

DEPRESIA – SPÚŠŤACÍ FAKTOR NARUŠENIA NEUROPLASTICITY?

MUDr. Lívia Vavrušová

PK SZU, FN Ružinov, Bratislava

Neuronálna plasticita, sa najviac diskutuje v súvislosti s celulárnymi a behaviorálnymi modelmi učenia a pamäti, a to predovšetkým priestorovej a pracovnej pamäti. Neuronálna plasticita je základný proces, ktorým mozog získava informácie a vytvára vhodné adaptívne odpovede pre použitie v budúcnosti. Dysfunkcia v rámci tohoto základného procesu sa podieľa na patofyziológii porúch nálady a úprava dysfunkcie sa dá dosiahnuť opäť len nastolením vhodnej plasticity, čiže štruktúrálnej neuronálnej prestavby. Preklinickými a klinickými sledovaniami sa zistilo, že ako odpoveď na stres sa u pacientov s poruchami nálady objavujú štrukturálne neuronálne zmeny. Antidepresíva môžu danej dysfunkcii zabrániť, alebo ju dokonca zvrátiť.

Kľúčové slová: neuroplasticita, depresia, kmeňové bunky, antidepresívna liečba.

DEPRESSION – DISTURB TURNING ON FACTOR OF NEUROPLASTICITY

Neuronal plasticity is mostly discussed in continuity with cellular and behavioral models of learning and memory, mainly spacious and work memory. Neuronal plasticity is the basic process, where the brain is getting informations and create proper answers for use in future. Dysfunction of these process share with pathophysiological disorders of mood. Correction could be done by ballance introduction of proper plasticity – structural neuronal reconstruction. Preclinical and clinical monitoring have found structural neuronal changes as a stress answer. Antidepressive medicine can stop or reverse that dysfunction.

Key word: neuroplasticity, depression, stem cells, antidepressive treatment.

Pojem depresívnych porúch je známy od druhého storočia nášho letopočtu, ale účinné antidepresívum bolo objavené až v roku 1950. Od objavenia inhibitorov monoaminoxidázy a tricyklických antidepresív v patofyziológii depresie dominovala monoamínová hypotéza vzniku depresie. Táto postulovala deficit serotonínu a noradrenalínu na kľúčových miestach v mozgu depresívnych pacientov. Avšak samotná monoamínová teória nevysvetľuje vyčerpávajúcu patofyziológiu depresie a nevysvetľuje celý mechanizmus pôsobenia antidepresív. V súčasnosti už poznáme mnoho nefarmakologických modelov depresie, iných než monoamínových, ktoré nám pomáhajú pochopiť patofyziológiu depresie, pozostávajúcej z celého radu systémov a mechanizmov (imidazolínové receptory, neurotrofiny a fosfolipidy). Biologické modely, napríklad – model poruchy funkcie osi hypothalamus – hypofýza – nadoblička a „stresom podmienené poruchy funkčnosti“ viedli k rozvoju niekoľkých teórií individuálnej vulnerability k depresii. Okrem týchto teórií sa dnes do popredia záujmu dostávajú napríklad: zníženie objemu hipokamu u depresívnych pacientov, u pacientov s posttraumatickou stresovou poruchou a imunologická aktivácia cestou sekrécie cytokínov. Tieto hypotézy sú už podchytené „intracelulárnymi“ biologickými modelmi, ktoré sa nezakladajú na postulovanom pôsobení antidepresív na intracelulárnych druhých poslov, ani nevyhovujú stresovým modelom porúch intracelulárnej adaptácie (poruche neuronálnej plasticity), ktoré môžu viesť k depresii (6).

