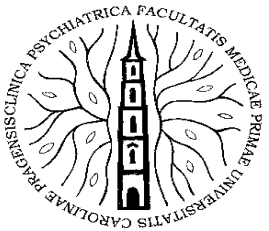
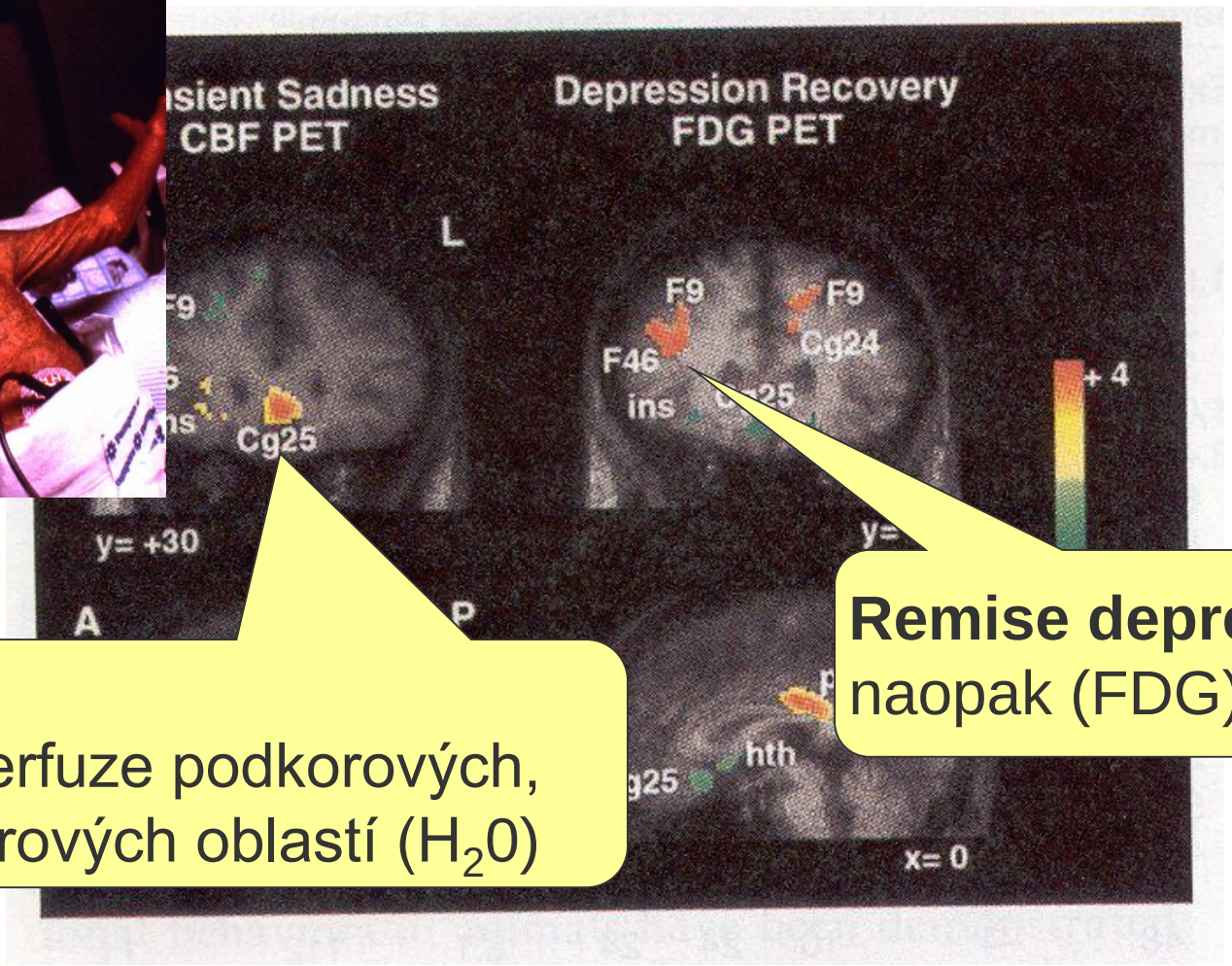
Neurolobiologie depresivních a úzkostných poruch



Doc. MUDr. Martin Anders PhD.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Samonavozený smutek
PET – změny jako u deprese



Smutek:
Zvýšení perfuze podkorových, snížení korových oblastí (H_20)

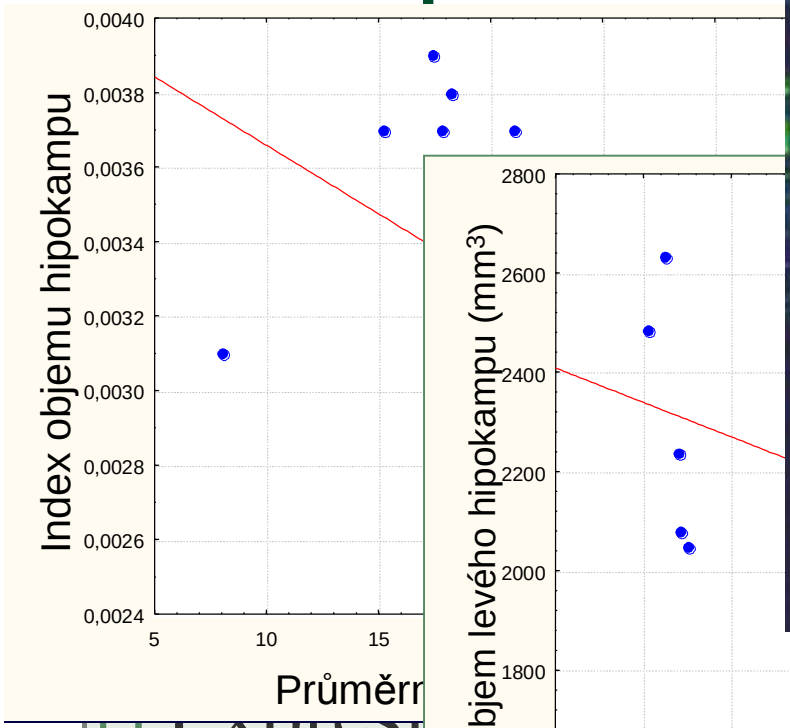
Remise deprese:
naopak (FDG)

