

NEVROBIOLOGIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Anita Trpin Katarić*

UVOD

Depresija je zapletena motnja z značilnimi spremembami duševnih in mnogih telesnih funkcij, ki globoko posega tudi v svet bolnikovih socialnih odnosov. Pri depresiji najdemo množico bioloških, psiholoških in socialnih teorij za njen nastanek, vendar vse teorije še do danes niso v celoti pojasnile zapletenega dogajanja. Vse manj verjetno je, da je osnova zanje enotna, postaja pa jasno, da gre za multifaktorsko pogojeno bolezensko stanje, za katerega vzroki niso vedno enaki. Vse to se kaže v različnih pojavnih oblikah depresivnih motenj, v različni stopnji dednosti in različnih načinih odzivanja na zdravljenje.

GENETSKI FAKTORJI

Genetski podatki, pridobljeni iz študij družin, dvojčkov in posvojencev, dokazujejo, da igrajo genetski faktorji v etiologiji razpoloženskih motenj pomembno vlogo. Vzorec dedovanja je zelo kompleksen, poleg tega je nemogoče izključiti psihosocialne in druge negenetske faktorje, ki imajo vsaj pri nekaterih ljudeh pomembno vlogo v razvoju motenj razpoloženja. Genetske komponente igrajo pomembnejšo vlogo pri bipolarni motnji kot pri veliki depresivni motnji. Obstajajo epidemiološki podatki za vpliv genetskih faktorjev pri bipolarni motnji, kjer je dednost ocenjena kar na 80% (1).

Dedovanje pri motnjah razpoloženja ne sledi klasičnemu mendeljevemu vzorcu, kjer se genotip direktno prevede v fenotip, torej ne prispeva k povečanemu družinskemu tveganju za motnje razpoloženja le en genski lokus. Bolj verjeten je model kompleksnega multifaktorskega dedovanja, kjer se medsebojno prepleta vpliv več genov z zmernim učinkom. Poleg tega k nastanku motnje prispevajo še faktorji okolja, kar poveča družinsko dovzetnost za razpoloženske motnje. Verjetnost, da bo nekdo z določenim genotipom tudi razvil to lastnost (trait), se imenuje penetranca gena. Afektivne motnje imajo »znižano penetranco« (manj kot 100%). Penetranca genov za motnje razpoloženja je najnižja v otroštvu in se povečuje s starostjo. Družine z motnjami razpoloženja vključujejo posameznike, ki imajo gene za motnje razpoloženja, vendar motnje ne razvijejo. To so nepenetrantni nosilci genov. Nasproti tem pa obstajajo osebe z afektivno motnjo, ki sicer niso nosilci genov. Posameznike, pri katerih afektivno motnjo sprožijo izključno faktorji okolja, imenujemo fenokopije. Za motnje razpoloženja je značilna tudi variabilna ekspresivnost genov, kjer se isti gen ali skupina genov izraža z različnimi oblikami bolezni. Pri monozigotnih dvojčkih z identičnim genomom lahko eden zbolí za bipolarno motnjo, drugi z unipolarno depresijo. Anticipacija je genetski fenomen, ki ga tudi opažajo pri afektivnih motnjah. Značilno zanj je, da se v vsaki naslednji generaciji resnost bolezni povečuje, bolezen pa se pričena bolj zgodaj. Fenomen si razlagajo z dinamičnimi ali ekspanzijskimi mutacijami genov, ki vključujejo pomnoževanje trinukleotidnih ponovitev, zaradi česar geni postanejo nestabilni (3, 15).

S študijami v zadnjih letih so ugotovili, da k razvoju bipolarnih motenj verjetno prispevajo geni na kromosomih 4, 5, 11, 12, 18, 21 in X. Vpliv genov pri veliki depresivni motnji ni tako razjasnjen kot pri bipolarni motnji. Čeprav so v študijah ugotavljali znaten vpliv dednosti tudi pri veliki depresiji, pa k razvoju unipolarne velike depresije prispevajo v znatnejši meri negenetski faktorji, vplivi okolja, pomembni življenjski dogodki (1).

Družinske študije

Ugotavljali so, da se pri potomcih bolnikov z unipolarno depresijo pogosteje pojavlja unipolarna depresija, ne pa bipolarna motnja, pri potomcih z bipolarno motnjo pa je pogostejša tako depresivna kot bipolarna motnja. Genetske raziskave v družinah bolnikov z veliko depresivno motnjo kažejo 2-3 krat večje tveganje za obolenje za veliko depresivno motnjo in 1.5-2.5 krat večje tveganje za bipolarno motnjo kot v splošni populaciji. Potomci bolnikov z bipolarno motnjo pa zbolelevajo 8-18 krat pogosteje za bipolarno motnjo in 2-10 krat pogosteje za veliko depresivno motnjo. 50% bolnikov z bipolarno motnjo ima vsaj enega od staršev z motnjo razpoloženja, najpogosteje z unipolarno depresijo. Če imata oba starša bipolarno motnjo, obstaja 50%-75% verjetnost, da bo otrok zbolel za motnjo razpoloženja. Če pa ima bipolarno motnjo eden od staršev, je verjetnost za obolenje otroka okrog 25% (3,4).