Neuróny hipokampu sú vulnerabilné na široké spektrum rôznych deštruktívnych procesov, ako

sú ischemia, trauma, epileptické záchvaty ako aj degeneratívne zmeny prichádzajúce s vekom. Významným faktorom poškodenia hipokampu je pôsobenie glukokortikoidových hormónov, ktoré prehlbujú poškodenie spôsobené ischemiou a excitotoxínmi a tak imitujú účinky stárnutia a stresu pri vyvolaní poškodenia hipokampu. Druhým faktorom poškodenia hipokampu sú endogénne excitačné aminokyseliny, je ale paradoxne, že excitačné aminokyseliny sú zapojené aj do adaptívnych zmien podieľajúcich sa na tvorbe synáps, na stabilizácii neurónov, na dlhodobom posilňovaní a pamäti. Čiže excitačné aminokyseliny za určitých okolností pôsobia priaznivo, a za iných škodlivo. Okrem nich existujú ešte iné faktory, ktoré sa podieľajú na mechanizme poškodenia hipokampu. Jedným z nich môže byť serotónin. Stresory vedú k uvoľneniu serotonínu a ten môže zohrávať úlohu v pôsobení stresu na nervové bunky. Tianeptín zvyšuje vychytávanie serotonínu a tým vylučuje serotónin z extracelulárnych interakcií so serotonínovými receptormi. Je dokázané, že liečba tianeptínom blokuje atrofii v oblasti hipokampu (8).

Významný pokrok umožnil výskum v charakterizovaní adaptívnych neuronálnych zmien, plasticity, ktoré sú základom učenia a pamäte, predovšetkým priestorovej a pracovnej. Neuronálna plasticita (prestavba, remodelovanie) je základným konceptom, ktorý tvorí základ funkčnosti centrálneho nervového systému, súvisí s mnohými typmi skúseností, zážitkov a dojmov. Jednoducho povedané, neuronálna plasticita je schopnosť získať informáciu a vytvoriť primerané odpovede pre rovnaké alebo príbuzné podnety aj v budúcnosti. Podnety môžu

byť senzorické, kognitívne, emočné, sociálne ale aj endokrinné alebo ich rôzne kombinácie. Je preto veľmi pravdepodobné, že plasticita, inak prestavba, zohráva významnú úlohu v patofyziológii a liečbe psychiatrických ochorení – napríklad v liečbe afektívnych porúch. Novšie preklinické a klinické štúdie túto teóriu podporujú a poukazujú na zmeny na molekulárnej a štruktúrálnej úrovni v odpovedi na stres a u depresívnych pacientov.

Štrukturálne zmeny v patofyziológii a liečbe afektívnych porúch

Neurochemická nerovnováha je základom v patofyziológii afektívnych porúch. Novšie štúdie ukazujú, že štrukturálne zmeny sa vyskytujú tiež v odpovedi na stres a u pacientov trpiacich na poruchy nálady (1, 4, 7). Dané štúdie zároveň ukázali, že navodené štrukturálne neuronálne zmeny sú reverzibilné pri liečbe antidepresívami. Opakovaný stres spôsobuje atrofii CA3 pyramidových neurónov v hipokampe, vedie k zníženiu počtu a dĺžky apikálnych dendritov (obrázok 1) (9). Vystavenie sa akútnemu stresu znižuje proliferáciu buniek v gyrus dentatus hippocampi (5). Hipokampus je jedena z mála oblastí mozgu, kde nervové kmeňové bunky pokračujú v delení a kde sa vytvárajú, u dospelých zvierat, neuróny.

V štúdiách sa zistilo, že objem hipokampu je znížený u depresii a u posttraumatickej stresovej poruchy (11). V iných prácach sa zistil znížený objem orbitofrontálnej časti kôry a znížený počet neurónov a glie (1, 10). Bude ešte treba určiť, ako často sa objavujú štrukturálne zmeny u iných afektívnych porúch a či ide o state, alebo trait marker (4).

