουν υπάρξει μερικές τυχαιοποιημένης κατανομής, DB, ελεγχόμενες με PLC μελέτες της κεταμίνης (κάποιες από αυτές σε TRD)
 - αντιDEP αποτέλεσμα μετά από μία IV έγχυση (0,5mg/kg bw)
 - Response rate : 50-71% το 24h μετά την έγχυση (σημαντική βελτίωση σε μερικούς ασθενείς μόλις μετά 40min)
 - Κορύφωση αποτελέσματος το πρώτο 24h
 - Διατήρηση για ≥ 72 h στο 50% των ασθενών
 - Προοδευτική υποχώρηση (to baseline) εντός 1-2E

Figure

Percent of patients who reached a response or remission after a single ketamine infusion



Graph adapted from response characteristics summarized in meta-analysis¹ of studies published before May 2015

Ketamine : Adverse Events

- Συνηθέστερες
 - Διχαστικά φαινόμενα
 - Ζάλη
 - Θάμβος όρασης
 - Πτωχή συγκέντρωση
 - Ναυτία
- Επίσης έχουν αναφερθεί
 - Παροδική καταστολή
 - Ψυχωσεομιμητικά φαινόμενα (ψευδαισθήσεις, μη φυσιολογικές αισθήσεις)
 - Σύγχυση

Ketamine : Adverse Events

- Παρατηρείται μικρή, αλλά σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση



Ketamine : Efficacy (επαναλαμβαν. χορηγήσεις)

- Δύο ομάδες μελέτησαν την χορήγηση 3 εγχύσεις / 7^η για 2 Ε (N=24)
 - 79-90% των ασθενών εμφάνισαν ανταπόκριση (response)
 - 25-100% ασθενών εμφάνισαν βελτίωση μετά την 1^η χορήγηση
 - Από τους 20pts που ανταποκρίθηκαν, 65% ανέφεραν βελτίωση 2 Ε μετά την τελευταία χορήγηση & 40% είχαν ανταπόκριση για διάστημα >28^η

Ketamine : Efficacy (επαναλαμβαν. χορηγήσεις)

- Μία ομάδα μελέτησε την χορήγηση 2 εγχύσεων / 7^η για 2 Ε (N=10)
 - Response rate : **80%**
 - Remission : **50%** των ασθενών (5 ασθενείς)
 - Η ύφεση σε 2 ασθενείς διατηρήθηκε για τουλάχιστον 28^η





Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults (Review)

Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, Hawton K, Cipriani A

We found limited evidence for ketamine's efficacy over placebo at time points up to one week in terms of the primary outcome, response rate. The effects were less certain at two weeks post-treatment.

No significant results were found for the remaining ten glutamate receptor modulators, except for sarcosine being more effective than citalopram at four weeks. In terms of adverse events, the only significant differences in favour of placebo over ketamine were in regards to confusion and emotional blunting. Despite the promising nature of these preliminary results, our confidence in the evidence was limited by risk of bias and the small number of participants. Many trials did not provide information on all the prespecified outcomes and we found no data, or very limited data, on very important issues like suicidality, cognition, quality of life, costs to healthcare services and dropouts due to lack of efficacy. All included studies administered ketamine intravenously, which can pose practical problems in clinical practice. Very few trials were included in the meta-analyses for each comparison; the majority of comparisons contained only one study. Further RCTs (with adequate blinding) are needed to explore different modes of administration of ketamine with longer follow-up, which test the comparative efficacy of ketamine and the efficacy of repeated administrations

Ketamine for DEP: Προβληματισμοί

- Βραχύβιο αποτέλεσμα
 - Απαιτείται έρευνα για ανάπτυξη στρατηγικών παράτασης του
 - Η μακροχρόνια χρήση προκαλεί
 - Αιμορραγική κυστίτιδα (επώδυνη, απαιτεί μερική κυστεκτομή)
 - *Transaminitis* (από μακροχρόνια χρήση για άλγος)
 - Εξάρτηση

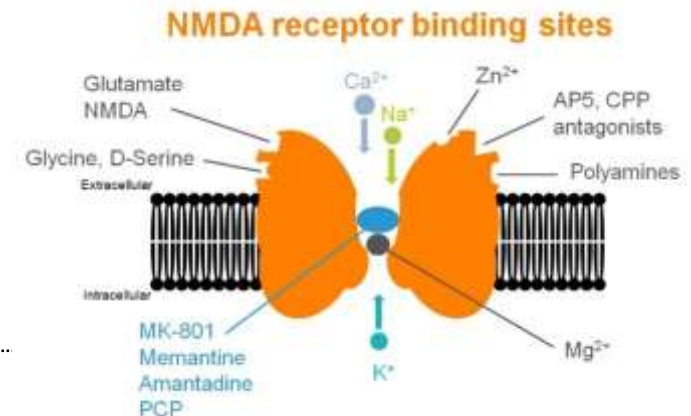
Ketamine for DEP: Προβληματισμοί

- Καρδιαγγειακές και ΓΙ ΑΕ
- Ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης
 - Συνηθέστερα στερητικά
 - Craving
 - DEP
 - Σωματικά συμπτώματα



Ketamine for DEP: Μηχανισμός Δράσης

- Άγνωστος
- Σαφώς και δεν οφείλεται μόνο στον NMDA ανταγωνισμό
 - Το αντιDEP αποτέλεσμα διαρκεί περισσότερο της διάρκειας δράσης της ουσίας
 - 2h IM χορήγηση
 - 4-6h PO χορήγηση
 - Άλλοι NMDA ανταγωνιστές δεν εκδηλώνουν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα



Ketamine for DEP: Χρήση ως Αναισθητικό σε ECT

- Σε σύγκριση με την methohexital
 - Αύξηση ictal time
 - Άρα μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα
 - Ενίσχυση του εύρους των βραδέων κυμάτων στο μέσο της κρίσης (mid-ictal slow wave amplitude)
 - Μικρότερη γνωσιακή δυσλειτουργία
 - Βράχυνση χρόνου επαναπροσανατολισμού μετά την συνεδρία



Από τα δισκία στις IV εγχύσεις



Published in final edited form as:

Arch Gen Psychiatry. 2006 October ; 63(10): 1121–1129. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1121.

Antidepressant Efficacy of the Antimuscarinic Drug Scopolamine:

A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial

Maura L. Furey, PhD and Wayne C. Drevets, MD

Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, Md

Abstract

Context—The need for improved therapeutic agents that more quickly and effectively treat depression is critical. In a pilot study we evaluated the role of the cholinergic system in cognitive symptoms of depression and unexpectedly observed rapid reductions in depression severity following the administration of the antimuscarinic drug scopolamine hydrobromide (4 µg/kg intravenously) compared with placebo ($P=.002$). Subsequently a clinical trial was designed to assess more specifically the antidepressant efficacy of scopolamine.

Objective—To evaluate scopolamine as a potential antidepressant agent.

Design—Two studies were conducted: a double-blind, placebo-controlled, dose-finding study followed by a double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial.

Setting—The National Institute of Mental Health.

Patients—Currently depressed outpatients aged 18 to 50 years meeting *DSM-IV* criteria for recurrent major depressive disorder or bipolar disorder. Of 39 eligible patients, 19 were randomized and 18 completed the trial.

Interventions—Multiple sessions including intravenous infusions of placebo or scopolamine hydrobromide (4 µg/kg). Individuals were randomized to a placebo/ scopolamine or scopolamine/ placebo sequence (series of 3 placebo sessions and series of 3 scopolamine sessions). Sessions occurred 3 to 5 days apart.

Main Outcome Measures—Psychiatric evaluations using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale and the Hamilton Anxiety Rating Scale were performed to assess antidepressant and antianxiety responses to scopolamine.