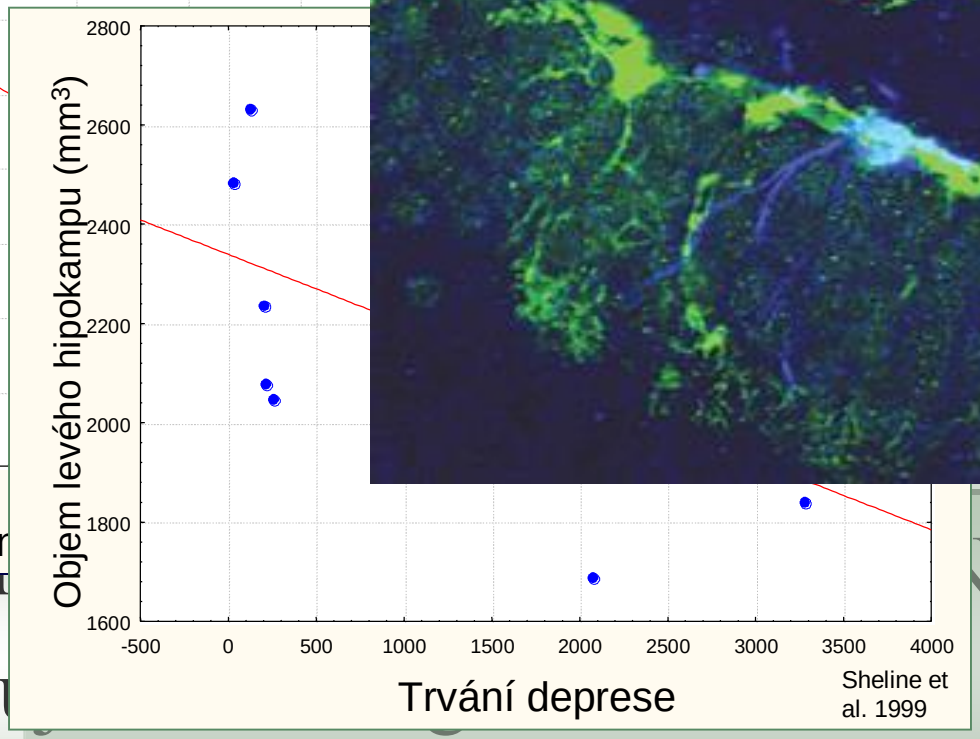
Mayberg et al.,1999

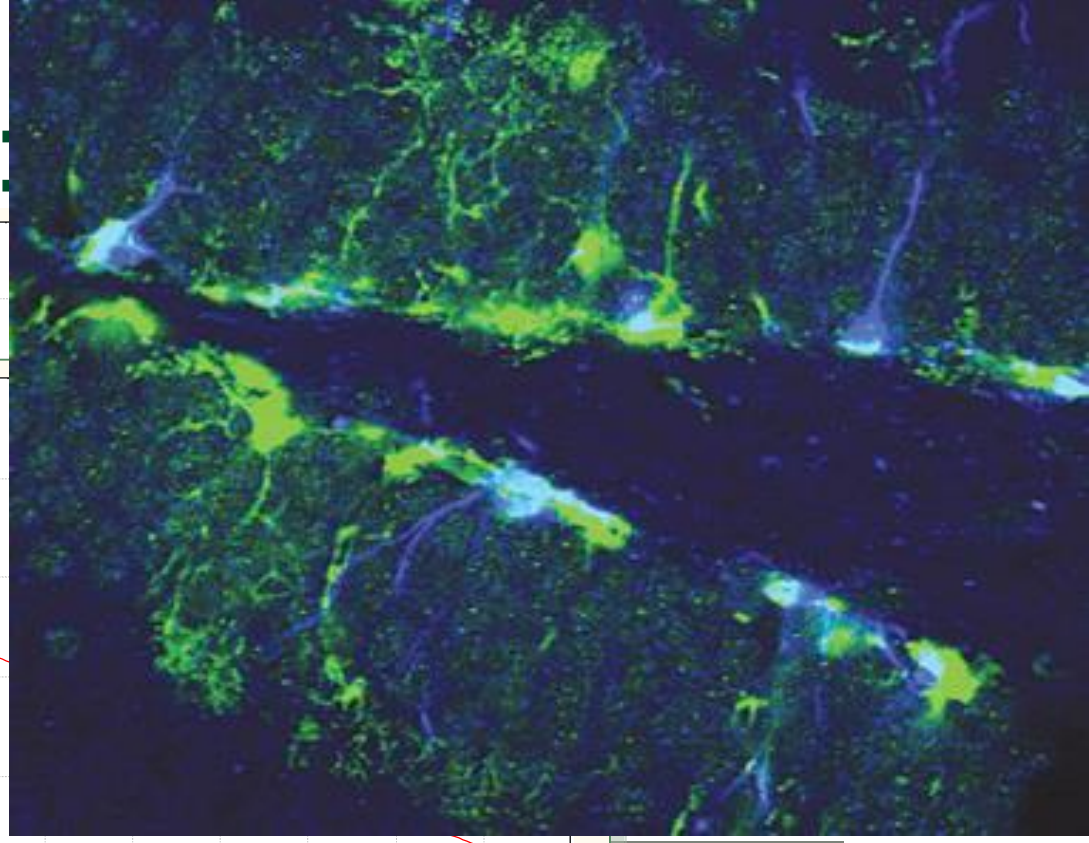
Dlouhodobé změny v mozku při depresivní poruše

- Hipokampus
- Narušená epizodická paměť
- Závisí na délce onemocnění
- Narušená neurogeneze?

Stres působí:







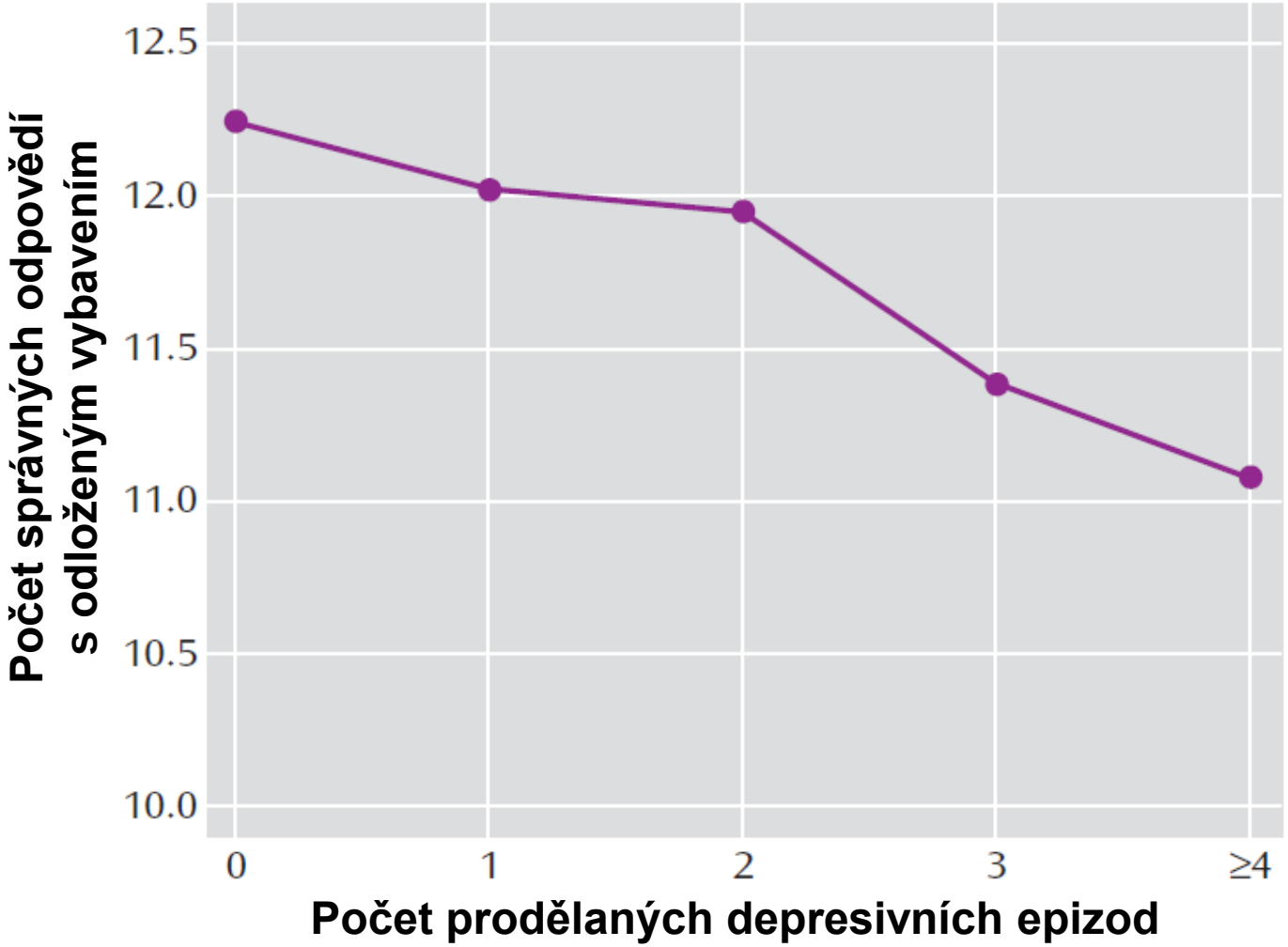
- Expresi … NF)
- Podpor…

Paměť v běžné praxi

Gorwood, Corruble, Falissard, Goodwin (2008) Am J Psych 165, 731

- 8,229 ambulantních pacientů,
- 1,895 se upravilo po 5-20 týdnech
- Zkoumala se verbální paměť
  - WMS
  - Při provádění ovládaná hladinou deprese
  - Při úpravě vztažena k (celoživotnímu) času celkem strávenému v depresi!

Počet správných odpovědí s odloženým vybavením při druhé návštěvě **podle počtu předchozích depresivních epizod** u nemocných s Velkou depresí



Gorwood et al. (2008) Am J Psych 165, 731

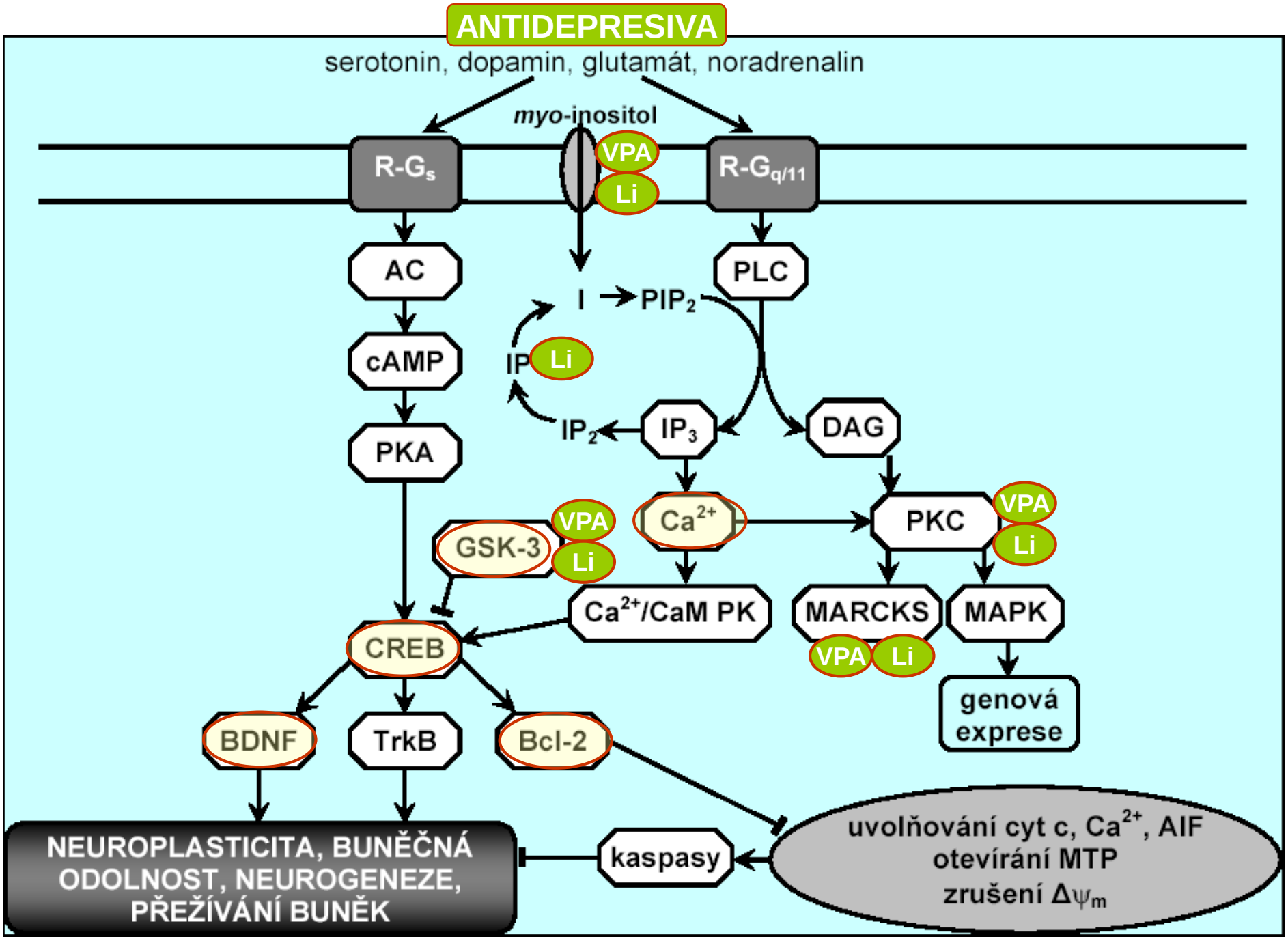
Trochu science-fiction

Atrofované
‘depresivní’

‘Léčené’ či kontrolní

Laskavostí G.Goodwina 2009

Neurotrofní hypotéza


ANTIDEPRESIVA
serotonin, dopamin, glutamát, noradrenalin
myo-inositol
VPA
Li
R-Gs
R-Gq/11
AC
PLC
I
PIP2
cAMP
IP
Li
IP2
IP3
DAG
PKA
Ca2+
PKC
VPA
Li
GSK-3
VPA
Li
Ca2+/CaM PK
MARCKS
MAPK
VPA
Li
CREB
genová exprese
BDNF
TrkB
Bcl-2
NEUROPLASTICITA, BUNĚČNÁ ODOLNOST, NEUROGENEZE, PŘEŽÍVÁNÍ BUNĚK
kaspasy
uvolňování cyt c, Ca2+, AIF
otevírání MTP
zrušení Δψm