Študije dvojčkov

Družinske študije jasno dokazujejo, da se motnje razpoloženja pojavljajo familiarno. Vendar na osnovi teh študij ne moremo razlikovati, ali k družinskemu pojavljanju prispevajo genetski faktorji ali faktorji okolja. Na družine lahko vplivajo različni faktorji okolja, ki povzročajo bolezen, npr. vedenjski faktorji, izpostavljenost raznim infekcijskim agensom, toksinom ali drugim možganskim vplivom. Študije dvojčkov zagotavljajo pristop, s katerim lahko ločimo genetske faktorje od faktorjev okolja. Najbolj pogosta strategija je študija monozigotnih in dizigotnih dvojčkov, pri katerih ima eden od para

* Anita Trpin Katarić, dr.med., Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

afektivno motnjo. Razmerje dvojčkov, kjer sta prizadeta oba v paru, se imenuje konkordantnost ali skladnost. Javljanje motenj razpoloženja je pogostejše pri monozigotnih kot pri dizigotnih dvojčkih, vendar konkordantnost pri monozigotih ni 100%, kar kaže tudi na vpliv faktorjev okolja. Študije dvojčkov kažejo, da je verjetnost za pojav motenj razpoloženja pri monozigotih 67%, pri dizigotih 20%. Skladnost pojavljanja bipolarnе motnje pri monozigotih je 79%, pri dizigotih 19%. Verjetnost pojavljanja unipolarnе depresije pa je pri monozigotih 54%, pri dizigotih 24% (3,4).

Študije posvojencev

Študije posvojencev predstavljajo alternativni pristop za razlikovanje vpliva genetskih faktorjev in faktorjev okolja na družinsko pojavljanje različnih bolezni in motenj. Študije posvojencev z motnjo razpoloženja so pokazale, da so pri njihovih starših prisotne motnje razpoloženja enako pogosto kot v splošni populaciji, pri bioloških starših pa so ugotovljali pogostejše pojavljanje razpoloženskih motenj. Mendlewicz in Ranier sta ugotavljala trikrat pogostejše pojavljanje bipolarnе motnje pri bioloških starših posvojencev z bipolarno motnjo in dvakrat pogostejše pojavljanje depresivnih motenj. Wender in sod. pa so ugotavljali trikrat pogostejše pojavljanje unipolarnе depresije pri bioloških starših posvojencev z unipolarno depresijo. Biološki starši posvojencev z afektivno motnjo so šestkrat pogosteje storili samomor kot njihovi krušni starši (3,4).

MONOAMINSKA HIPOTEZA

S prvo hipotezo o biološki etiologiji depresije (Schildkraut, 1965) so predpostavljali, da se simptomi depresije pojavijo zaradi funkcionalnega pomanjkanja monoaminskih neurotransmiterjev v CZS: noradrenalina, serotonina in dopamina, manj pa je posledica funkcionalnih presežkov teh monoaminov v določenih sinapsah in možganih. Do teh ugotovitev so prišli posredno. Zdravila, ki so znižala koncentracijo monoaminov v možganih, so sprožila depresijo. Takrat znani klasični antidepressivi: triciklični antidepressivi in MAO inhibitorji, so na različne načine zviševali koncentracijo monoaminov in lajšali simptome depresije. Triciklični antidepressivi zavirajo ponovni privzem noradrenalina in serotonina z blokado črpalke za njun ponovni privzem na presinaptični membrani in tako zvišujejo koncentracijo noradrenalina in serotonina v CZS. MAO inhibitorji pa zavirajo razgradnjo monoaminov z inhibicijo encima MAO in na ta način povečajo razpoložljivost monoaminov v sinapsah.

Monoaminsko hipotezo so skušali potrditi z merjenjem neurotransmiterjev in njihovih metabolitov v cerebrospinalnem likvorju, kar in urinu ter v avtopsijskih vzorcih možganskega tkiva.

Prva biokemična hipoteza depresije je bila noradrenalinska hipoteza. Prve raziskave so bile usmerjene v zasledovanje 24-urnega izločanja presnovka noradrenalina (MHPG) v urinu. Približno 20% v urinu izločenega MHPG izvira iz možganov. V pretežnem delu raziskav so pridobili rezultate o manjšem izločanju MHPG pri bipolarni depresiji v depresivni fazi in o večjem izločanju MHPG v manični fazi. Pri unipolarni depresiji pa v povprečju ni bilo razlik v primerjavi s kontrolno skupino, odstopanja so bila tako v smeri nizke kot visoke koncentracije MHPG v urinu (7).

V nedavni raziskavi bolnikov z rezistentno depresijo so ugotavljali bistveno znižano koncentracijo metabolitov noradrenalina in dopamina v notranji jugularni veni. Poleg tega so prikazali zmanjšan metabolizem v možganih, pri čemer možgani teh pacientov ne uporabljajo glukoze kot vir energije. Po zdravljenju s tricikličnim antidepressivom desipraminom, ki blokira črpalke za ponovni privzem noradrenalina, se stanje normalizira (12).

Po noradrenalinski hipotezi so objavili serotoninsko hipotezo depresije. Vir za sintezo serotonina je esencialna aminokislina triptofan. Pomanjkanje triptofana v hrani povzroči znižanje koncentracije serotonina v CZS in ponovitev depresije pri tistih pacientih z depresijo, ki so predhodno že odreagirali na zdravljenje s SSRI, medtem ko pri zdravih ljudeh pomanjkanje triptofana v hrani ne sproži depresije (1).

Z drugimi študijami so ugotavljali nizke vrednosti serotoninskega metabolita (5HIAA) v cerebrospinalni tekočini, vendar le v podskupini depresivnih bolnikov, ki zajema (po raznih avtorjih) od 35-50% preiskanih bolnikov. Ugotavljali so, da so nizke vrednosti 5-HIAA v cerebrospinalnem likvorju povezane z motnjami kontrole impulzov, tveganje za samomor naj bi bilo pri teh bolnikih večje (1). Zmanjšano obračanje serotonina je lahko vzročno povezano z depresijo, lahko pa je samo kazalec večje dovzetnosti za depresijo.