Results—The placebo/scopolamine group showed no significant change during placebo infusion vs baseline; reductions in depression and anxiety rating scale scores ($P<.001$ for both) were observed after the administration of scopolamine compared with placebo. The scopolamine/

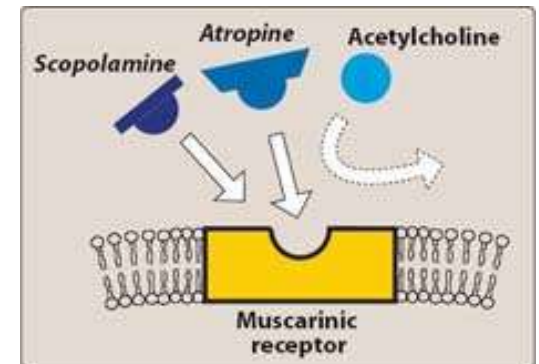
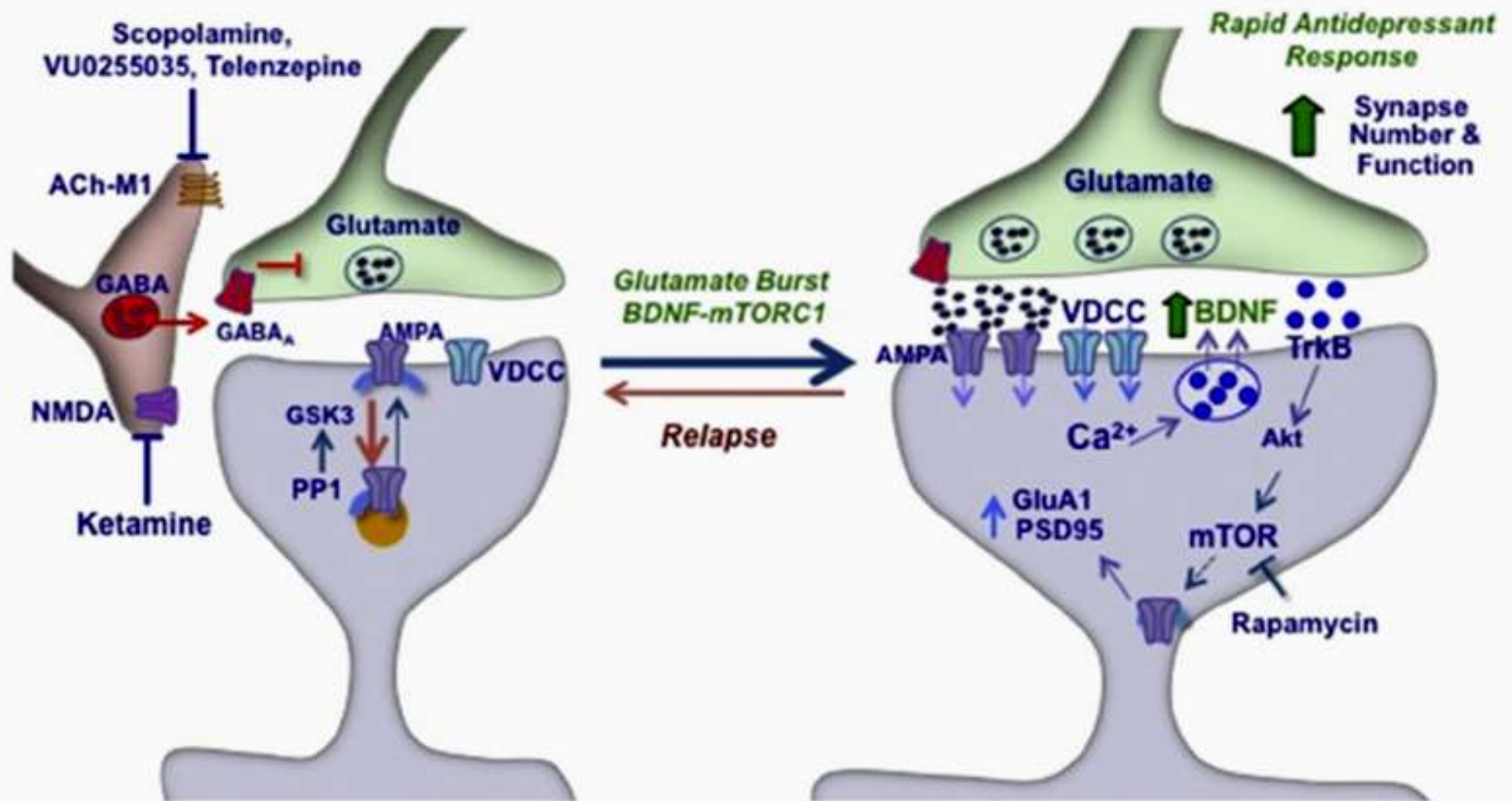
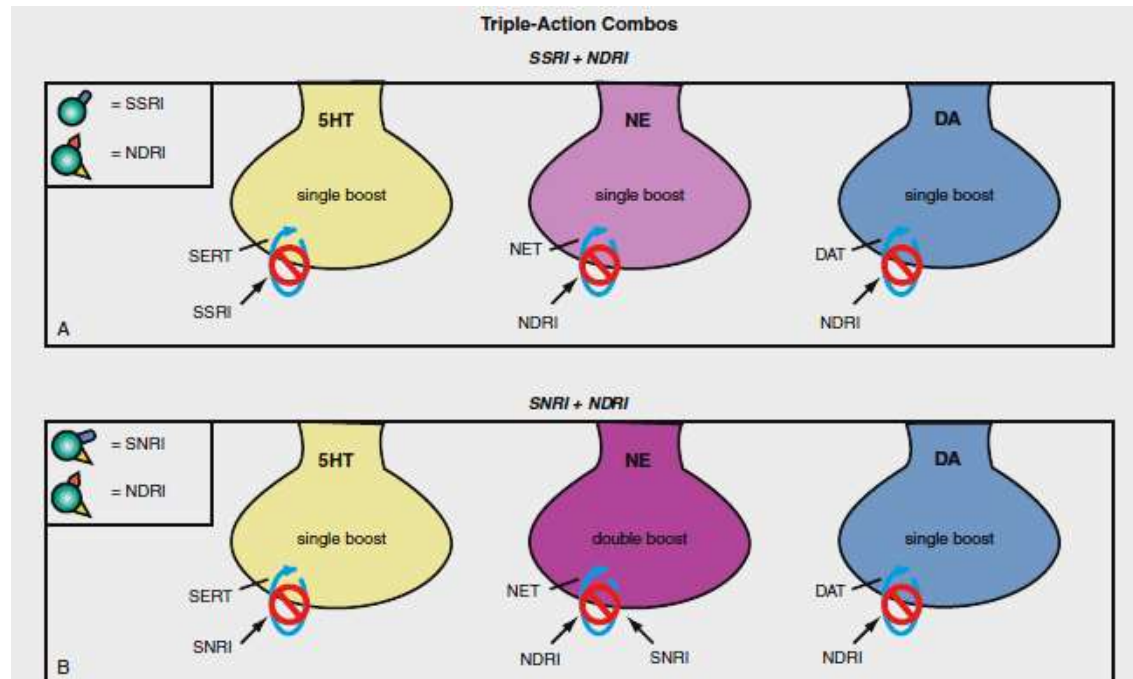


Fig. 7. Mechanism for scopolamine to cause a burst of glutamate, activation of mTORC1 signaling, and increased synapse formation. Scopolamine blockade of Ach-M1 receptors located on GABAergic interneurons results in disinhibition and a burst of glutamate transmission, activation of AMPA receptors, and depolarization of postsynaptic pyramidal neurons. This leads to the activation of voltage-dependent calcium channels (VDCC), which activates release of BDNF and the subsequent stimulation of TrkB receptors and the Akt-mTORC1 signaling pathway. This pathway controls the translation and synthesis of synaptic proteins, such as GluA1 and PSD95, that are required for the formation of new synapses that occur and are associated with the rapid antidepressant actions of scopolamine. Administration of rapamycin, a selective mTORC1 inhibitor, blocks the antidepressant actions of scopolamine.



Από την μονοθεραπεία στην συνδυαστική αγωγή

- ◆ Combination treatment
- ◆ Add on treatment (augmentation)
 - Li, Buspirone, T₃, Pindolol, atypical AP, Lmethyl folate
- ◆ Intelligent polypharmacy



Reviews and Overviews

Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials

J. Craig Nelson, M.D.

George I. Papakostas, M.D.



Objective: The authors sought to determine by meta-analysis the efficacy and tolerability of atypical antipsychotic augmentation in