Duševní poruchy vedou k neurodegeneraci - afektivní poruchy

- ↓parahipokampálního kortexu u obětí suicidia (Altshuler 1990)
- ↓ počtu interneuronů (vrtsva specifické) ant.cing.kortexu u BAP (Vincent 1997)
- ↓ nonpyramidových neuronů CA2 u BAP (40%) (Benes 1998)
- ↓ kortikálně/laminárních tloušťky u BAP (Rajkowska 1997)
- ↓ objemu ncl.accumbens, bilat. BG (Baumann 1999)
- ↓ denzity a velikosti kortikálních neuronů DLPFC a OFC (Rajkowska 2000)
- ↓ počtu a denzity gliálních buněk v DLPFC (Rajkowska 2000)
- ↓ glie, ne neuronů v subgenuálním PFC u D (24%), BAP (41%) (Drevets 2000)

Biochemická data

Ústav lékařské biochemie 1. LF UK, Odd. biochemie volných radikálů: J. Pláteník, R. Buchal, J. Gáll

Detekce složek antiapoptotických nervových signálních drah v lymfocytech periferní krve (metodou Western imunoblotting):

- CREB (cAMP response element binding protein), + fosfoCREB *(aktivní)*
- GSK-3β (glykogensyntázakináza-3β), + fosfoGSK-3β *(inaktivní)*
- Bcl-2
- BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
- NGF (nerve growth factor)

Koncept deprese jako neurodegenerativního onemocnění 1

- Jsou nalézány společné patogenetické články u depresí a neurodegenerativních poruch manifestujících se syndromem demence.
- Snížená tvorba, uvolnění i vazba neuromediátorů (serotonin, noradrenalin, dopamin, acetylcholin aj.,)
- Nadměrná tvorba homocysteinu
- Neurotransmitéry (serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA, glutamát) aktivují signální dráhy antiapoptotických mechanizmů.
- Snížená tvorba cAMP vede k snížené tvorbě transkripčního antiapoptotického faktoru CREB.

Koncept deprese jako neurodegenerativního onemocnění 2

- CREB aktivuje expresi nervového růstového faktoru BDNF i jeho receptorů.
- BDNF zvyšuje synaptickou plasticitu neuronů a neurogenezi (např. v hipokampu).
- Antidepresiva zvyšují tvorbu CREB a následně BDNF a tak zlepšují synaptickou plasticitu. Po léčbě antidepresivy se u depresivních lidí zlepšují kognitivní funkce.
- U neurodegenerativních onemocnění typu m. Alzheimer jsou shodné změny CREB a BDNF se stejnými konsekvencemi jako u deprese.

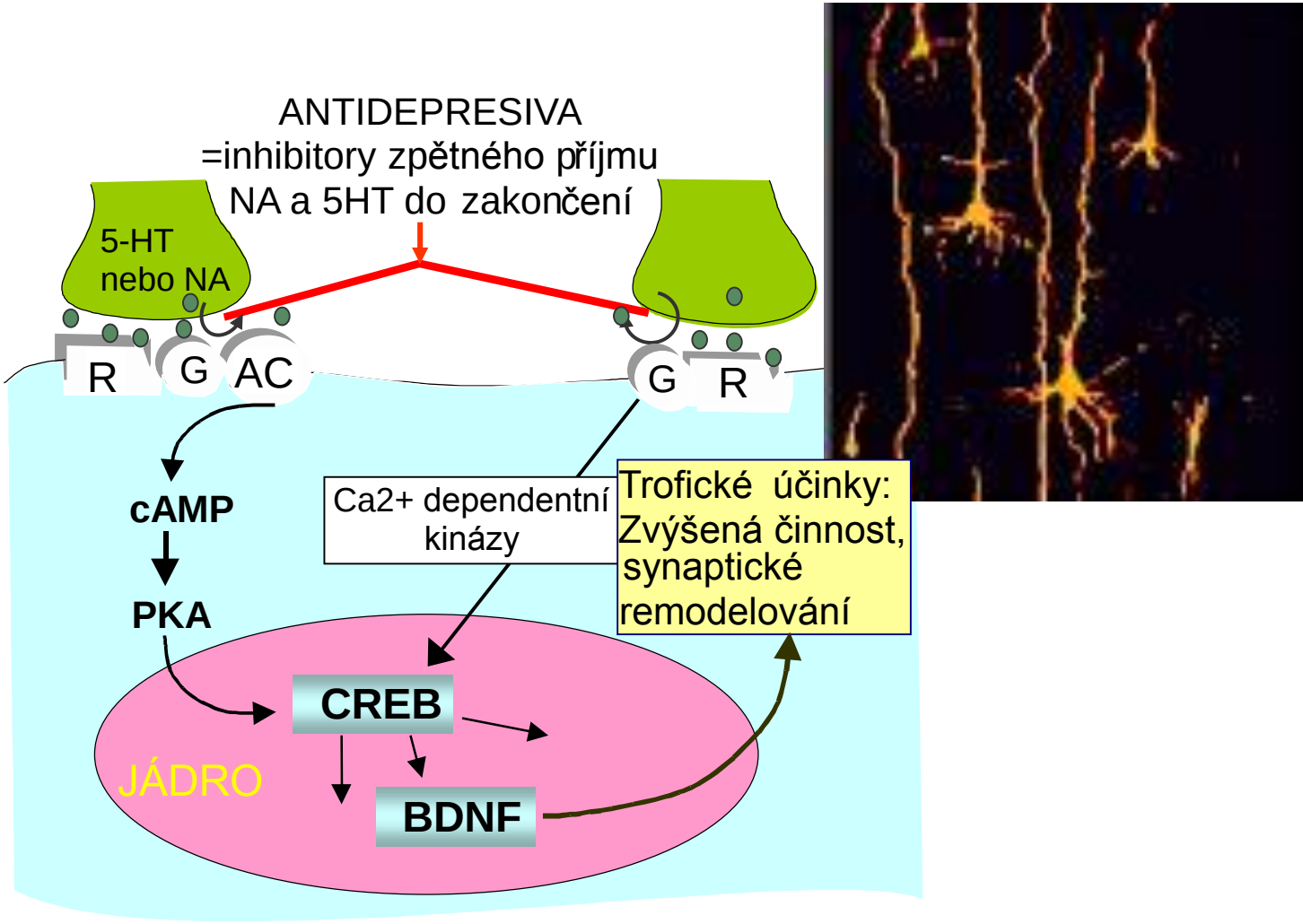
Koncept deprese jako neurodegenerativního onemocnění 3

- U neurodegenerativních onemocnění i u depresí je nalézáno snížení neuronálního energetického metabolizmu. K témuž jevu dochází za podmínek hypoxie a stresu. Tímto je také snížena tvorba CREB, BDNF i antiapoptotického faktoru bcl-2.
- Byla vyslovena hypotéza, že počátek neurodegenerace může mít původ v mutacích mitochondriální DNK.