Raziskujejo tudi vlogo dopamina v patofiziologiji depresije. Reserpin in inhibitorji MAO delujejo tudi na dopaminske nevrone, neselektivni inhibitorji ponovnega privzema monoaminov pa razmeroma šibko zavirajo tudi privzem dopamina. V cerebrospinalnem likvorju depresivnih bolnikov so našli znižano koncentracijo homovanilne kisline (HVA), ki je presnovek dopamina. HVA je zlasti znižana pri psihomotorični zavrtosti. HVA v cerebrospinalnem likvorju izvira pretežno iz n. kavdatusa in ne iz mezolimbicnega sistema, zato domnevajo, da znižana raven HVA odraža zmanjšano motorično aktivnost bolnikov (11).

Glavna pomanjkljivost monoaminske hipoteze je, da je predstavljala aplikacija farmakološkega mehanizma delovanja antidepressivnih zdravil podlago za razlago etiopatogeneze bolezni. Posebnosti farmakoterapije pa narekujejo previdnost pri uporabi farmakoloških mehanizmov za razlago etiopatogeneze bolezni. Primarni farmakološki učinek antidepressivnih zdravil nastopi namreč takoj v začetku zdravljenja, klinično izboljšanje pa se pokaže šele čez nekaj tednov. Uspešna terapija torej ni neposredni odsev zvečanega priliva monoaminov na receptorje, ampak s terapijo izzvanega prilaganja monoaminskih sinaps povečanemu prilivu serotonina in noradrenalina. Možni pa so še drugi mehanizmi učinkov antidepressivnih zdravil.

TRANSPORTNI PROTEINI ZA PONOVI PRIVZEM NEVROTRANSMITERJEV

Transportni proteini za ponovni privzem monoaminov igrajo pomembno vlogo v nevrottransmisiji, saj deaktivirajo nevrottransmitterje s ponovnim privzемом v presinapso. Dokazana je zmanjšana aktivnost serotoninskega transportnega sistema na trombocitih in v možganih pacientov z depresijo.

Vzrok za disfunkcionalni serotoninski transport je lahko v polimorfizmu gena za serotoninski transportni protein, kar vodi k zmanjšani ekspresiji tega gena. Polimorfizem za zmanjšano funkcijo tega gena je bil pogosteje ugotovljen pri depresivnih pacientih. V avtopsiskih vzorcih možganskega tkiva post mortem so pri bolnikih, ki so storili samomor, ugotavljali spremembe v serotoninskih transporterjih in serotoninskih 5HT1A receptorjih, locirane v prefrontalnem korteksu. To je mesto, ki je vpleteno v inhibicijo vedenja in potencialno mesto za nastanek suicidalnega vedenja (1,13). Zdravila, ki zavirajo transportne proteine ali črpalke za ponovni privzem monoaminov, zvišujejo njihovo koncentracijo v sinapsi in tako delujejo antidepresivno.

NEVROTRANSMITERSKA RECEPTORSKA HIPOTEZA

Ker klinični učinek antidepresivov nastopi mnogo kasneje (več dni ali tednov) od farmakodinamskega (dvig koncentracije nevrottransmitterjev v nekaj urah) so začeli raziskovati vlogo receptorjev in postsinaptične transdukcijske kaskade v etiologiji depresije.

Napaka v receptorjih za monoaminske nevrottransmitterje lahko vodi v depresijo. Receptorji niso statične komponente, njihovo število in afiniteta so regulirani s številnimi faktorji, npr. koncentracijo nevrottransmitterjev.

Zaradi domneve o hipoaktivnosti noradrenergičnega sistema bi pričakovali, da bi bila koncentracija adrenergičnih receptorjev pri depresiji zvišana. Meritve na možganskih vzorcih pri žrtvah samomora pa so pokazale nasprotno si rezultate. Zdi se, da sama koncentracija adrenergičnih receptorjev ne pove zadosti o delovanju receptorjev, saj so lahko spremenjeni postreceptorski celični mehanizmi. Pri živalskem modelu depresije, pri katerem je bila poskusna žival izpostavljena blagemu kroničnemu stresu, se je povečala gostota adrenergičnih receptorjev beta v možganski skorji, poleg tega pa se je zvečala aktivacija adenilatne ciklaze, povezane z adrenergičnimi receptorji beta. S podaljšanim zdravljenjem z imipraminom so pri poskusnih živalih povrnili koncentracijo receptorjev beta in aktivnost adenilatne ciklaze na raven kontrolne skupine (8). S farmakološkimi poskusi so pokazali, da vrsta antidepresivnih terapij (neselektivni in selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina, inhibitorji MAO, elektrokonvulzivna terapija) po prolongiranem zdravljenju znižajo koncentracijo postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev beta (down-regulacija) in odgovor adenilatne ciklaze na stimulacijo z noradrenalinom.