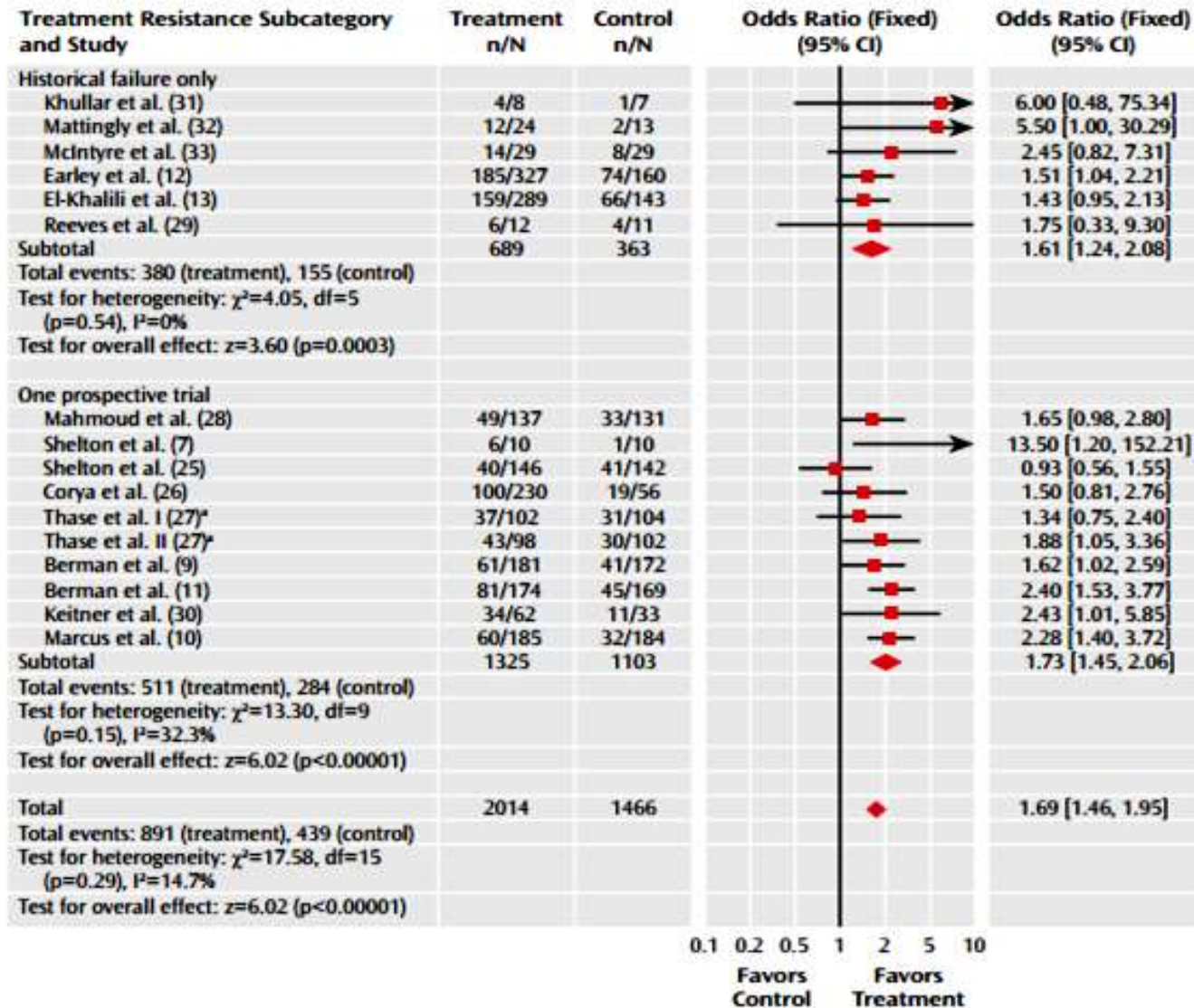
Major Depressive Disorder (MDD). Since 2009, the Cochrane Collaboration and online trial registries. Manufacturers of atypical antipsychotic agents without online registries were contacted. Trials selected were acute-phase, parallel-group, double-blind controlled trials with random assignment to adjunctive atypical antipsychotic or placebo. Patients had nonpsychotic unipolar major depressive

trial, depression scale used, response and remission rates, and discontinuation rates for adverse events.

3,480 patients. Atypical antipsychotic augmentation was significantly more effective than placebo (response: odds ratio=1.69, 95% CI=1.46–1.95, $z=7.00$, $N=16$, $p<0.00001$; remission: odds ratio=2.00, 95% CI=1.69–2.37, $z=8.03$, $N=16$, $p<0.00001$). Mean odds ratios did not differ among the atypical agents and were not affected by trial duration or method of establishing treatment resistance. Discontinuation rates for adverse events were higher for atypical

Sixteen trials
with 3,480 patients
Non psychotic DEP

FIGURE 7. Odds Ratios of Response Rates on Drug and Placebo in Atypical Antipsychotic Augmentation Trials, Grouped by Method of Establishing Treatment Resistance



^a This report included two separate trials of identical design.

Augmentation Treatments with Second-generation Antipsychotics to Antidepressants in Treatment-resistant Depression

Masaki Kato · Chia-Ming Chang

14 RCTs
Treatment resistant pts



Published online: 25 May 2013
© Springer International Publishing Switzerland 2013

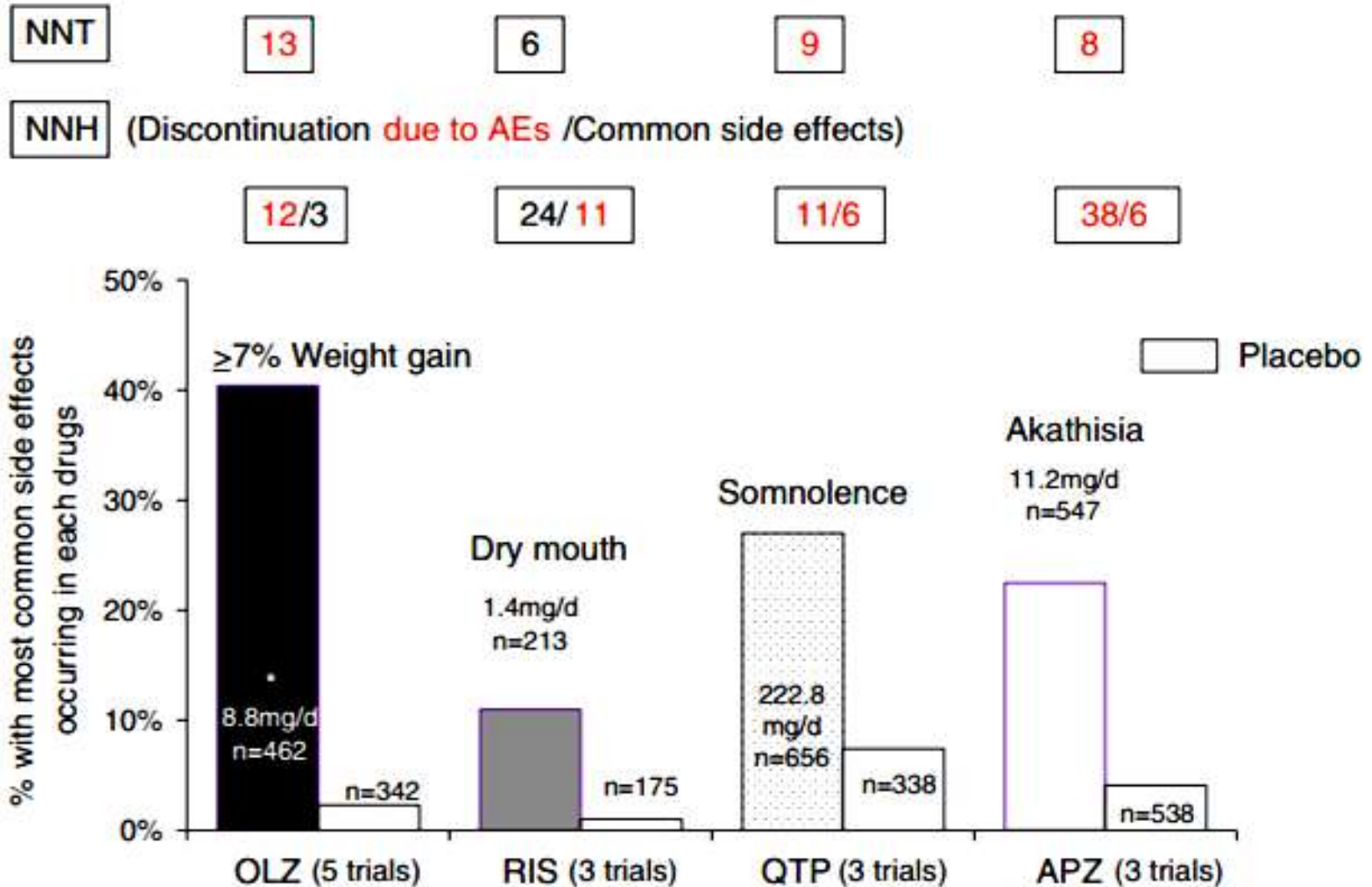
Abstract Various classes of antidepressants have been used in the treatment of major depressive disorder (MDD); however, the efficacy of these treatments remains uncertain. A number of well-controlled clinical trials, meta-analyses and practical clinical studies have found that approximately 30 % of MDD patients remit following antidepressant treatment, leaving approximately 70 % of patients with significant residual symptoms. In these latter patients with what is considered treatment-resistant MDD, typical anti-

treatment-resistant MDD patients in acute phase studies published to date.