Atrófia a strata neurónov v hipokampe, ako aj v limbickej kôre môže byť dôsledkom viacerých faktorov. Patria k nim nadmerná aktivácia osi hypothalamus-hypofýza-nadoblička (HPA), glutamínogická excitotoxicita, vírusová a bakteriálna infekcia, excitoxíny, hypoxia a ischemia alebo vulnerabilita na stres alebo iné inzulty, ktoré sú dané genetickou predispozíciou (2, 3, 4). Slabá alebo stredne silná izolovaná expozícia ktorému koľvek z týchto faktorov nepostačuje na vyvolanie štrukturálnych a behaviorálnych zmien. Základom individuálnej variability vnímavosti na stres sú kumulatívne účinky v dlhšom časovom úseku.

Pôsobenie antidepressívnej liečby

Na rozdiel od atrofie a straty buniek, liečba antidepressívami buď blokuje, alebo vyvoláva účinky, ktoré pôsobia opačne ako stres. Liečba tianeptinom vedie k blokade atrofie CA3 pyramidových neurónov, ktorá sa inak objavuje ako odpoveď na dlhodobý stres (3, 4, 9). Liečba antidepressívami zvyšuje proliferáciu granuloctov v hipokampe (3, 4). Zvýšenie proliferácie buniek bolo pozorované pri liečbe rôznymi druhmi antidepressív, okrem iných aj pri liečbe selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania noradrenalinu (NARI), čo poukazuje na to, že môže ísť o spoločný fenomén pôsobenia antidepressív. Navyše, tento účinok závisel od dĺžky liečby, pretrvával počas celého podávania antidepressív. Liečba antidepressívami blokuje zníženie neurogenézy, ktorá sa objavuje v odpovedi na stres (7).

Molekulárne determinanty neuronálnej plasticity

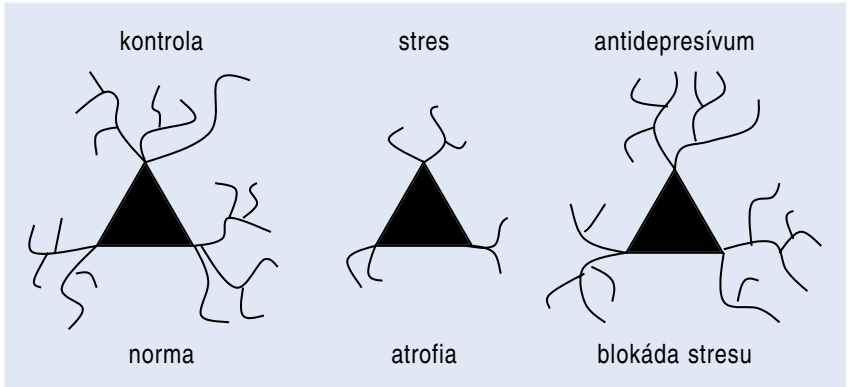
V procese učenia a pamäti sú dôležité špecifické genetické transkripčné faktory. K týmto faktorom patria: cAMP (cyklický adenosín monofosfát), CREB (response element binding protein), BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Stres aj antidepressíva pôsobia rovnakými cestami.

Úloha CREB u afektívnych porúch

CREB je riadený cestou cAMP, ale je aktivovaný aj inými cestami, ako napríklad CA^{2+} – kalmodulín dependentnou kinázou, protein kinázou C, ribozomálnou S6 kinázou a cAMP-dependentnou protein kinázou (3, 4). CREB má funkciu centrálného integrátora signalizácie početných extracelulárnych podnetov, ktoré ovplyvňujú neuronálnu plasticitu ako aj prežívanie neurónov.

Duman (2000) zistil, že post-vírusová expresia CREB v hipokampe vyvolá účinok podobný ako antidepressíva v behaviorálnych modeloch depresie u zvierat. Koncentrácie CREB sú v mozgovej kôre depresívnych pacientov znížené, ale ak pacient uživa antidepressíva, zvýšia sa. To znamená, že zníženie CREB sa môže podieľať na patofyziológii depresie a že zvýšenie tohto transkripčného faktora sa pravdepodobne podieľa na terapeutickej odpovedi.