V vzorcih možganskega tkiva post mortem so pri pacientih, ki so storili samomor, ugotavljali povečano število serotoninskih 5HT2 receptorjev v frontalnem korteksu, kar naj bi odražalo up-regulacijo receptorjev zaradi zmanjšane obratnega prevajanja serotonina. Antidepresivi povzročajo takojšen dvig koncentracije nevrottransmitterjev, ki s časovnim zamikom povzročijo down-regulacijo receptorjev. Down-regulacija receptorjev na nekaterih nevronih sovpada z začetkom kliničnih učinkov antidepresiva, na drugih nevronih pa sovpada z razvojem tolerance na stranske učinke antidepresiva (1,2). Prolongirano dajanje antidepresivnih učinkovin poskusnim živalim je povzročilo postopno zmanjšanje občutljivosti serotoninskih somatodendritičnih avtoreceptorjev 5HT1A v nucleus raphe, prek katerih je z negativno povratno zvezo regulirana dejavnost serotoninskih nevronov (9). V takšnih razmerah je učinkovitost serotoninskega sinaptičnega prenosa kljub hiposenzitivnosti postsinaptičnih 5HT2 receptorjev zvečana.

V treh kliničnih študijah depresivnih bolnikov, v katerih so proučevali 5HT2 receptorje s PET, pa so ugotovili znižano gostoto 5HT2 receptorjev. Učinkovito antidepresivno zdravljenje z desipraminom in EKT je povzročilo še dodatno down-regulacijo 5HT2 receptorjev. Predpostavljajo, da je znižanje gostote 5HT2 receptorjev kompenzatorni odziv možganov na depresijo. Ta kompenzatorni mehanizem bi pri nekaterih pacientih hipotetično lahko inducirala spontano remisijo depresivne epizode. V večini primerov pa je za down-regulacijo 5HT2 receptorjev in doseganje kliničnega učinka potrebno antidepresivno zdravljenje (14).

Po mnenju nekaterih avtorjev je depresija lahko posledica hiperaktivnosti postsinaptičnih 5HT2 receptorjev in hipoaktivnosti postsinaptičnih 5HT1 receptorjev. Hiperaktivnost 5HT2 receptorjev povečuje občutljivost za kazen, zavira mehanizme nagrade, povzroča anksioznost in anhedonijo. Hipoaktivnost 5HT1 receptorjev pa povzroča apatijo, znižano toleranco za stres in prispeva k razvoju naučene nemoči.

Poseben problem za razumevanje mehanizmov delovanja antidepresivnih zdravil se je pojavil z antidepresivno učinkovino tianeptinom, ki pospeši privzem serotonina v živčne končiče, kar vodi v znižanje sinaptične koncentracije serotonina. Poskusi na živalih so pokazali, da ima tianeptin vsaj en skupen mehanizem delovanja s SSRI. Prolongirano dajanje tianeptina znižuje sintezo proteina serotoninskega membranskega prenašalca, kar se pokaže tudi v nevronih kot znižana koncentracija mRNA za serotoninski prenašalec (10).

MONOAMINSKA HIPOTEZA GENSKE EKSPRESIJE

Pojavljajo se dokazi, da se v nekaterih primerih sistem ne odziva normalno kljub normalnim koncentracijam monoaminov in njihovih receptorjev. Te ugotovitve podpirajo idejo, da lahko depresijo povzroči motnja v kaskadi molekularnih procesov in regulaciji genske ekspresije, ki jo sproži vezava nevrottransmitterja na receptor. Antidepresivi, ne glede na njihovo začetno

V možganih sta prisotna še nevrokinin A in B, ki jih uvrščamo med peptidne nevrotransmiterje. Nevrokinini so vpleteni v številne fiziološke procese. V CZS delujejo kot nevrotransmiterji in nevromodulatorji. Ena izmed novejših hipotez o patofiziologiji depresije in drugih stanj emocionalne disfunkcije se nanaša na aktivnost nevrokininov. To hipotezo so postavili ob ugotovitvi, da imajo antagonisti substance P antidepresivno delovanje. Ugotovitve, da antagonisti substance P lahko izboljšajo razpoloženje pri bolnikih z migreno, so vodile k nadaljnim kontroliranim študijam takih zdravil pri bolnikih z depresijo. Substanca P in sorodni nevrokinini so prisotni v področjih možganov, ki so odgovorni za uravnavanje čustev, v amigдали, hipotalamusu, bazalnih ganglijah, nucleusu accumbensu, možganski skorji (1).

Sekundarni prenašalci informacije

Sekundarni prenašalci informacije, npr. cAMP, cGMP, fosfatidilinozitol, kalcij-kalmodulin, regulirajo funkcijo ionskih kanalov na membrani nevronov, sintezo in sproščanje nevrotransmiterjev in aktivnost proteinskih kinaz. Verjetno so vpleteni tudi v patofiziologijo depresije. Pri depresiji je cAMP v urinu znižan, pri manjji zvišan. Z zdravljenjem depresije se vrednosti cAMP normalizirajo. Znižan cAMP lahko odraža spremenjeno funkcijo receptorjev pri depresiji. Antidepresivi s svojim delovanjem v postsinaptičnih celicah sprožajo ojačanje kaskade sekundarnega prenašalca cAMP, ki preko vmesnih stopenj, npr. transkripcijskega faktorja CREB, vpliva na regulacijo genov. Končna posledica je med drugim tvorba nevrotrfnih faktorjev BDNF, ki spodbujajo nevroplastičnost omrežja, torej rast, diferenciacijo in preživetje nevronov (1).