1 Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a debilitating disease with a lifetime prevalence of 16 % [1] that imposes significant burdens not only on the patients themselves but

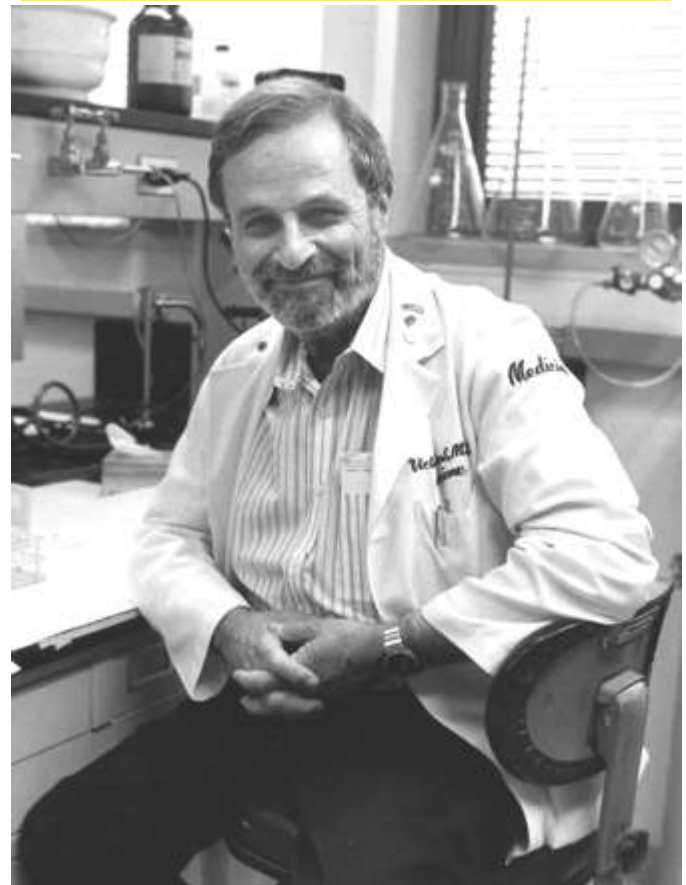
The number needed to treat (remission rate) and number needed to harm (rates of discontinuation due to adverse events and most common side effects) of each drug (%)



Folate & Depression

- Πρώτη περιγραφή της σχέσης φυλλικού με κατάθλιψη από τον Victor Herbert (1962)
 - Ο ίδιος έλαβε δίαιτα χωρίς φυλλικό για 4,5 μήνες και περιέγραψε εμφάνιση αϋπνίας, ευερεθιστότητας και διαταραχών μνήμης
 - Τα συμπτώματα εμφανίσθηκαν προοδευτικά
 - Υποχώρησαν με λήψη φυλλικού εντός 2 ημερών

Victor Herbert 1927-2002



Folate & Depression

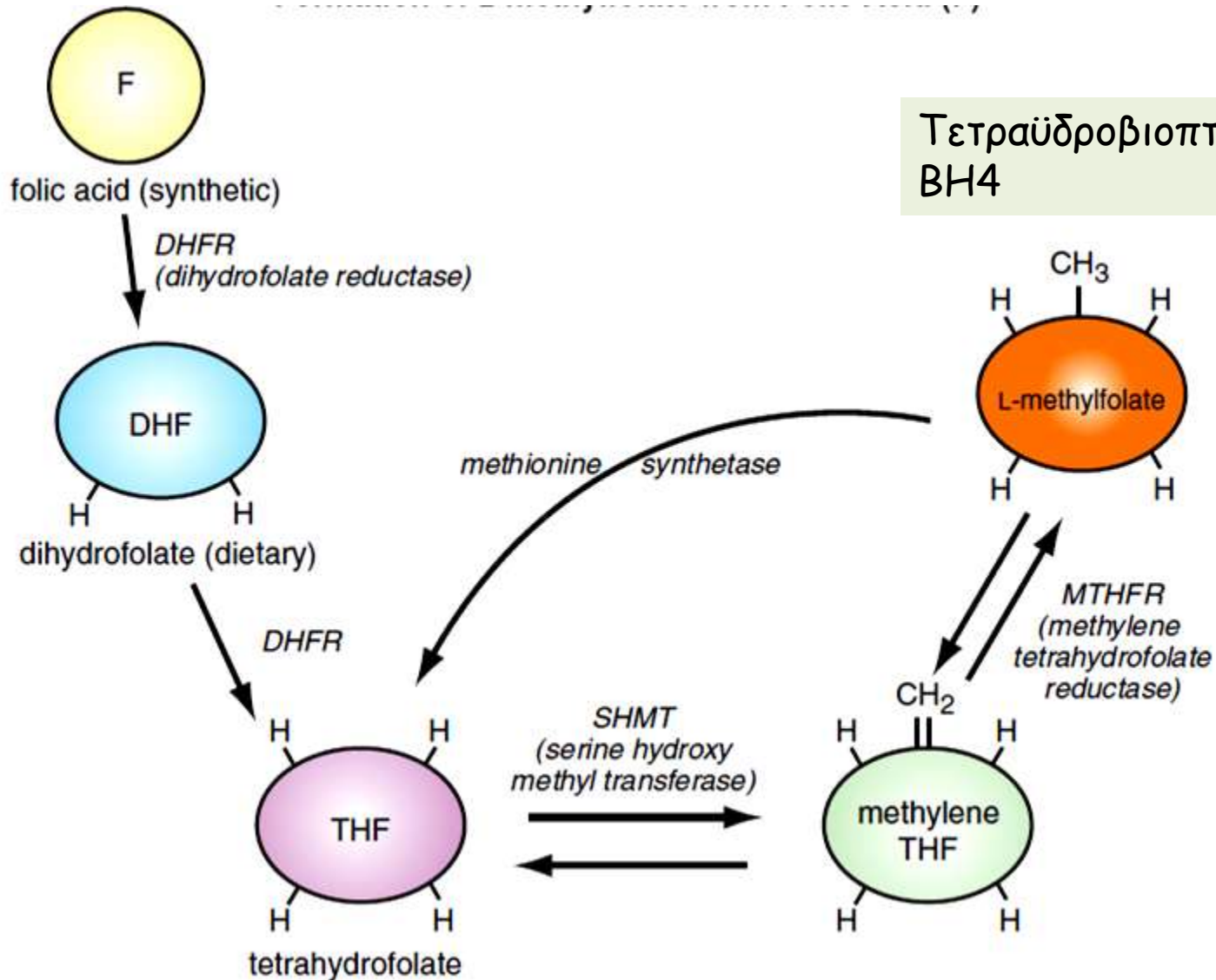
- Tolmunen T¹
 - 2682 μεσήλικες άνδρες, Φιλλανδία
 - Στο γενικό πληθυσμό
 - Οι έχοντες τις χαμηλότερες διαιτητικές προσλήψεις φυλλικού είχαν 67% μεγαλύτερο κίνδυνο για καταθλιπτικά συμπτώματα (με χρήση της Human Population Laboratory Depression Scale) (vs εκείνων με υψηλές προσλήψεις)

1. Tolmunen T et al. J Nutr 2003; 133: 3233-3236

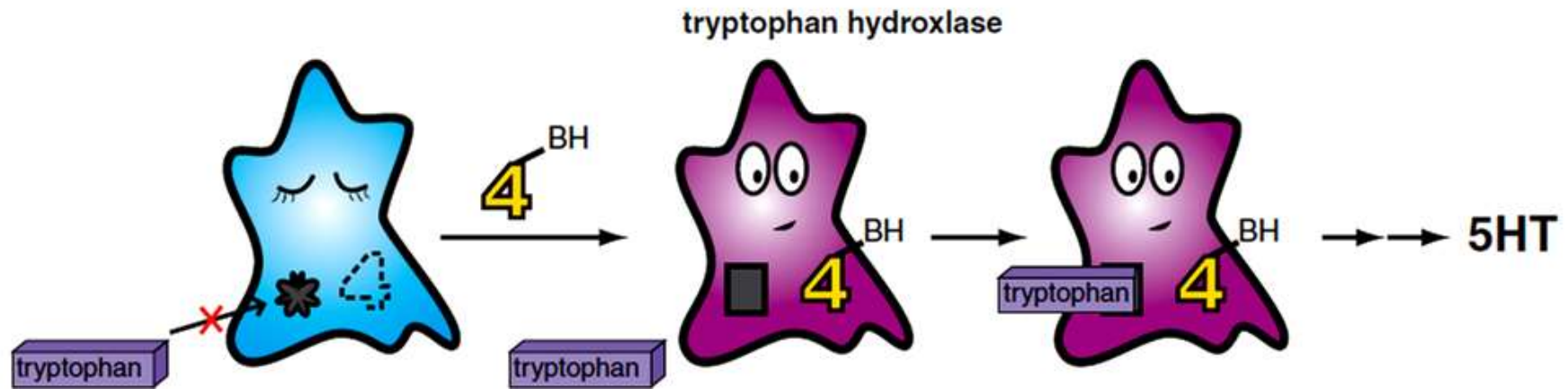
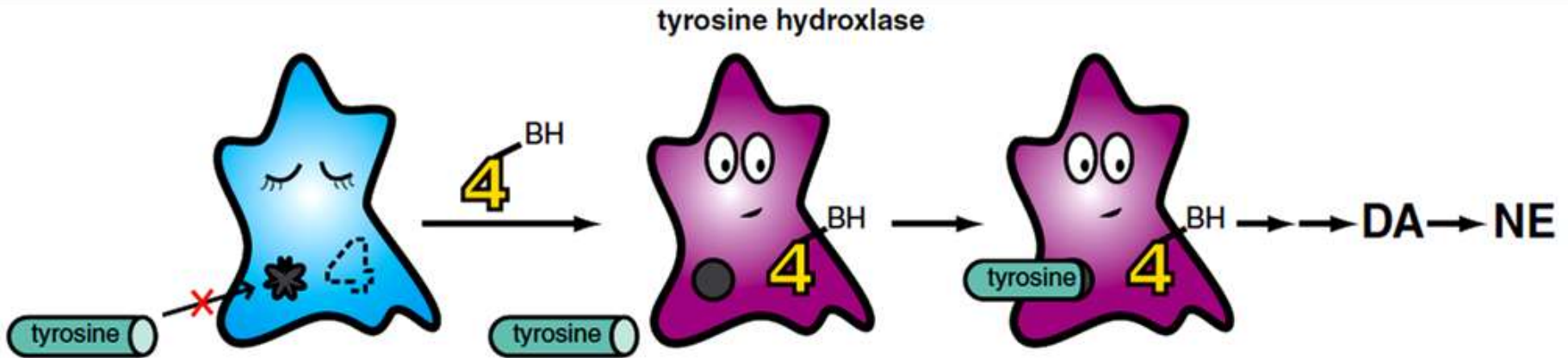
Folate & Depression