Koncept deprese jako neurodegenerativního onemocnění 4

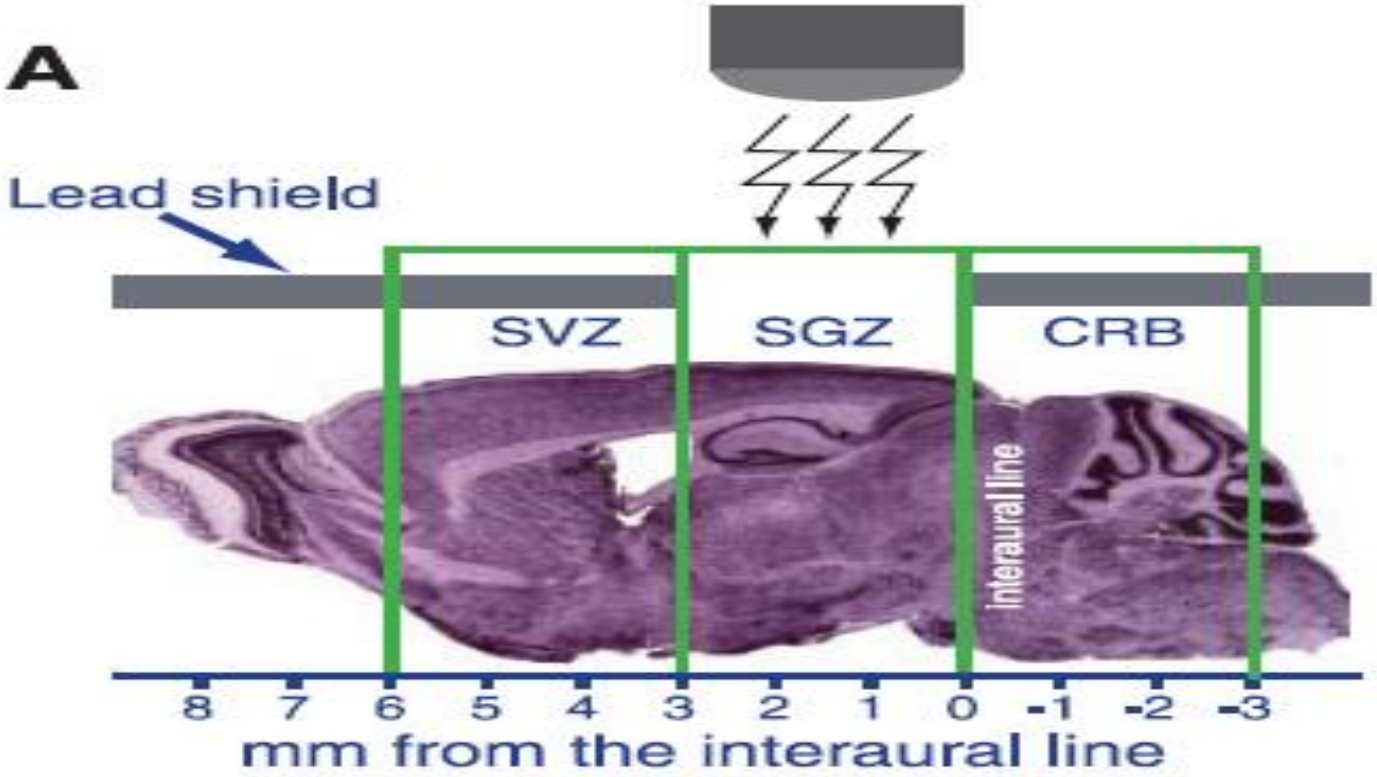
- U depresí a neurodegenerativních demencí se často vyskytují příznaky metabolického syndromu, zejména:
- Zvýšenou inzulinovou rezistenci
- Hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii
- Abdominální obezitu

