

ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Νάτσης Βασίλης
Ψυχίατρος Αιγινήτειου Νοσοκομείου
PhDc



ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΣΕ ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ



Α΄ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ: ΜΙΑ Η ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΝΟΣΟΙ;

- Είναι πιθανό αυτό που η επιστημονική κοινότητα ονομάζει «κατάθλιψη» να αποτελεί ένα σύνολο ετερογενών διαταραχών με παρόμοιο φαινότυπο.
- Η προσπάθεια κατανόησης της νευροβιολογίας & της παθογένεσης στοχεύει στο διαχωρισμό των διαφορετικών αυτών διαταραχών ή υποτύπων.



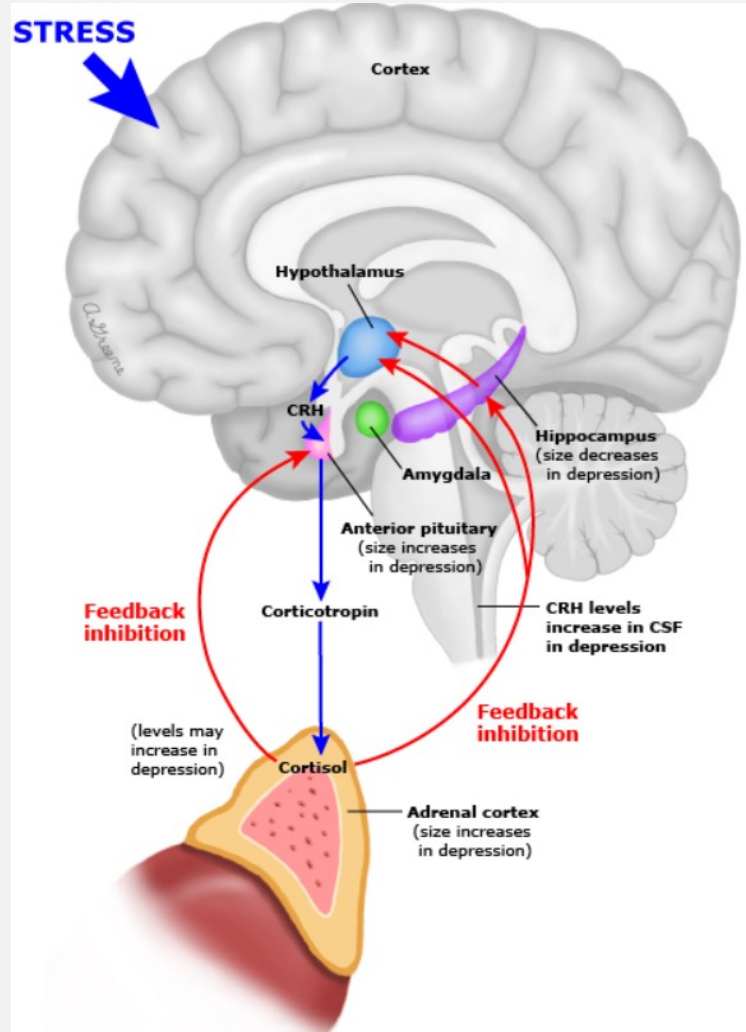
ΑΞΟΝΑΣ Υ-Υ-Ε

- Αυξημένες απαντήσεις κορτιζόλης στο στρες σε ασθενείς με οξεία μείζονα κατάθλιψη & σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση συγκριτικά με υγιείς.
- Πιθανώς η υπερπαραγωγή της CRH να προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων.
- Η παρατεταμένη ή υπέρμετρη έκκριση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή της νευρογένεσης και σε ατροφία ιπποκάμπου.

Σημ: Έτσι εξηγείται ότι οι ανταγωνιστές της CRH δρουν και ως αντικαταθλιπτικά.