- Morris MS
 - 3000 αμερικανοί 15-39 ετών
 - Οι δια βίου εκπληρούντες τα κριτήρια για μείζονα κατάθλιψη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φυλλικού στον ορό και τα ερυθρά αιμοσφαίρια (έναντι εκείνων που δεν εμφάνισαν ποτέ κατάθλιψη στην ζωή τους)

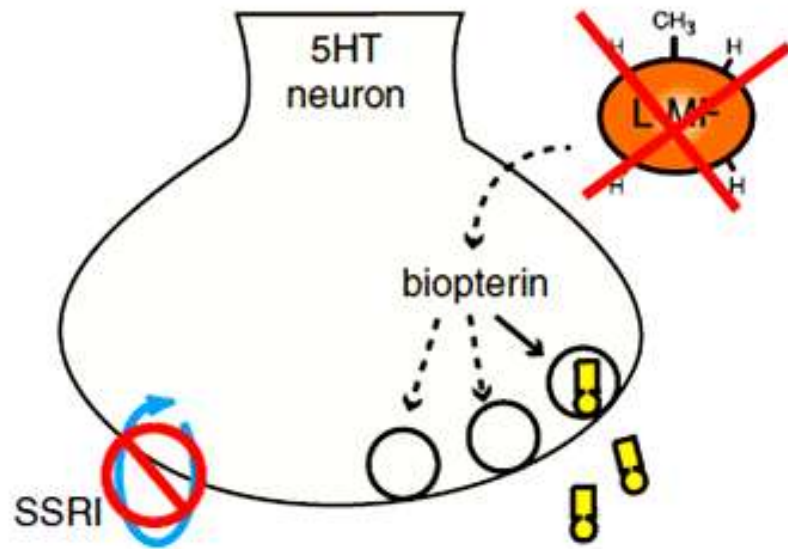
Formation of L methylfolate from folic acid



Η BH4 είναι cofactor στην μονοαμινική βιοσύνθεση

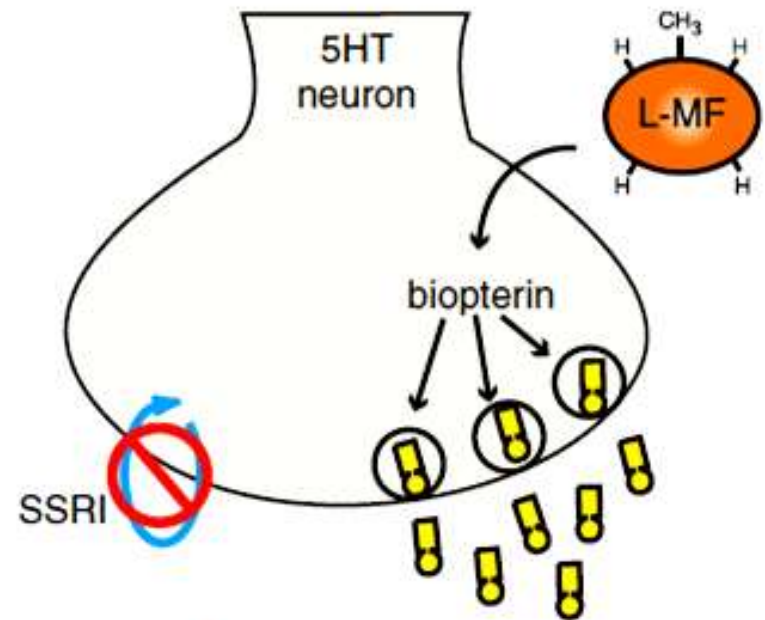


Folate deficiency and monoamines



SSRI ineffective

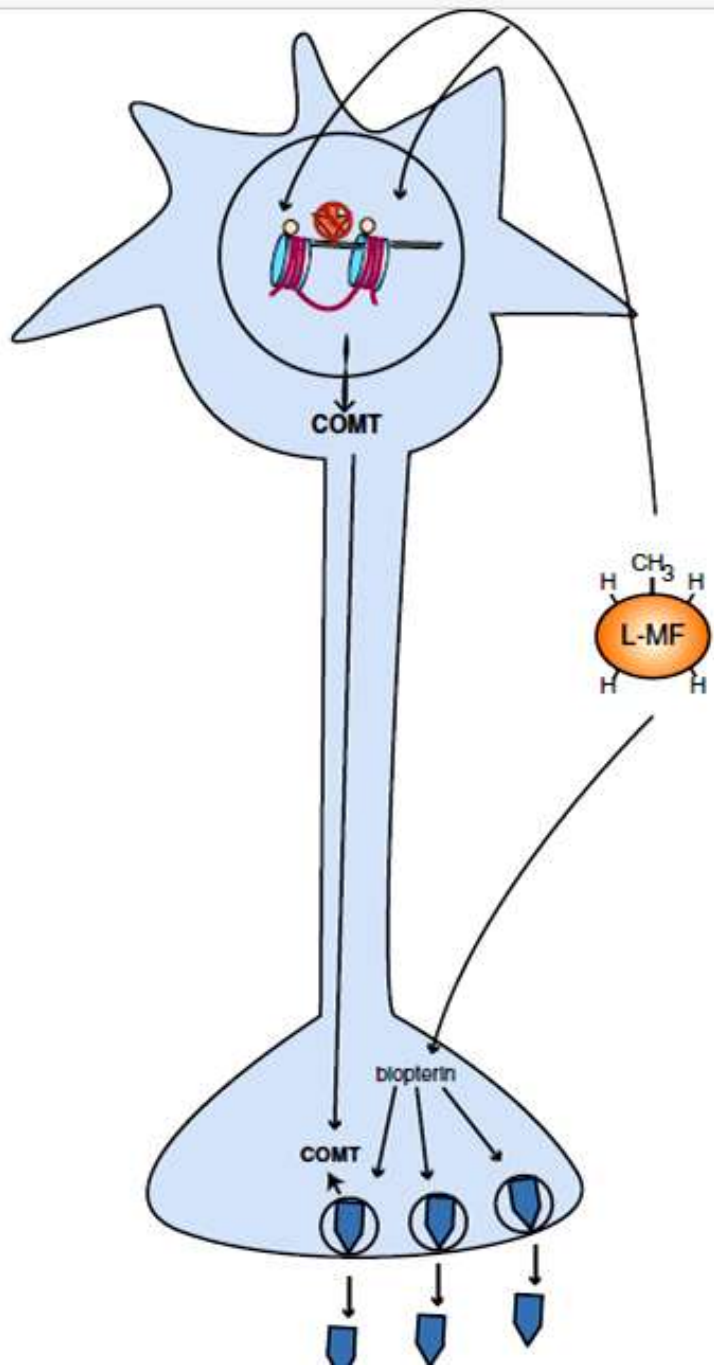
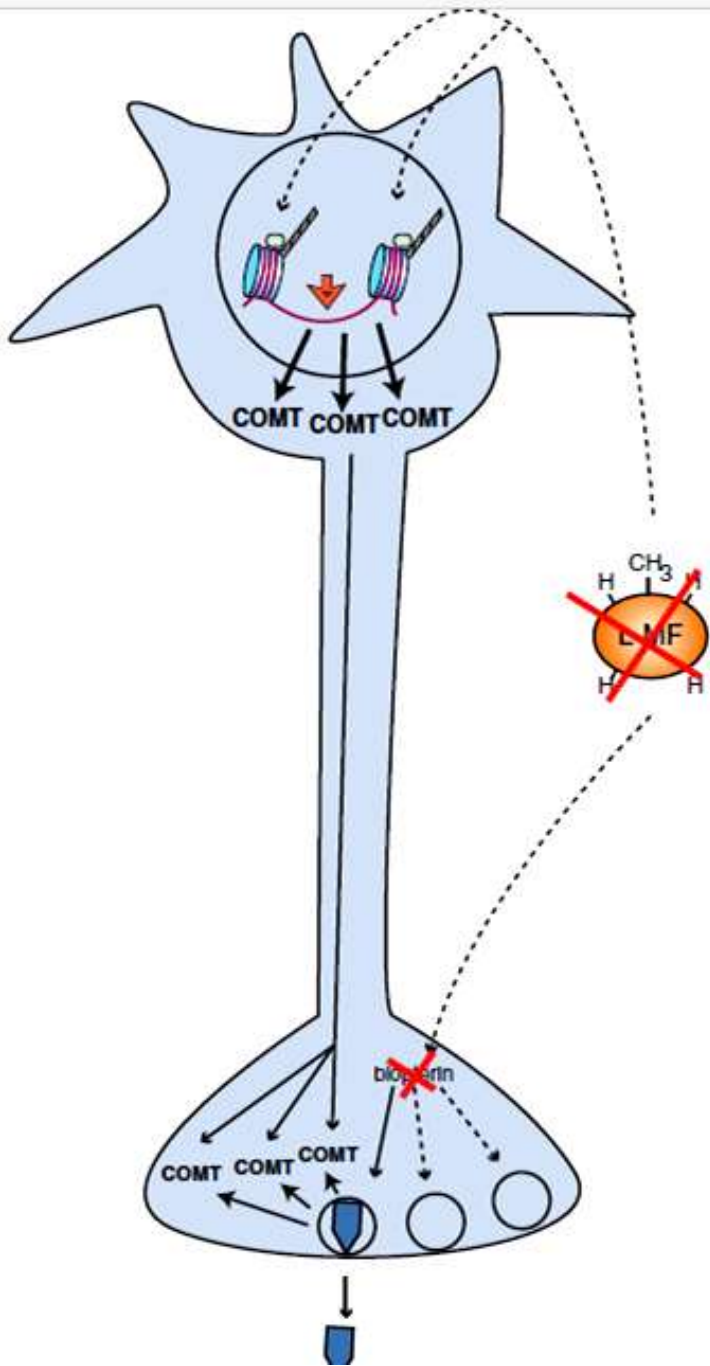
A