Obrázek 1. Depresia a synaptická plasticita (CA3, Pyramidové bunky)



Úloha BDNF v depresii

Neurotrofické faktory, BDNF, nervový rastový faktor a neurotrofin-3 (NT-3), boli najskôr známe pre ich pôsobenie počas rozvoja a maturácie neurónov. Avšak tieto neurotrofické faktory sú aktívne aj v mozgoch dospelých jedincov a vieme, že aj u nich ovplyvňujú prežitie a funkčnú maturáciu neurónov. Navyše, prítomnosť neurotrofického faktora je do značnej miery regulovaná rôznymi podnetmi. Medzi podnety patria napríklad stres a psychofarmaká. Po vystavení stresu dochádza k zníženiu expresie BDNF v gyrus dentatus, v CA3 a CA1 vrstvách pyramidových buniek po vystavení akútneho a chronického stresu. Je možné, že downregulácia BDNF prispieva k atrofii neurónov v CA3 a k zníženiu neurogenézy granuloctov v hipokampe, ale na týchto účinkoch sa môžu podieľať aj zvýšené hladiny glukokortikoidov.

Na rozdiel od účinkov stresu chronická antidepressívna liečba zvyšuje expresiu BDNF v hipokampe ako aj vo frontálnej kôre (2, 3, 4). Indukciu BDNF v hipokampe vyvolávajú rôzne skupiny antidepressív. Dá sa teda povedať, že sa jedná o farmakologicky špecifický účinok viazaný na antidepressíva. Okrem toho, antidepressívna liečba blokuje zníženie BDNF, ktoré vzniklo v rámci

odpovede na stres. Možnosť, že zvýšenie BDNF je dôsledkom terapeutického pôsobenia antidepressív, podporilo niekoľko behaviorálnych štúdií. Chronická infúzia BDNF do oblasti stredného mozgu vyvolá antidepressívny účinok v modeloch afektívnych porúch (test plávania a naučenej bezmocnosti u zvierat) (3, 4, 12).

Pokusili sme sa zhrnúť súčasné poznatky, ktoré prispievajú k pochopeniu patofyziológie a liečby afektívnych porúch. Prekvapujúce sú objavy, že aj v mozgu dospelých jedincov sa neuróny ešte môžu pretvárať. Ďalej, že štrukturálne zmeny, spôsobené stresom u depresívnych pacientov sú antidepressívnu liečbou reverzibilné. Objasnenie fungovania signal transduction pathways, cez ktoré pôsobí aj stres aj antidepressíva predstavujú ciele pre pôsobenie nových, vyvíjaných antidepressív. V humánnych sekčných štúdiách a v štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že pri depresii sa vyskytujú štrukturálne zmeny neurónov aj glie. Tieto zmeny sú reverzibilné alebo ovplyvniteľné antidepressívami. Špecifický spôsob antidepressívami navodených plastických zmien závisia od oblasti v mozgu, od neuronálnych okruhov nimi prebiehajúcich, od štádia rozvoja mozgu ako aj od farmakologického profilu antidepressíva.

Literatúra

1. Drevets W. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 813–829.
2. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997; 54: 597–606.
3. Duman RS, Malberg J, Nagakawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 732–739.
4. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur. Psychiatry*, 2000; 17 (Suppl. 3): 306–310.
5. Gould E, Panapat P, Rydel T, Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 715–720.
6. Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur. Psychiatry*, 2002; 17 (Suppl. 3): 294–299.
7. Manji H, Moore GJ, Chen G. Vlinical and preclinical evidence for neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 740–754.
8. McEwen BS, Conrad CD, Yasukazu Kuroda, Frankfurt M, Magarinos AM, McKittrick C. Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences. *European Neuropsychopharmacology*, 1997; 7: 323–328.
9. McEwen B. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 721–731.
10. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 766–777.
11. Seline Y, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 791–800.
12. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay R. Antidepressant-like effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996; 56: 131–137.
13. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. stress alters the expression of brain – derived neurotrophic factor and neurotrophin – 3 mRNA in hippocampus. *J. Neurosci.*, 1995; 15: 1768–1777.