ΑΞΟΝΑΣ Υ-Υ-Ε

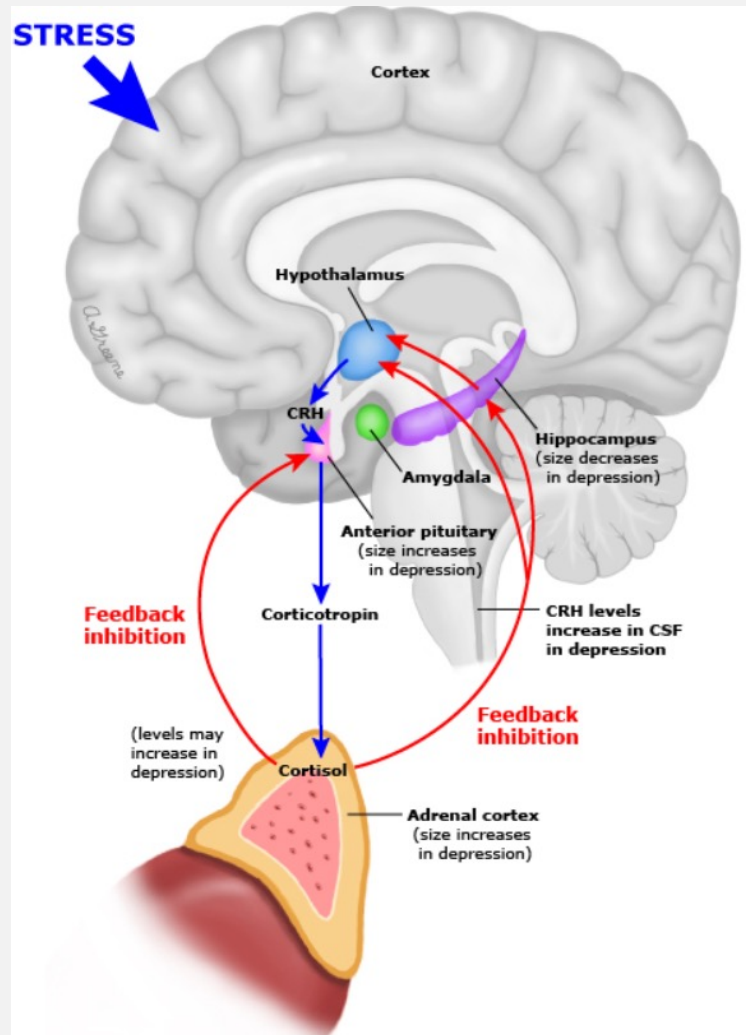


Μπλε βέλη:

- Η αντίληψη του στρες γίνεται από το φλοιό & την αμυγδαλή.
- Ως απάντηση στο στρες απελευθερώνεται CRH από τον υποθάλαμο.
- Η CRH επάγει την έκκριση κορτικοτροπίνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης.
- Η κορτικοτροπίνη επάγει την έκκριση κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων.



ΑΞΟΝΑΣ Υ-Υ-Ε



Κόκκινα βέλη:

- Η κορτιζόλη καταστέλλει μέσω παλίνδρομης αναστολής:
 - στον υποθάλαμο την έκκριση CRH
 - στην υπόφυση την έκκριση κορτικοτροπίνης αντίστοιχα.



ΑΞΟΝΑΣ Υ-Υ-Ε & ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

- Αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα.
- Μειωμένη καταστολή κορτιζόλης κατά τη χορήγηση εξωγενών στεροειδών.
- Μείωση όγκου πρόσθιου λοβού υπόφυσης
- Αύξηση του φλοιού των επινεφριδίων.
- Μείωση του αριθμού νευρώνων, γλοίας & του συνολικού όγκου του ιπποκάμπου (πιθανώς λόγω μειωμένης νευρογένεσης, που οφείλεται στην υπερκορτιζολαιμία & στη μείωση του BDNF).
- Αυξημένα επίπεδα CRH σε ΕΝΥ & αυξημένη έκφραση της CRH στο μεταιχμιακό σύστημα.



ΥΠΟΘΕΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

- Η δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και η επακόλουθη κατάθλιψη συνδέονται με γενετικά ή επίκτητα ελλείματα των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών.
- Κάποια αντικαταθλιπτικά αυξάνουν την έκφραση αυτών των υποδοχέων.
- Πιθανός μηχανισμός δράσης: ομαλοποιούν τη δραστηριότητα του άξονα μέσω της αυξημένης ικανότητας των γλυκοκορτικοειδών να παρέχουν παλίνδρομη ρύθμιση.



ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ

Ορισμός

- Ένα νευρωνικό κύκλωμα απαρτίζεται από αλληλεπιδρώσες απομακρυσμένες μεταξύ τους περιοχές του εγκεφάλου.
- Η δραστηριότητές τους είναι συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό & είναι διακριτές από αυτές άλλων κυκλωμάτων.

Νευρωνικά κυκλώματα & Κατάθλιψη

- Η μονοπολική ΜΚ έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργική συνδεσιμότητα (επικοινωνία δηλαδή) που παρατηρείται εντός διαφόρων κυκλωμάτων.
- Η έκθεση σε στρες μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα των σεροτονεργικών νευρώνων του οπισθίου πυρήνα της ραφής, οι οποίοι θα τροποποιήσουν τη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού & της αμυγδαλής.



ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ

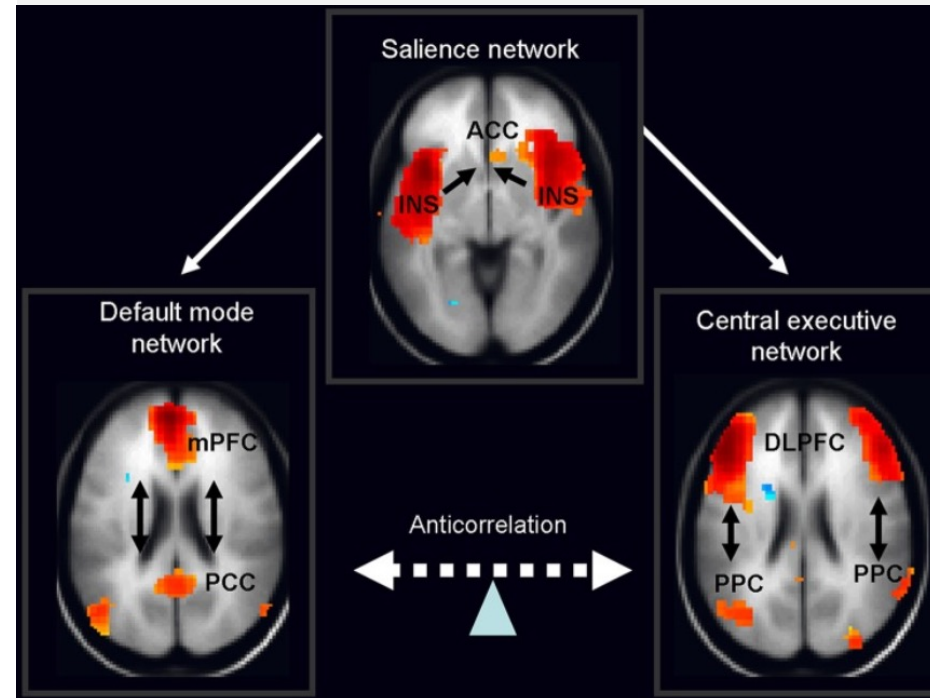
- Οι 3 αυτές δομές ανήκουν σε ένα κύκλωμα που εμπλέκεται στη ρύθμιση των αυτονομικών & συμπεριφορικών απαντήσεων, καθώς και των ενδοκρινικών συνιστωσών του συναισθήματος.
- Το κύκλωμα αυτό φαίνεται να παραβλάπτεται κατά τη διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων.
- Επίσης, οι γλουταμινεργικοί νευρώνες του προμετωπιαίου φλοιού κάνουν συνάψεις με τους GABAεργικούς νευρώνες του στελέχους και αναστέλλουν έτσι τους σεροτονεργικούς νευρώνες που αναφέρθηκαν.



ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΥΚΛΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Μεταανάλυση 25 μελετών (Kaiser RH et al., 2015) με resting state fMRI:

- Υπερσυνδεσιμότητα εντός του default mode network, που ίσως οδηγεί σε αυτοαναφορικές σκέψεις.
- Υπερσυνδεσιμότητα εντός του frontoparietal network (central executive network) που ίσως οδηγεί σε ιδεομηρυκασμούς.
- Παθολογική συνδεσιμότητα μεταξύ διαφόρων κυκλωμάτων.