now SSRI is effective

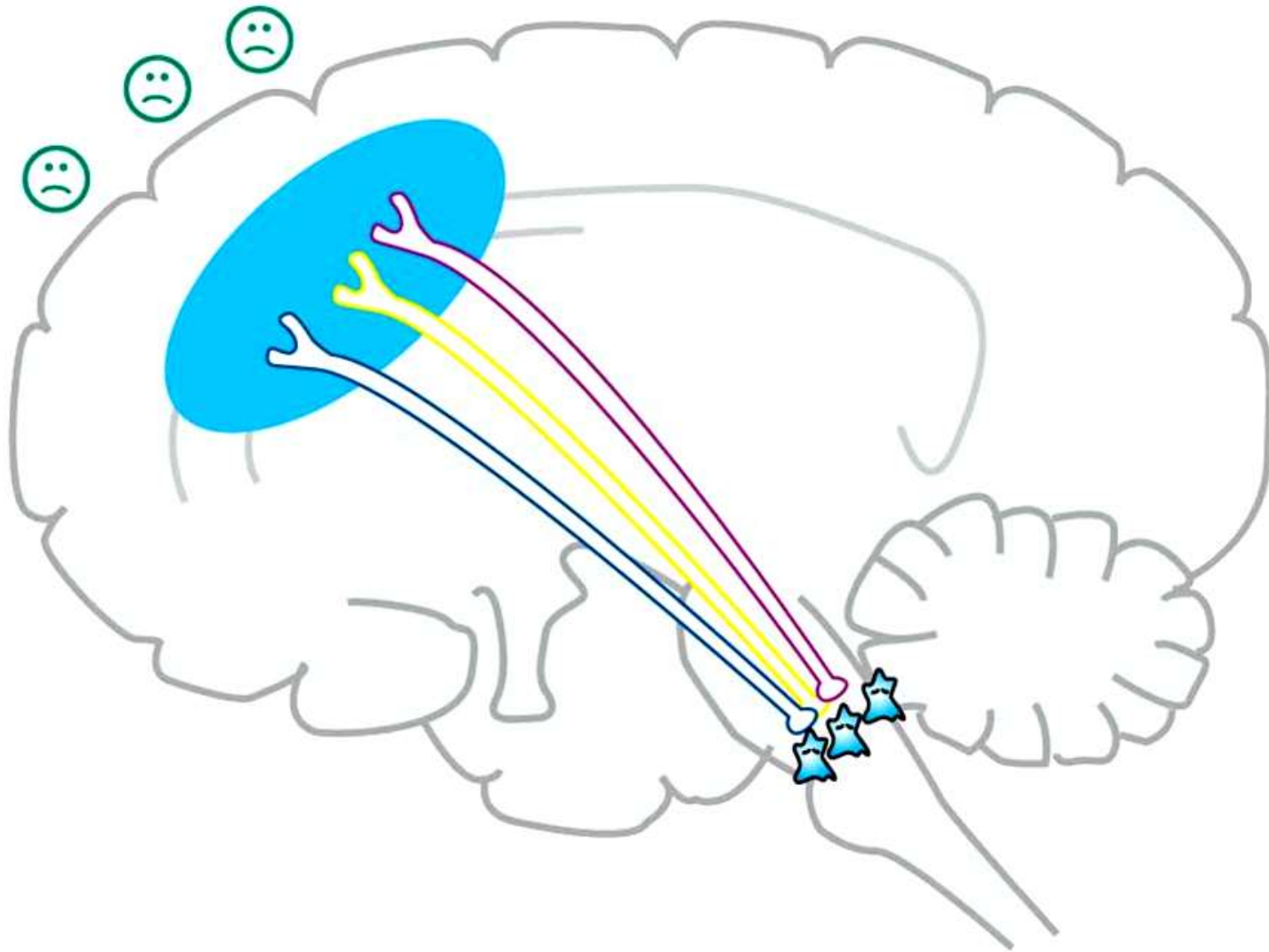
B

methylation of the promoter for the
gene of the enzyme COMT



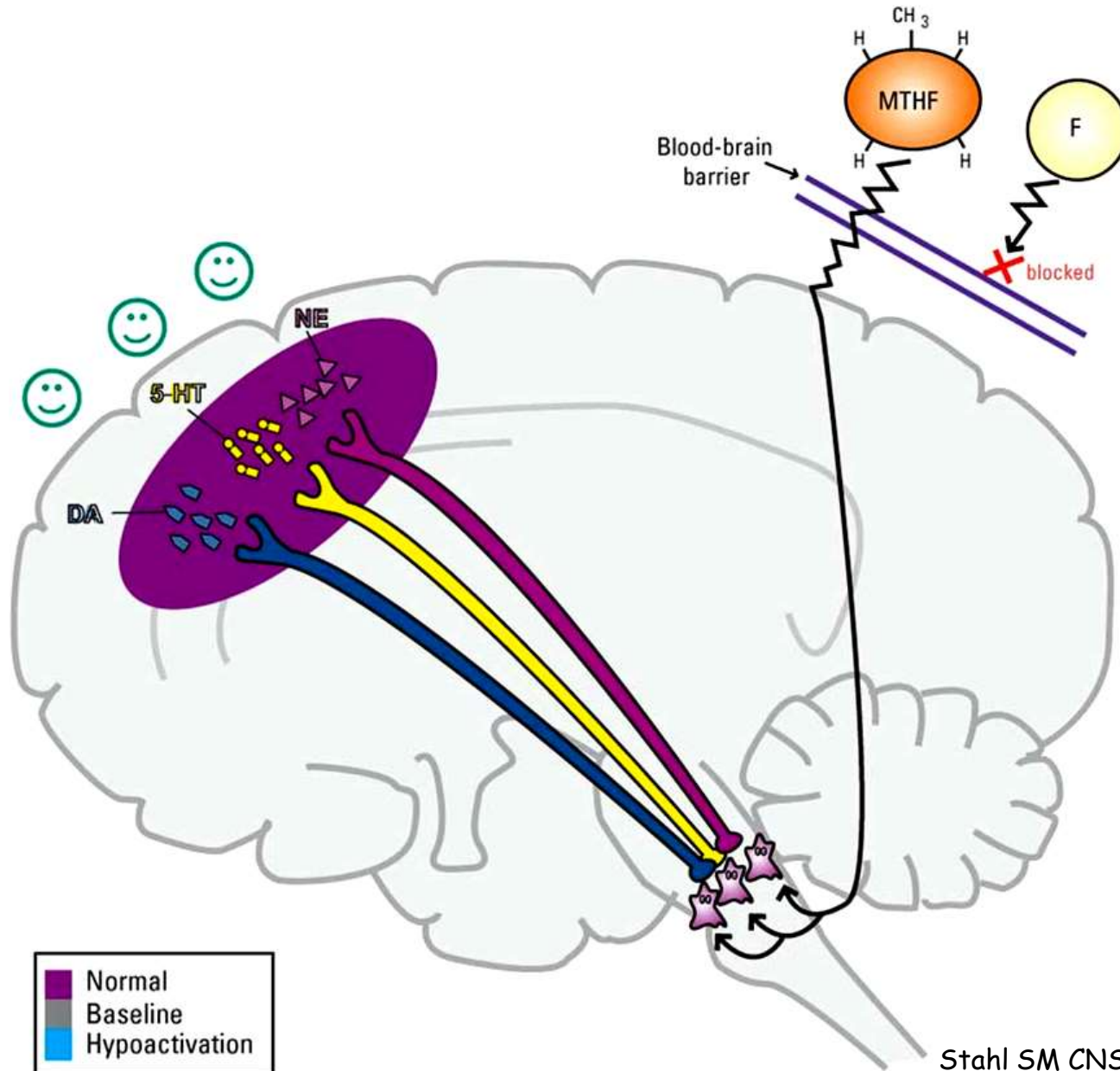
A.