NEVROENDOKRINA REGULACIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Hipotalamus je center za regulacijo nevroendokrinih osi, kamor se stekajo informacije iz številnih nevronov, ki kot nevrotransmiterje vsebujejo monoamine. Pri pacientih z motnjami razpoloženja ugotavljajo različne motnje v regulaciji nevroendokrinih osi, ki so lahko posledica motenega delovanja monoaminskih nevronov. Endokrine motnje so sicer lahko vzrok razpoloženskim motnjam, vendar so motnje v regulaciji nevroendokrinih osi bolj verjetno posledica motenj v delovanju nevronov. Pri depresivnih motnjah ugotavljajo številne hormonske spremembe, zlasti disfunkcije v hipotalamo-hipofizni-suprarenalni osi, ščitničnih hormonih in rastnem hormonu, pa tudi spolnih hormonih, melatoninu in prolaktinu (1,4).

Hipotalamo-hipofizna-suprarenalna os

Hipotalamo-hipofizna-suprarenalna os ima osrednjo vlogo v psihoendokrinologiji. Nivoji CRH, ACTH in kortizola narastejo kot odgovor na različne oblike stresa, na ta način se ponovno vzpostavi homeostaza v organizmu in razvijejo adaptacijski odzivi na nove dražljaje. Hormonske spremembe pa niso odvisne le od narave stresa, pač pa tudi od posameznikovega odziva nanj.

Nevroni v paraventricularnem jedru hipotalamusa izločajo CRH, ki preko CRHR1 receptorjev stimulira sproščanje ACTH iz srednjega dela hipofize, skupaj z beta-endorfinom in beta-lipotropinom. ACTH pa pulzirajoče stimulira sproščanje kortizola iz skorje nadledvičnice. Kortizol z negativno povratno zvezo na dva načina uravnava delovanje hormonske osi. Hitri povratni (feedback) mehanizem se odziva na spremembe koncentracije kortizola, deluje na kortikosteroidne receptorje v hipokampusu in zavira izločanje ACTH. Počasni povratni mehanizem pa se odziva na stalno koncentracijo kortizola in deluje verjetno preko hipofiznih in suprarenalnih receptorjev (4,5,20).

Glede pomena aktivacije osi hipotalamo-hipofiza-nadledvičnica se ponujata najmanj dve možni razlagi. Prva, da je razvoj depresije pogojen s prolongiranim stresom, in druga, da je depresija stresor, ki se ojačuje s stresnim odgovorom (17).

Povezava med depresijo in hipersekrecijo kortizola je ena najstarejših ugotovitev biološke psihiatrije. Pri približno 50% pacientov z depresivno motnjo ugotavljajo zvišano koncentracijo kortizola, jutranji vrh kortizola je povišan in razširjen, lahko tudi pomaknjen na zgodnejšo uro (phase-shift). Ti pacienti na deksametazonski supresijski test ne reagirajo s supresijo kortizola, kar kaže na možnost, da je spremenjen mehanizem negativne povratne zveze, ki prek receptorjev za glukokortikoide v hipokampusu zavira odgovor na stres. Depresivni pacienti, pri katerih se deksametazonski supresijski test istočasno s kliničnim odgovorom na zdravljenje ne normalizira, imajo večjo verjetnost ponovitve bolezni (19).

Hiperkortizolemija verjetno poškoduje nevrone v hipokampusu. Pri veliki depresivni motnji so pogosto vidni kognitivni izpadi (v vidnem spominu in višjih živčnih funkcijah), ki so povezani z nivojem hiperkortizolemije, njenim direktnim toksičnim učinkom na nevrone hipokampusu in zmanjšanim volumnom hipokampusu. Hiperkortizolemija, ki je povezana s travmo v zgodnjem otroštvu, lahko permanentno zmanjša sintezo glukokortikoidnih receptorjev ali povzroči atrofijo vulnerabilnih nevronov. Hipotalamo-hipofizne-suprarenalne spremembe se normalizirajo pri zdravljenju z antidepresivi, ki med drugim stimulirajo ekspresijo genov za kortikosteroidne receptorje (18).

Pomembni elementi v regulaciji hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi so poleg CRH receptorjev tudi kortikosteroidni receptorji. Delijo se v dva tipa; mineralokortikoidni receptorji (MR ali tip I) in glukokortikoidni receptorji (GR ali tip II). MR so večinoma lokalizirani v hipokampusu in posredujejo tonični inhibitorni vpliv na paraventricularno jedro hipotalamusa. GR so razširjeni po celotnem CZS in sodelujejo v negativni povratni zvezi glukokortikoidov na hipotalamo-hipofizno-suprarenalno os. Odkrita je bila povezava med CRH neuropeptidnim sistemom in hipokampalnimi MR. 8 ur po stresu akutni stresorji (npr. CRH) preko CRHR povzročijo dvig koncentracije MR v hipokampusu, kar je povezano s pojačano inhibicijo hipotalamo-hipofizne-suprarenalne osi. Vrsta in lokalizacija receptorjev ni znana. Hiperaktivnost hipotalamo-hipofizne-suprarenalne osi pri depresiji se lahko razvije zaradi down-regulacije MR ob zvišanem nivoju CRH. Število receptorjev se normalizira po zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi, litijem in EKT (1,20).

Hipotalamo-hipofizna-ščitnična os

Ščitnični hormoni so vpleteni v regulacijo skoraj vseh organskih sistemov, zlasti v regulacijo metabolizma in so odgovorni za optimalni razvoj in funkcijo tkiv. Poleg endokrine funkcije ima TRH tudi direkten vpliv na vzdražnost nevronov in regulacijo nevrotransmiterjev. Hipotalamični TRH stimulira izločanje TSH iz sprednjega dela hipofize, ta pa deluje na ščitnico in stimulira izločanje ščitničnih hormonov T3 in T4. Ščitnični hormoni z negativno povratno zvezo uravnavajo izločanje TRH.