Molekulárně-buněčná teorie
GENOMICKÉ ÚČINKY ANTIDEPRESIV



Podle *Dumana et al.,1997*

Antidepresiva a Santarelli

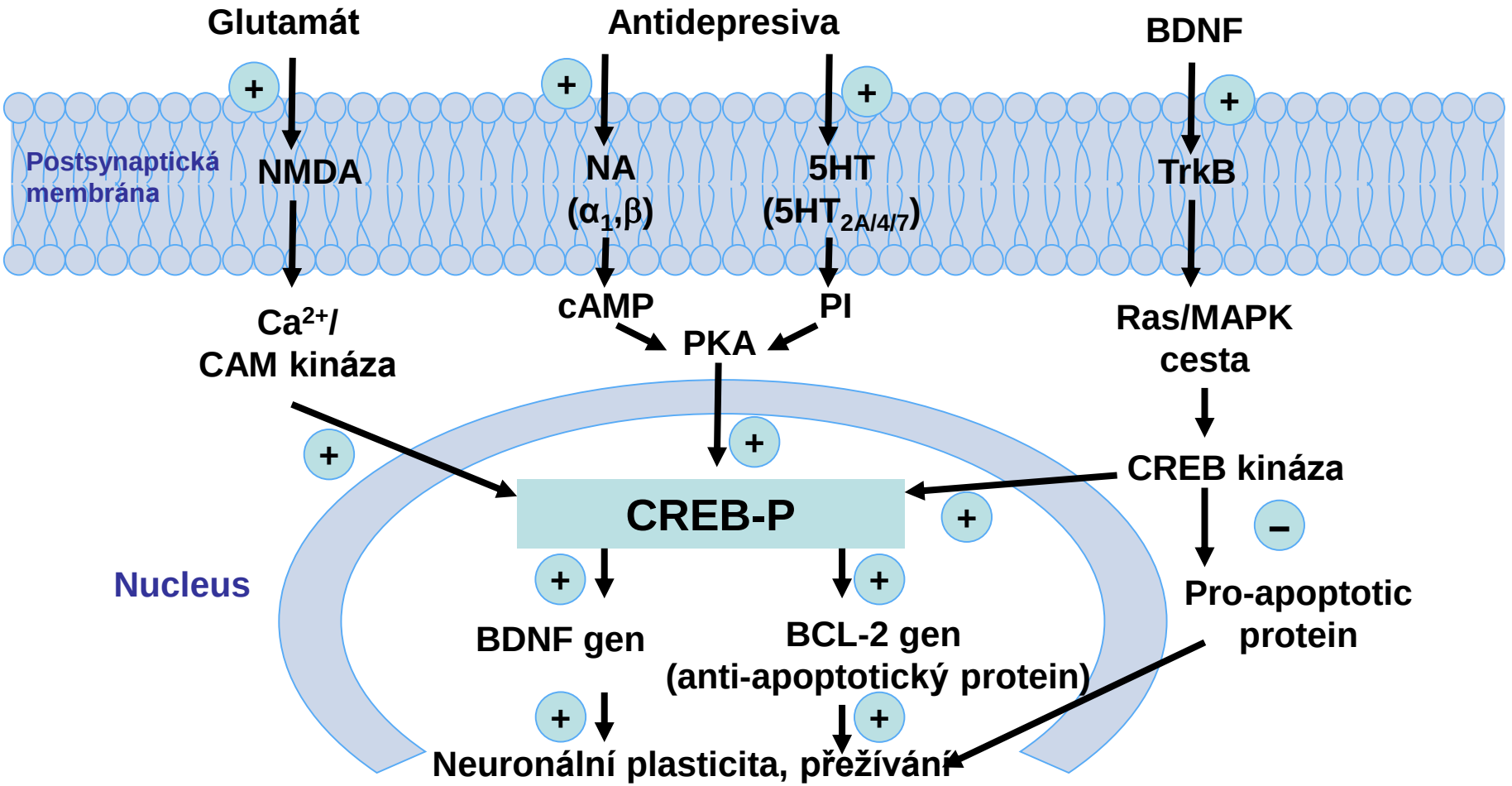


Santarelli et al.

Jak ovlivňuje antidepresivní léčba neurogenezu?

- Antidepresiva, EKT a tělesné cvičení mohou posílit neuroneogenezu v hipokampu
- Serotonin může zajišťovat spojení cestou gyrus dentatus
- Inhibice syntézy serotoninu snižuje proliferaci buněk v hipokampu
- Stres také snižuje proliferaci buněk v hipokampu
- Microarray analýza cDNA genové exprese při dlouhodobé antidepresivní léčbě ukazuje, že je tato spojena se změnami v genech spojených s neurogenezí a synaptogenezí

Antidepresiva, neurotrofní faktory a neuroneogeneze

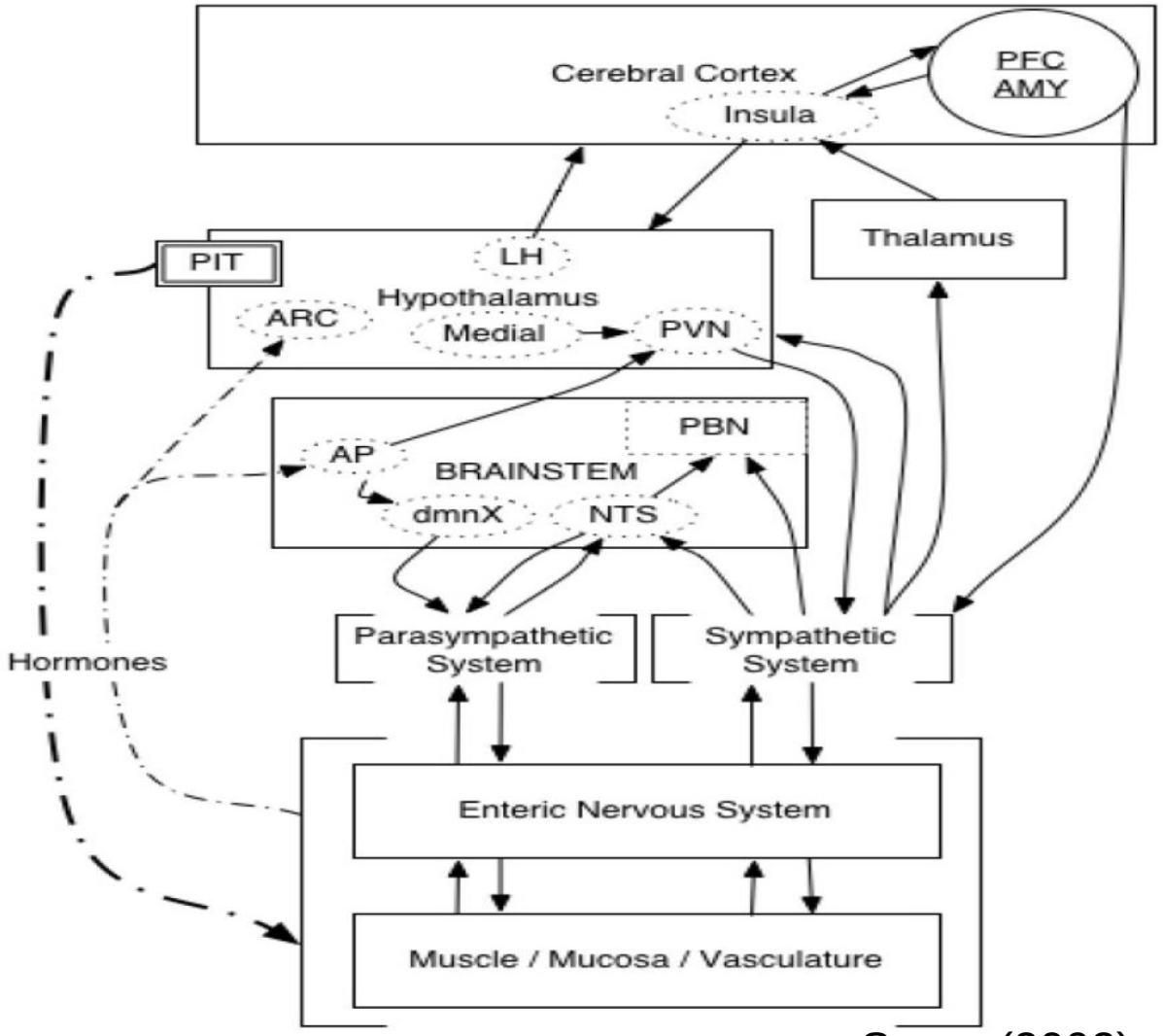


TrkB = troponin receptor kináza
CREB = cAMP response element binding protein
MAPK = neurotrophin-mitogen activating protein kinase

Upraveno dle D'Sa & Duman 2002

GIT hraje roli?

Increased feelings with increased body signals



Saper (2002) and Craig (2002)