Trimonoamine Neurotransmitter Deficiency Possibly Linked to Folate Deficiency

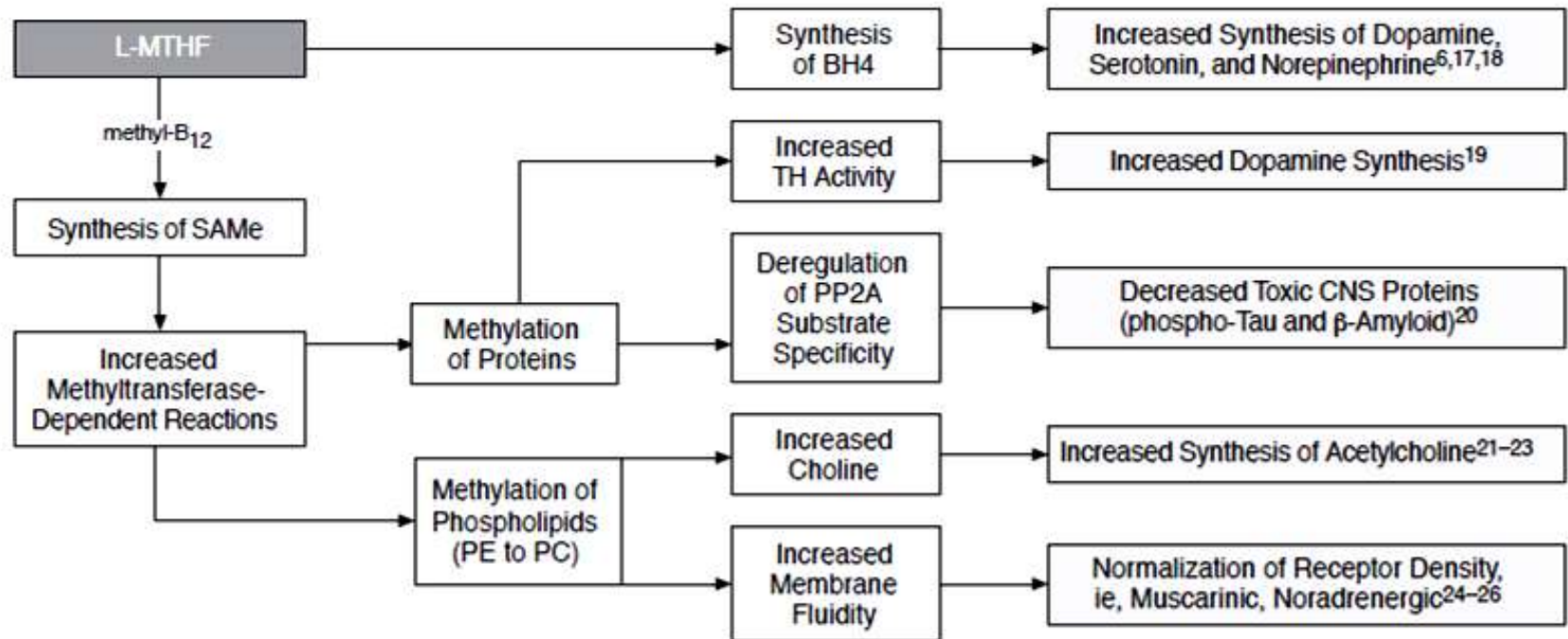


B.

Reversal of Trimonoamine Synthesis Deficiency Possible Boost to Actions of Antidepressants



Προταθέντες μηχανισμοί δράσης για MTHF, Methylation & Neuronal Function



³Copyright 2007 Teodoro Bottiglieri, Ph.D. Used with permission.

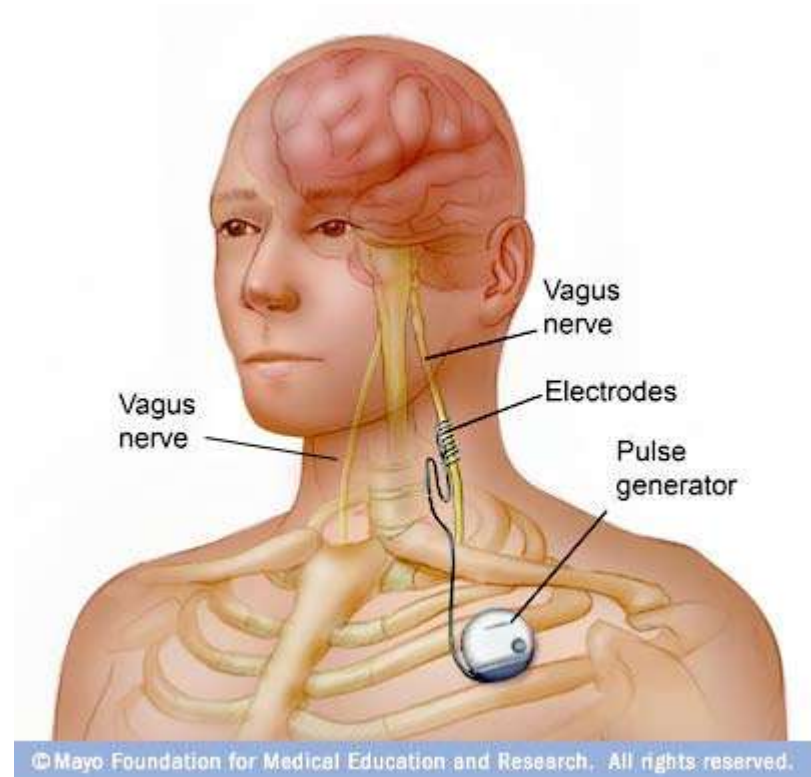
Abbreviations: BH₄ = tetrahydrobiopterin, CNS = central nervous system, MTHF = methyltetrahydrofolate, PC = phosphatidylcholine, PE = phosphatidylethanolamine, PP2A = protein phosphatase 2A, SAMe = S-adenosyl-L-methionine, TH = tyrosine hydroxylase.

Χορήγηση Folate : Ανησυχίες

- Συγκάλυψη ένδειας B12
 - Η αναιμία διορθώνεται, όχι όμως και η βλάβη του ΠΝΣ/ΚΝΣ
- CA risk
 - Μάλλον υπερεκτιμημένος κίνδυνος
 - Αποφυγή χορήγησης επί οικογενειακού αναμνηστικού colorectal CA
- $\Delta\Sigma > 800\mu\text{g}/\text{day}$
 - Προκαλούν αύξηση στα επίπεδα του αμεταβόλιστου φυλλικού
 - Άρα ελάττωση brain levels L methylfolate (και MA)

Από την φαρμακοθεραπεία στην νευροτροποποίηση

- ◆ ECT
- ◆ Vagal stimulation



Nerve implant for depression

A pacemaker-like device now is approved for treatment of epilepsy and for depression that hasn't responded to other therapies. A Medicare committee, however, issued a preliminary decision in February indicating it would not cover the device for patients with severe depression. A final decision is expected in early May.

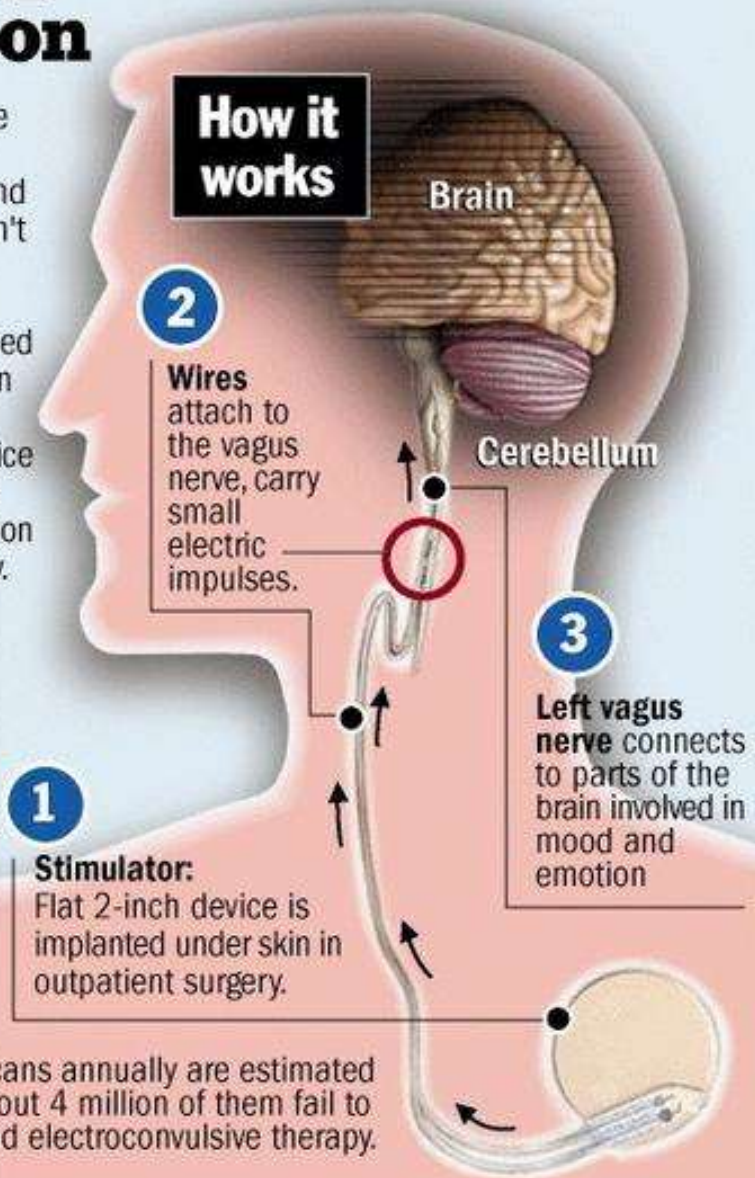
Vagus nerve stimulator

About 2,200 patients with depression have been implanted with the device, according to manufacturer Cyberonics Inc.