Prange in sodelavci (1970) so postavili hipotezo, da so motnje ščitnične funkcije vpletene v patogenezo afektivnih motenj zaradi interakcij med ščitničnimi hormoni, kateholamini in adrenergičnimi receptorji v CZS (6).

Ščitnične motnje so prisotne pri 5-10% pacientov z depresijo. Pri približno 25% pacientov z veliko depresivno motnjo, ki so imeli sicer normalno ščitnično os, so ugotavljali zmanjšano izločanje TSH na TRH stimulacijski test, ki je verjetno posledica zmanjšane senzitivnosti TRH receptorjev zaradi povečane sekrecije TRH. Povečana TRH sekrecija pa je verjetno posledica homeostatskega odziva, s katerim bi se povečala noradrenergična nevrotransmisija. Z zdravljenjem depresije se ta odziv normalizira. Ščitnični hormon trijodtironin T3 pa se uporablja kot dodatek antidepressivom za zdravljenje depresivne motnje, tudi pri pacientih, ki nimajo hipotiroidizma (3,5).

Povezava med ščitničnimi hormoni in nevrotransmiterji se dogaja predvsem na nivoju noradrenergičnega in serotonergičnega sistema. Ščitnični hormoni povečajo kortikalno sproščanje serotonina in delujejo kot kotransmitter noradrenalinu. Ugotovitev, da je serotoninska aktivnost močno znižana pri depresivnih pacientih brez motenj v hipotalamo-hipofizno-ščitnični osi kažejo na to, da so še drugi mehanizmi vpleteni v zmanjšano sekrecijo TSH (1).

Deprivacija spanja inducira kratkotrajno remisijo pri približno polovici pacientov z depresijo. V ta odziv je lahko vpletena hipotalamo-hipofizna-ščitnična os. Sekrecija TSH ima navadno cirkadiani ritem izločanja z vrhom med začetnim spanjem. Pri depresiji je nočni vrh izločanja TSH zmanjšan, vendar se dvigne ob odtegnitvi spanja (21).

NEVROTROFNI FAKTORJI

Nevrotrofni faktorji spadajo med rastne faktorje v CZS, ki regulirajo diferenciacijo in preživetje nevronov ter delujejo modulatorno na sinaptično transmisijo in sinaptično plastičnost. Učinke na preživetje celic nevrotrofni faktorji posredujejo v večji meri preko inhibicije kaskade programirane celične smrti (apoptoze). Nevrotrofina BDNF (brain-derived neurotrophic faktor) in NT3 (neurotrophin-3) se nahajata praktično v vseh predelih možganov, največjo ekspresijo pa ugotavljajo v možganski skorji in hipokampusu. Ekspresija nevrotrofinov doseže svoj vrh med razvojem možganov, nato pa persistira skozi vse življenje. Njihova ekspresija se poveča kot odgovor na poškodbe nevronov, kar kaže na njihovo vlogo pri obnavljanju nevronov. Ugotovili so, da se nevrotrofni sproščajo iz dendritov in delujejo retrogradno na presinaptične živčne končiče. Med temi endogenimi proteini so za BDNF in NT3 ugotovili, da pospešujeta funkcijo in rast serotoninskih nevronov v možganih odraslih ljudi (6).

Potencialni mehanizem depresije, ki je bil predstavljen kot mesto možne napake v prevajanju signala z monoaminskega receptorja, je tarčni gen za BDNF. Normalno BDNF vzdržuje vitalnost možganskih nevronov, akutni in kronični stresni dejavniki pa gen za BDNF zavrejo. Kronični stres poveča ranljivost nevronov za različne kvarne vplive (npr. metabolne toksine, hipoksijo), ki jo vsaj deloma posredujejo cirkulirajoči glukokortikoidi. Vse to vodi do atrofije in verjetne apoptoze vulnerabilnih nevronov v hipokampusu, kjer ekspresije gena za BDNF ni več. Pojavi se atrofija hipokampusa in značilne kognitivne spremembe, ki se pojavijo kot odgovor na stres. Vse to vodi do depresije oziroma ponavljajočih depresivnih epizod ter manjše odzivnosti na antidepressivno zdravljenje. Zmanjšanje velikosti in funkcije hipokampalnih nevronov med depresijo potrjujejo nedavne klinične slikovne študije, ki kažejo zmanjšan volumen teh struktur. Stresni dejavniki torej zavrejo ekspresijo gena, ki kodira zapis za BDNF in je bistvenega pomena za preživetje in funkcioniranje nevronov.

V študijah na živalih so ugotovili, da kronično zdravljenje z različnimi vrstami antidepressivov poveča ekspresijo BDNF v limbicnem sistemu, zlasti v hipokampusu in blokira s stresom inducirano down-regulacijo BDNF v hipokampusu. V nedavnih postmortem študijah pri pacientih, ki so bili zdravljeni z antidepressivi, so našli zvišano ekspresijo BDNF. Ker BDNF igra pomembno vlogo v regulaciji strukturne plastičnosti nevronov v CZS, obstaja možnost, da antidepressivi preko učinkov na rastni faktor povzročajo strukturne spremembe v možganih (1,2).

KRONOBIOLOGIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Cirkadiani ritmi

Biološki sistemi konstantno oscilirajo med različnimi stanji v različnih razmerjih. Naravni ciklusi, katerim se prilagodijo človekovi biološki ritmi, so cirkadiani in sezonski ritmi, npr. cikel dan-noč, lunarni mesec, sončno leto in biofizikalni dejavniki, ki določajo frekvenco dihanja in bitja srca. Spanje je eden izmed številnih bioloških ritmov v telesu. Cirkadiani biološki ritmi so naravnani z notranjimi in zunanji silami, ki jih imenujemo zeitgebers in sestavljajo skupino razpršenih jeder. Glavni cirkadiani vplivi izhajajo iz suprachiasmatskega jedra v hipotalamusu in retikularne formacije v ponsu. Novejše raziskave kažejo, da lahko nucleus suprachiasmaticus natančno trenira cirkadiane ritme. V odsotnosti zunanjih vplivov je perioda cirkadianega ritma pri človeku nekoliko daljša kot traja dan (24,5 ur) (4).

Cikel budnosti in spanja je usklajen s cikličnimi spremembami v nivoju številnih cirkulirajočih hormonov. Serumska

koncentracija kortizola je najnižja med spanjem in najvišja zjutraj, sekrecija TSH se poveča v začetku spanja, melatonin pa se izloča ponoči in preneha z izločanjem ob stimulaciji mrežnice s svetlobo. Rastni hormon se v velikih količinah izloča med globokim spanjem v otroštvu, tudi prolaktin in LH (luteinizirajoči hormon) dosežeta najvišje koncentracije med spanjem (5,6).

Kronobiologija duševnih motenj

Depresija je med psihičnimi motnjami najbolj povezana z motnjami v bioloških ritmih. Porušena arhitektonika spanja, zgodnje jutranje prebujanje, skrajšana REM (rapid eye movement) latentca (obdobje med uspavanjem in prvo REM fazo) in neuroendokrine spremembe pri depresiji so motnje, ki so posledica izravnateženja bioloških ritmov.

Dnevne variacije simptomov so značilne za endogeno depresijo, pri kateri se bolniki zlasti slabo počutijo zjutraj, medtem ko se jim proti večeru razpoloženje popravi. Redkejši in manj znan je fenomen 48-urne alternacije pri depresivnih bolnikih, pri katerih se »slab« (depresivni) dan izmenjuje z »dobrim« (brez simptomov) ali s hipomaničnim dnevom.

Sezonska afektivna motnja je sindrom, za katerega je značilna ponavljajoča depresija v istem obdobju vsakega leta. Raziskave kažejo, da spremembe v ciklusu svetloba-tema lahko olajšajo simptome, npr. z izpostavljenjem pacienta umetni svetlobi ali s spremembami pacientovega ciklusa budnosti-spanja. Pri sezonski afektivni motnji gre verjetno za fazno zakasnitev ciklusa budnosti in spanja, kar se kaže kot fazni zamik izločanja melatonina. Poleg tega iz študij na živalih ugotavljajo, da so številna antidepresivna zdravila učinkovita v spreminjanju nastavitve internih bioloških ur (endogeni zeitgeberji) (22).

Kronobiološke hipoteze in modeli depresije

Hipoteza o premiku faze naprej govori, da je depresija posledica premika cirkadiane faze oziroma oscilatorja naprej, kar se odraža v zgodnjem pojavljanju REM faze in s premikom cirkadianega ritma izločanja hormonov in regulacije telesne temperature.

Naturalistični (hibernacijski) model depresije pa predstavlja depresijo kot patološko manifestacijo primitivnega, hibernaciji podobnega stanja (HLS-hibernation like state), ki je funkcionalno v zgodnjih obdobjih filogeneze. Številni pojavi so prisotni tako v depresiji kot v HLS, npr. značilnosti spanja, spremembe v motorični aktivnosti, konzumiranje hrane, ščitnične in seksualne funkcije (22).

NEVROIMUNOLOŠKA REGULACIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Za živčni in imunski sistem je vse do leta 1980 veljalo, da delujeta vzporedno, vendar neodvisno drug od drugega. V zadnjih dvajsetih letih pa se pojavlja vse več dokazov o direktni povezavi med tema dvema sistemoma in oblikovalo se je področje psihonevroimunologije (6).

Klinični potek depresije je dokaj variabilen, pri nekaterih pacientih se dolga obdobja remisije izmenjujejo z depresivnimi epizodami, lahko pa se pojavljajo zelo pogoste depresivne epizode, ki preidejo v kronično depresivno stanje. Tako spremenljiv potek bi bil lahko posledica vnetnega procesa. Znano je, da sta stres in depresija povezana z zmanjšano funkcijo imunskega sistema in povečano dovzetnostjo za infekcije in neoplastične bolezni. Kljub začetnim ugotovitvam, da je depresija povezana z imunosupresijo, v nekaterih študijah navajajo, da pri pojavu depresivnih simptomov lahko igra vlogo tudi imunska aktivacija. Kot dokaz temu so v serumu depresivnih pacientov našli zvišane vrednosti citokinov: interleukina-1 (IL-1) in interleukina-6 (IL-6) ter proteinov akutne faze: C-reaktivni protein, haptoglobin, alfa-kisli glikoprotein. Vzrok imunske aktivacije pri veliki depresiji ni znan.

V nekaterih študijah so prikazali, da porušena hipotalamična regulacija lahko vpliva na imunski sistem, pri čemer stres in CRH inducirata proinflammatory citokine. Poleg humoralne so preučevali tudi celično imunost in ugotavljali, da izpostavitve stresnim življenjskim dogodkom okvari funkcijo celične imunosti, saj so ugotavljali zmanjšano število limfocitov in celic NK (natural killer).

Domnevajo, da odziv akutne faze lahko prispeva k zmanjšanju razpoložljivosti L-triptofana, zaradi česar pride do zmanjšanja koncentracije serotonina v možganih.