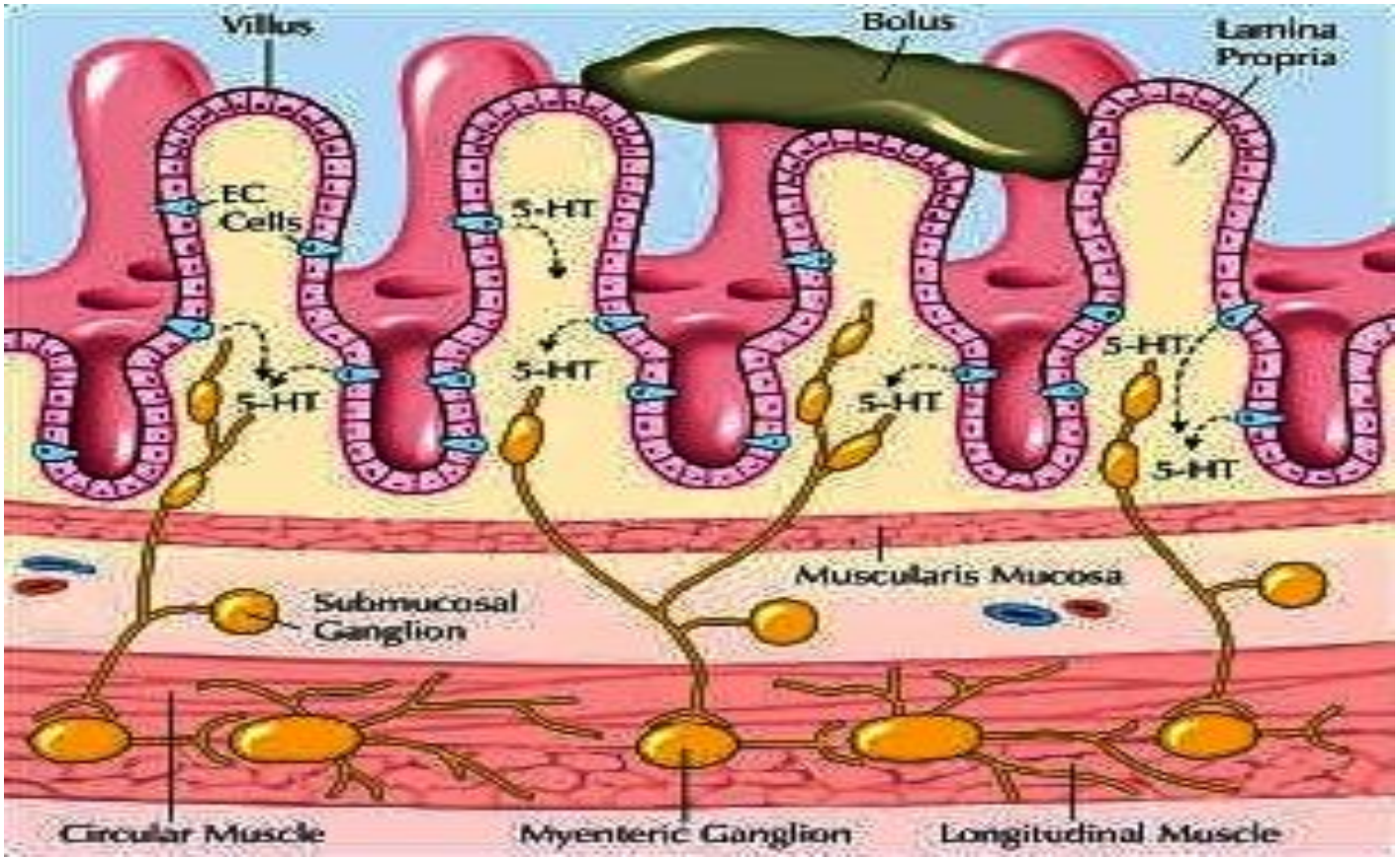
Citlivost k emocím u chronických onemocnění

Table 1 Frequency of participants' labelling the emotion felt while watching the film as the target emotion (i.e. the one intended by the experimenters) and discrete intensity ratings of each emotion while watching each film. For nearly all cells, the target emotion intensity was rated significantly higher ($P < 0.01$) than the other emotions (indicated by[a]). Disgust intensity was rated higher than happiness in fearful stimuli for the normal comparison group (indicated by[b])

Group	Target emotion	Labellling of target emotion (in %)	Discrete intensity ratings for each emotion			
			Happy	Fear	Sad	Disgust
NC	Neutral	71.4	2.14 (0.24)[a]	1.00 (0.00)	1.09 (0.09)	1.02 (0.06)
	Happy	86.7	3.91 (0.25)[a]	1.08 (0.07)	1.37 (0.11)	1.13 (0.06)
	Disgust	80.0	1.81 (0.23)	1.42 (0.10)	1.82 (0.21)	4.52 (0.31)[a]
	Fear	100	1.20 (0.11)	4.55 (0.21)[a]	1.70 (0.16)	2.17 (0.17)[b]
	Sad	97.6	1.54 (0.16)	2.11 (0.17)	5.11 (0.22)[a]	1.47 (0.15)
CA	Neutral	69.2	2.78 (0.72)[a]	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)
	Happy	85.7	4.50 (0.58)[a]	1.20 (0.14)	1.20 (0.22)	1.00 (0.0)
	Disgust	64.3	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)	1.60 (0.45)	5.60 (0.38)[a]
	Fear	91.7	1.00 (0.0)	4.12 (0.47)[a]	1.25 (0.16)	1.87 (0.39)
	Sad	85.7	1.30 (0.57)	2.20 (0.57)	5.60 (0.41)[a]	1.10 (0.11)
CS	Neutral	60.0	2.85 (0.54)[a]	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)
	Happy	75.0	3.90 (0.52)[a]	1.00 (0.0)	1.05 (0.06)	1.00 (0.0)
	Disgust	80.0	1.75 (0.44)	1.20 (0.11)	1.80 (0.35)	4.65 (0.61)[a]
	Fear	80.0	1.20 (0.15)	3.90 (0.56)[a]	1.35 (0.19)	1.90 (0.42)
	Sad	100	1.70 (0.34)	1.55 (0.27)	4.55 (0.47)[a]	1.15 (0.14)

Vianna et al., 2006

Společný neurotransmiter serotonin



Hypotéza

- Souvislost reaktivity GIT a zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů (interleukinů např. IL-1beta. IL-6, TNF-alfa a interferonu gama)

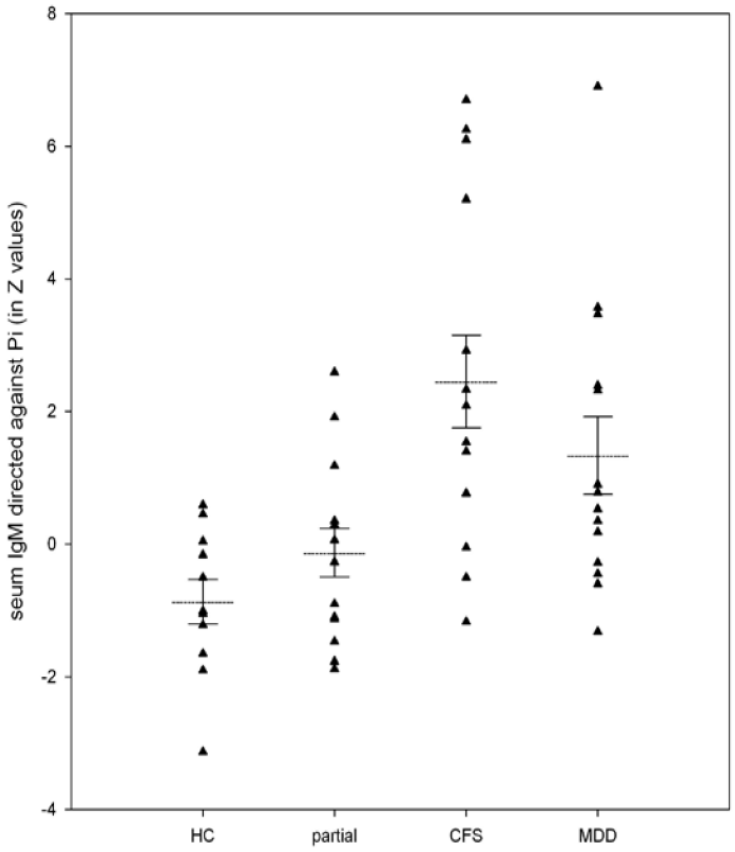
- Cytokiny aktivují indolamin-dioxygenázu a potencují metobolismus tryptofanu na neurodegenerativní quinolinát a neuroprotektivní kynurenát (neuroprotekce/neurodegenerace=neuroprotektivní index)