Depression:

About 20 million Americans annually are estimated to suffer from it, and about 4 million of them fail to find relief from drugs and electroconvulsive therapy.

SOURCE: Cyberonics



Από τις εγκεφαλικές πτυχές στις ρυτίδες του προσώπου

- ◆ Botox for depression
 - Facial feedback hypothesis (Darwin)





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires

Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: A randomized, double-blind, placebo controlled trial

Eric Finzi^{a,*}, Norman E. Rosenthal^{b,c}

^a *Chevy Chase Cosmetic Center, Chevy Chase, MD 20815, USA*

^b *Capital Clinical Research Associates, Rockville, MD 20852, USA*

^c *Georgetown Medical School, Washington, DC 20057, USA*



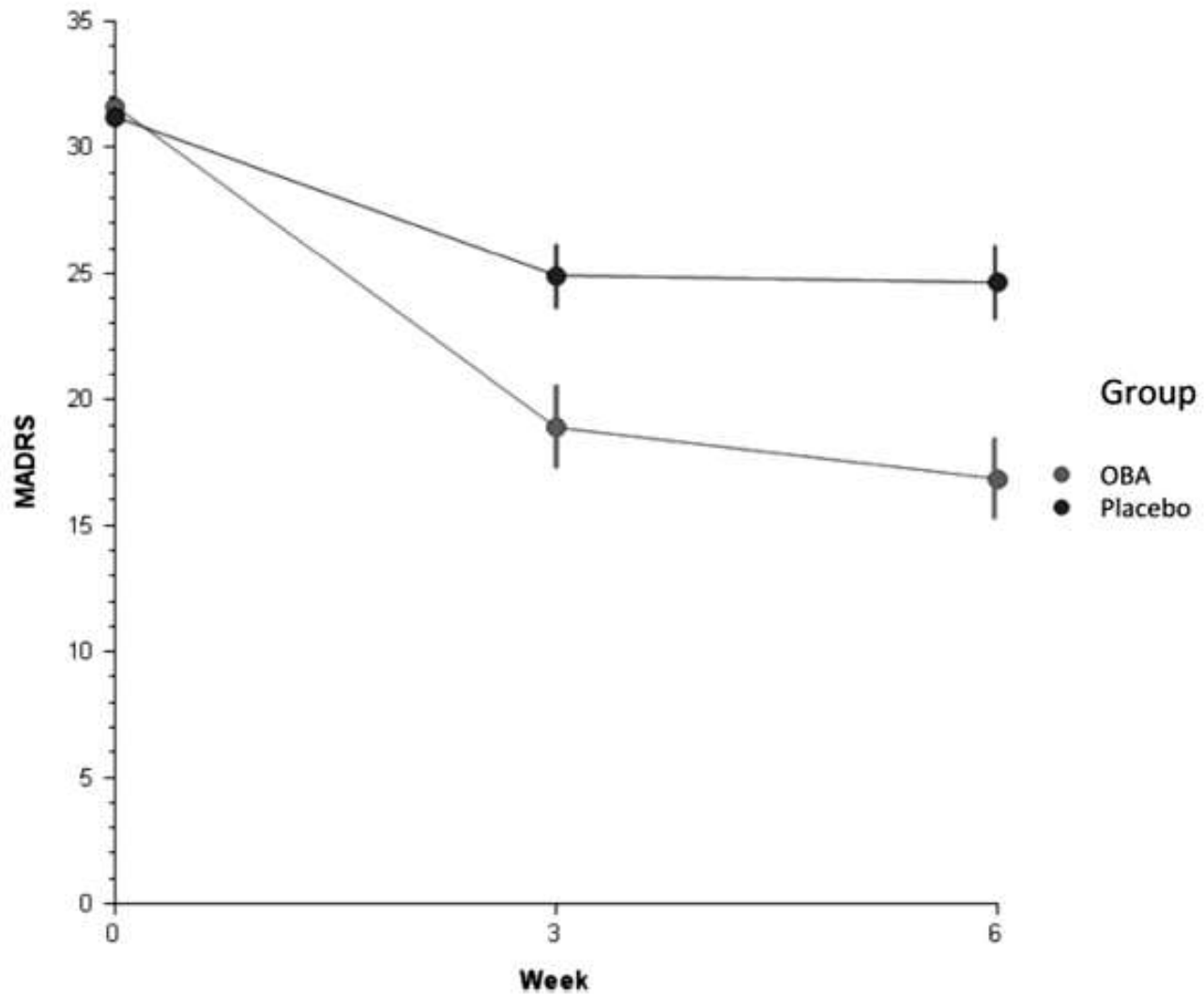
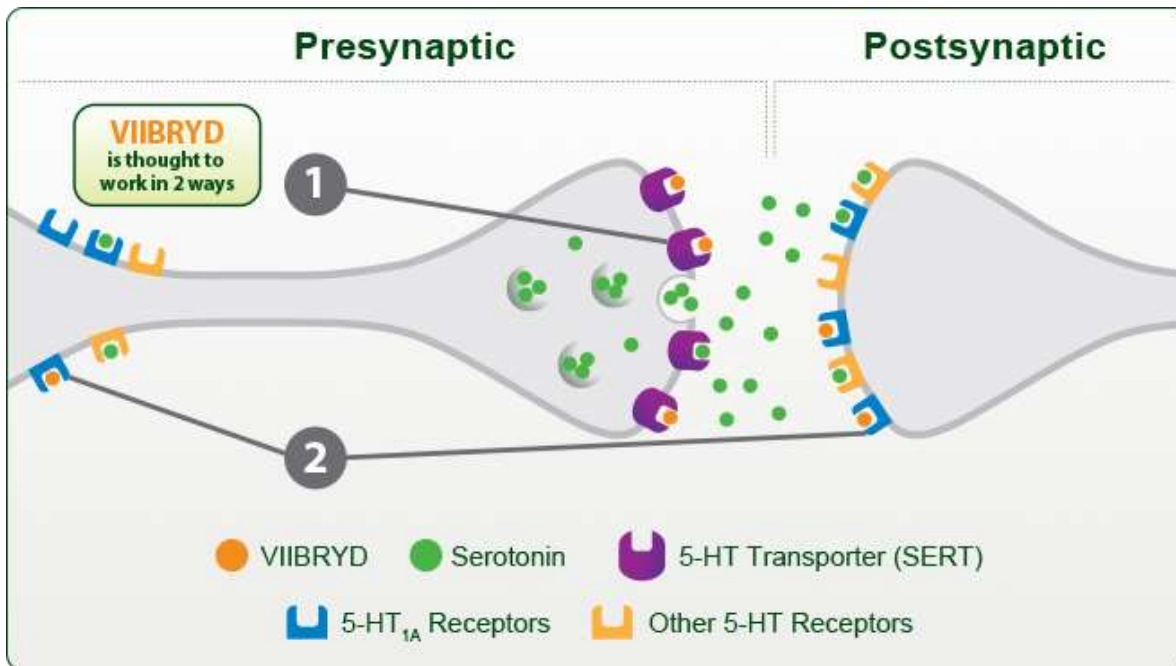


Fig. 1. MADRS scores over time (mean \pm standard error of the mean), in the OBA(33) and placebo(41) groups at 3 and 6 weeks versus baseline.

Vilazodone

- ◆ FDA approval : 2011
- ◆ SRI + partial agonism (presynaptic) 5 HT_{1A} Re
- ◆ (moderate) NDRI
- ◆ (moderate) 5 HT₄



Levomilnacipran

- ◆ FDA approval : 2013
- ◆ ΕΔ : ινομυαλγία, περιφερική νευροπάθεια (ΗΠΑ)
κατάθλιψη (Ευρώπη)
- ◆ NRI>SRI
- ◆ Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών και κοινωνικής λειτουργικότητας



Vortioxetine

- ◆ SRI
- ◆ 5 HT_{1A} agonist
- ◆ 5 HT_{1B} partial agonist
- ◆ 5 HT₃, 5 HT_{1D} & 5 HT₇ antagonist