Απεικόνιση με fMRI των 3 δικτύων από:
Nekovareva et al., 2014



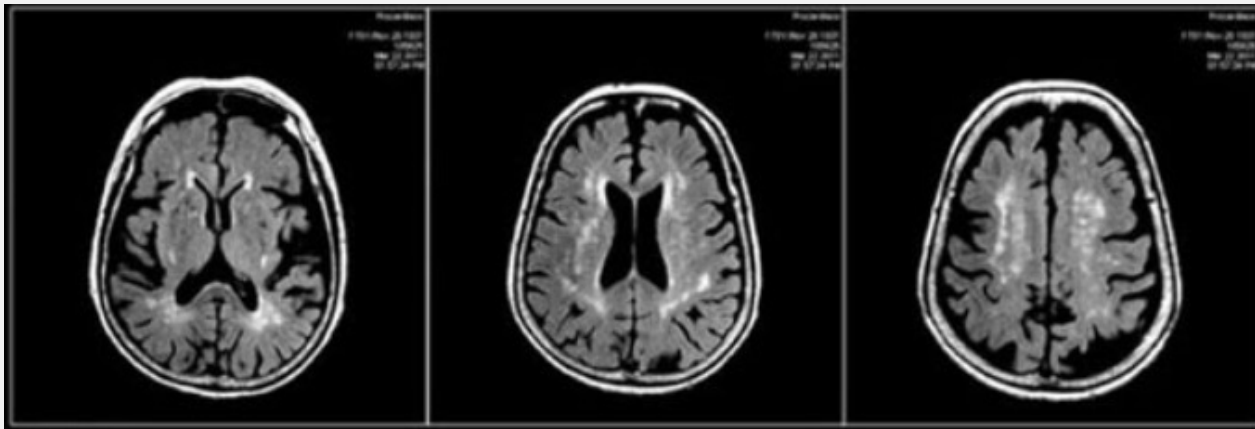
ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΚΝΣ

- Παρατηρούνται ήπιες μεταβολές συγκριτικά με υγιείς:
- Μειωμένος όγκος ιπποκάμπου. Σε ορισμένους ασθενείς η μείωση αυτή προηγείται της έναρξης κατάθλιψης.
- Μειωμένος όγκος βασικών γαγγλίων.
- Μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας σε μετωπιαίο, κογχομετωπιαίο φλοιό & φλοιό του προσαγωγίου.



ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

- Αυξημένη ένταση σήματος στην εν τω βάθει λευκή ουσία & περικοιλιακή λευκή ουσία, που σχετίζεται με:
 - Κατάθλιψη όψιμης έναρξης
 - Συμπτωματολογία αυξημένης βαρύτητας & χειρότερη απάντηση στη θεραπεία.
 - Απάθεια & ψυχοκινητική επιβράδυνση.
 - Αγγειακούς παράγοντες κινδύνου



ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

- Ο αριθμός, η πυκνότητα & το μέγεθος των νευρώνων και των γλοιακών κυττάρων είναι μειωμένα σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη.

Οι μεταβολές αυτές αφορούν:

- Την πυκνότητα των GABAεργικών νευρώνων του ινιακού & προμετωπιαίου φλοιού.
- Το μέγεθος των νευρώνων στο προμετωπιαίο φλοιό & την έλικα του προσαγωγίου
- Την πυκνότητα & τον αριθμό των γλοιακών κυττάρων στο προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή & τον φλοιό της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου.
- Πιθανώς οι διαταραχές στο μεταβολισμό του γλουταμινικού, στην παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων και στη μυελίνωση που παρατηρούνται στα γλοιακά κύτταρα να συνεισφέρουν στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.