Imunski sistem je pomemben posrednik interakcij med možgani in telesom. Citokini vplivajo na različne funkcije CŽS, ki so izravnatežene pri veliki depresiji, npr. spanje, apetit, kognitivne funkcije, telesno temperaturo in neuroendokrine regulacije. Eksperimentalna aplikacija IL-1 v CŽS povzroči stresu podoben učinek na vedenje, monoaminske neurotransmiterje, aktivnost hipotalamo-hipofizne-suprarenalne osi in imunske funkcije. IL-1 je tudi regulator gena za serotoninski transporter. Namig za povezavo med imunskim sistemom in čustvi prihaja tudi iz opazovanj, da veliko število predhodno psihično zdravih ljudi ob zdravljenju z eksogenimi citokini, kot so IL-2 in interferon-alfa (IFN-alfa), razvije depresiji podobne simptome. Ti vključujejo depresivno razpoloženje, somatske pritožbe, nezainteresiranost, nemotiviranost, težave v mišljenju. Dejstvo, da so ti simptomi prehodni in izginejo po končanem zdravljenju, kaže na vzročno povezanost med depresivnimi simptomi in citokini (1).

ZAKLJUČEK

Depresivna motnja je posledica številnih nevrobioloških sprememb, kar se kaže v različnih kliničnih slikah in različnih oblikah učinkovitega zdravljenja. Njene oblike dosega visoko pojavnost v populaciji, večinoma težijo h kroničnemu

poteku, obenem pa močno onemogočajo bolnike pri njihovem vsakodnevnem funkcioniranju. V zvezi z dosedanjimi odkritji nevrobiološke podlage depresivnih stanj se postopoma oblikuje mnenje, da lahko veliko depresijo pojmujejo kot motnjo v delovanju širšega nevrnskega omrežja. Zdravljenje torej zahteva ponovno uravnoteženje njegovega delovanja, do česar lahko teoretično pridemo na različne načine in na različnih mestih omrežja. Izsledki genetskih raziskav, študije nevrobioloških faktorjev in študije vpliva stresnih faktorjev na razvoj depresivne motnje domnevajo, da pri genetsko ranljivih posameznikih zunanji dejavniki preko kroničnega stresnega odgovora lahko vodijo v strukturne spremembe omrežja in sprožijo kronično obliko depresije s funkcionalnimi in organskimi spremembami v možganih. Pri razvoju depresivne motnje se torej prepletajo genetski dejavniki z nevrobiološkimi faktorji in psihosocialnimi dejavniki.

V prihodnosti lahko ob napredku razumevanja mehanizmov boleznin in funkcionalnega dogajanja v možganih bolnikov z depresijo pričakujemo nove pristope zdravljenja. Glede farmakološkega zdravljenja potekajo študije številnih novih antidepressivov, pri katerih skušajo izboljšati njihovo specifičnost za posamezne nevrotransmitterske sisteme in odstraniti vpliv na druge sisteme ter s tem zmanjšati ali odstraniti neželjene stranske učinke.

LITERATURA:

1. Macher JP, Schulz P. Pathophysiology of Depression and New Treatments. *Dialogues in clinical neuroscience* 2002; Vol 4: 1-116.
2. Stahl ME. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
3. Akiskal SH. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 7th ed. Vol 1. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2000: 1284-440.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry* 9th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2002:534-90.
5. Trimble RM. Affective Disorders. In: Trimble RM. *Biological Psychiatry* 2nd ed. New York: John Wiley&Sons, 1996:226-65.
6. Grebb AJ. Neural Sciences. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 7th ed. Vol 1. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2000: 1-220.
7. Siever LJ. Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. In: Meltzer HY ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987: 493-504.
8. Papp M, Nalepa I, Vetulani J. Reversal by imipramine of beta-adrenoceptor up-regulation induced in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 1994; 261: 141- 7.
9. Goodwin GM, De Souza RJ, Green AR. Presynaptic serotonin receptor-mediated response in mice attenuated by antidepressant drugs and electroconvulsive shock. *Nature* 1985; 317: 531-3.
10. Kuroda Y, Watanabe Y, McEwen BS. Tianeptine decreases both serotonin transporter mRNA and binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1994; 268: 3-5.
11. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995: 921-31.
12. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment refractory depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 787-93.
13. Mann JJ, Huang Y, Underwood DM, Kassir A S, Oppenheim S, Kelly MT, Dwork JA, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 729-38.
14. Yatham NL, Liddle FP, Shiah S, Scarrow G, Lam WR, Adam JM, Zis PA, Ruth JT. Brain serotonin₂ receptors in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 850-8.
15. Margolis RL, McInnis GM, Rosenblatt A, Ross A C. Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1019-31.
16. Sanacora G, Mason FG, Rothman LD, Behar LK, Hyder F, Petroff A CO, Berman MR, Charney SD, Krystal HJ.

Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1043-7.

17. Sket D. Patofiziološke osnove antidepresivnega zdravljenja. In: Psihiatrična bolnišnica Begunje. Zdravljenje z antidepresivi. Begunje: Medium d.o.o, 1996: 30-56.
18. Sapolsky MR. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
19. Cowen JP. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J psychiatry* 2002; 180: 99- 100.
20. McQuade R, Young HA. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 390-5.
21. Orth ND, Shelton CR, Nicholson EW, Beck-Peccoz P, Tomarken JA, Persani L, Loosen TP. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 77-83.
22. Garfield E. *Current Research on Seasonal Affective Disorder and Phototherapy*. Philadelphia: Institute for Scientific Information, 1988.