PRUNING

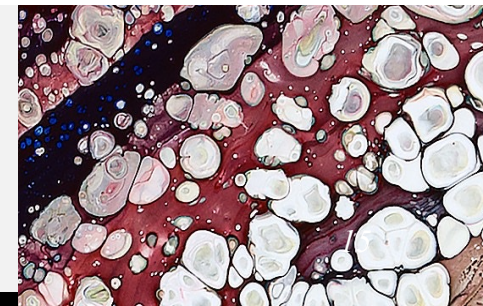
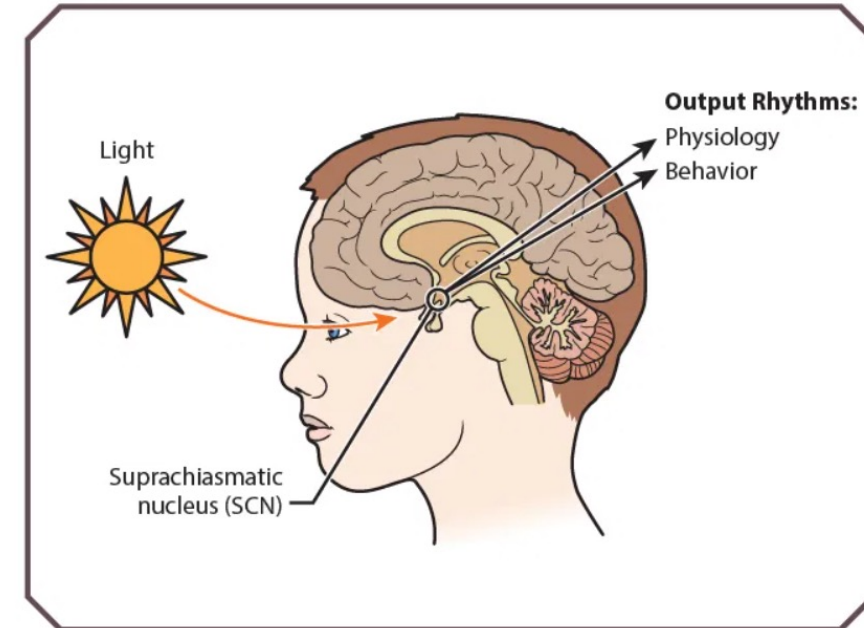
- Η κατάθλιψη πιθανώς να σχετίζεται με το αυξημένο «κλάδεμα» (pruning) των νευρώνων της φαιάς ουσίας στο φλοιό του εγκεφάλου.
- Κατά την εφηβεία γίνεται φυσιολογικά ένα επιλεκτικό «κλάδεμα» στην περιοχή αυτή, που οδηγεί σε μείωση του όγκου και λέπτυνσή της.
- Πιθανώς το κλάδεμα κατά την εφηβική ηλικία στην φλοιική φαιά ουσία να είναι μεγαλύτερο σε παιδιά με κατάθλιψη. (Luby JL et al., 2016)



ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ

- Η κατάθλιψη συσχετίζεται με μεταβολές στους κιρκάδιους ρυθμούς, που οδηγούν πιθανώς και στην ημερήσια διακύμανση των συμπτωμάτων που παρατηρείται σε αυτήν.
- Θερμοκρασία
- ΑΠ, Σφύξεις
- Κορτιζόλη ορού
- TSH
- Μελατονίνη

Η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά μπορεί να οδηγήσει σε επαναφορά των ρυθμών στο φυσιολογικό. Ο μηχανισμός δράσης της φωτοθεραπείας & της στέρησης ύπνου σχετίζεται πιθανότατα με την τροποποίηση του κεντρικού κιρκάδιου ρυθμού.



ΥΠΝΟΣ & ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Παρατηρούνται αλλαγές στην αρχιτεκτονική του ύπνου:

- Μείωση λανθάνοντος χρόνου επέλευσης ύπνου REM. Το εύρημα αυτό επιμένει και σε καταθλιπτικούς που ανέρρωσαν.
- Μειωμένος ύπνος βραδέων κυμάτων.
- Αύξηση αναλογίας REM στο 1^ο στάδιο της νύχτας



ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ & ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

- Τροποποιημένη δραστηριότητα (αυξημένη ή μειωμένη) συγκριτικά με υγιείς σε περιοχές που ενέχονται στη ρύθμιση του συναισθήματος και στην επεξεργασία της αμοιβής.
- Οι αλλαγές στη δραστηριότητα υποχωρούν μετά από θεραπεία.



ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ & ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ

- Μείωση απάντησης του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων στα μιτογόνα
- Μειωμένη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων
- Αύξηση πρωτεϊνών οξείας φάσης
- Αύξηση IL-6, TNF α
- Επαγωγή του ενζύμου 2,3 διοξυγενάση της ινδολαμίνης (ένζυμο που μεταβολίζει την τρυπτοφάνη).



ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

- Πιθανή διαταραχή δυσλειτουργίας των:
 - Μονοαμινών (σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη)
 - GABA (υπολειτουργία GABAεργικού συστήματος σε ινιακό φλοιό)
 - Γλουταμινικού (υπολειτουργία σε πρόσθιες περιοχές του εγκεφάλου)

Μονοαμινεργική υπόθεση κατάθλιψης: Η κατάθλιψη οφείλεται σε ανωμαλία στο μονοαμινεργικό νευροδιαβιβαστικό σύστημα σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου.



ΜΟΝΟΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

- Αρχικά, θεωρούνταν ότι αυτό αφορά μόνο την παραγωγή των μονοαμινών. Πλέον, θεωρούμε Οι μεταβολές αφορούν τους υποδοχείς, τη συγκέντρωση & την ανακύκλωση μονοαμινών στη σύναψη.
- Τόσο στην έναρξη της κατάθλιψης, όσο και στην απάντηση στα αντικαταθλιπτικά εμπλέκονται ενδοκυττάριοι καταρράκτες που πυροδοτούνται από μονοαμίνες.



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΠΛΟΚΗΣ ΤΩΝ ΜΟΝΟΑΜΙΝΩΝ

Σεροτονίνη:

1. Μειωμένη τρυπτοφάνη στο πλάσμα σε καταθλιπτικούς χωρίς θεραπεία.
2. Αμβλυμένη απάντηση σε σεροτονεργικές νευροενδοκρινικές δοκιμασίες
3. Μειωμένη δέσμευση σε 5-HT_{1A} σε φλοιό & υποφλοιό.
4. Μειωμένες θέσεις επαναπρόσληψης 5-HT σε στέλεχος και μεταιχμιακό σύστημα.
5. Ταχεία & παροδική υποτροπή στους έχοντες ατομικό αναμνηστικό (& μερικώς στους έχοντες οικογενειακό αναμνηστικό) μετά από έκπλυση τρυπτοφάνης.



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΠΛΟΚΗΣ ΤΩΝ ΜΟΝΟΑΜΙΝΩΝ

Νορεπινεφρίνη:

1. Μειωμένη απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης μέσω νοραδρενεργικών μηχανισμών.
2. Κλινική υποτροπή στους έχοντες ατομικό αναμνηστικό μετά από χορήγηση AMPT (αναστολέας του ενζύμου υδροξυλάση της τυροσίνης).

Ντοπαμίνη:

1. Μειωμένα επίπεδα ομοβανιλλικού οξέος (HVA) στο ΕΝΥ
2. Κλινική υποτροπή στους έχοντες ατομικό αναμνηστικό μετά από χορήγηση AMPT.
3. Αυξημένη πρόσδεση σε υποδοχείς D2/D3 στο ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με ψυχοκινητική επιβράδυνση.



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΠΛΟΚΗΣ ΤΩΝ ΜΟΝΟΑΜΙΝΩΝ

Συμπερασματικά για το ρόλο των μονοαμινών στην κατάθλιψη:

- Οι διαταραχές της μονομινεργικής λειτουργίας ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή, δεν είναι μεγάλες και δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες, ώστε να είναι διαγνωστικές.
- Μπορεί να επιμένουν και μετά την κλινική ανάρρωση.
- Υποδηλώνουν μάλλον ευαλωτότητα στην κατάθλιψη και λιγότερο την οξεία νόσο.

Harrison, Cowen, Burns, Fazel (2018) *Oxford Ψυχιατρική Βασικές αρχές* Αθήνα: εκδ. Πασχαλίδη, 2018)





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!

Νάτσης Βασίλης

✉ bill.natsis@hotmail.com

*Προαγωγή Ψυχικής
Υγείας σε Ευπαθείς
Πληθυσμούς*