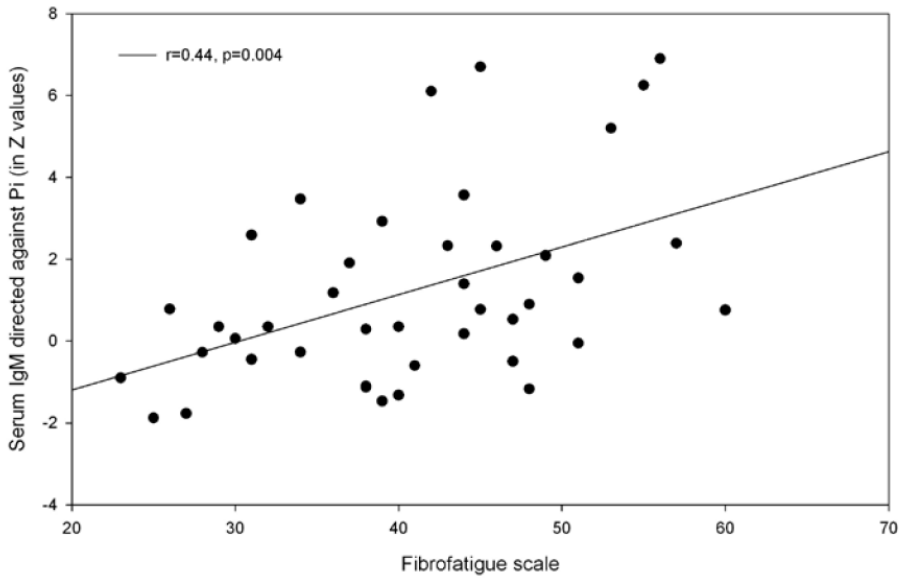
- skupina interleukinů je citlivá k zevním (psychologicky podmíněným) i vnitřním (organicky podmíněným) stresorům a může být spouštěčem depresivního chování (jak je známo například v průběhu léčby virové hepetatitdy C interferonem gama)

- později může být toto chování spuštěno také epizodním vyčerpáním prekurzoru serotoninu tryptofanu

- depresivní porucha je doprovázena také s IgM (auto)imunitní reakcí na některé komponentny lipidových složek membrán (fosfatidylinositol, vedlejšími produkty lipidové peroxidace, malondialdehyd a NO modifikované aminokyseliny, které nebývají detekovány imutním systémem, ale v důsledku oxidativního a *nitrosativního* působení se stávají imunogenními (společné epitopy poškozených i nativních složek)

Protilátky proti fosfatidylinositolu

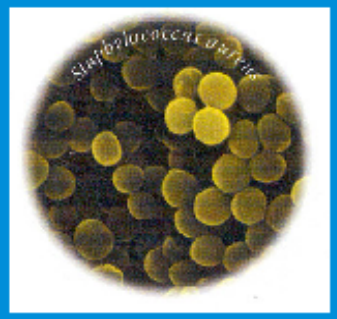




Maes et al. 2007

Lactobacillus casei

Shirotan



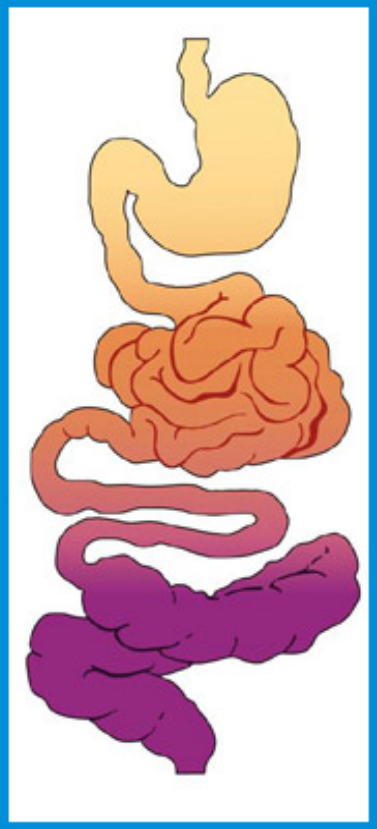
Staphylococcus aureus

Escherichia coli

Bifidobacterium breve

Yakult

The intestinal microbiota: distribution of microbial species through the gut



Stomach: 10^0-10^3 CFU/ml, *Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus*, Enterobacteriaceae, Yeasts

Duodenum and jejunum: 10^2-10^5 CFU/ml^{-1}, *Lactobacillus, Streptococcus, Bifidobacterium*, Enterobacteriaceae, *Staphylococcus*, Yeasts

Ileum and Caecum: 10^3-10^9 CFU/ml, *Bifidobacterium, Bacteroides, Lactobacillus, Streptococcus,* Enterobacteriaceae, *Staphylococcus, Clostridium*, Yeasts

Colon: 10^{10}-10^{12} CFU/g, *Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Lactobacillus,* Enterobacteriaceae, *Staphylococcus*, Yeasts

Table 1. Measurements of serum IgM levels against the LPS of Hafnia Alvei, Pseudomonas Aeruginosa, Morganella Morganii, Pseudomonas Putida, Citrobacter Koseri and Klebsiella Pneumoniae in normal controls and MDD patients.

Variables		normal controls	MDD	p
Hafnei Alvei	IgM	-0.41 (0.98)	0.33 (2.03)	0.1
	IgA	-0.85 (0.71)	0.32 (2.13)	0.01
Pseudomonas	IgM	- 0.28 (1.00)	0.68 (1.83)	0.02
Aeruginosa	IgA	-0.40 (1.14)	0.27 (1.83)	0.13
Morganella	IgM	-0.10 (0.91)	0.98 (2.51)	0.052
Morganii	IgA	-0.88 (0.58)	1.00 (2.73)	0.002
Pseudomonas	IgM	-0.15 (0.85)	1.19 (2.40)	0.01
Putida	IgA	-0.56 (0.94)	0.26 (1.44)	0.02
Citrobacter Koseri	IgM	-0.18 (1.05)	0.61 (1.81)	0.07
	IgA	-0.60 (0.62)	1.09 (3.16)	0.01
Klebsiella	IgM	-0.46 (0.76)	0.07 (1.67)	0.17
Pneumoniae	IgA	-0.93 (1.39)	0.99 (1.90)	0.0004

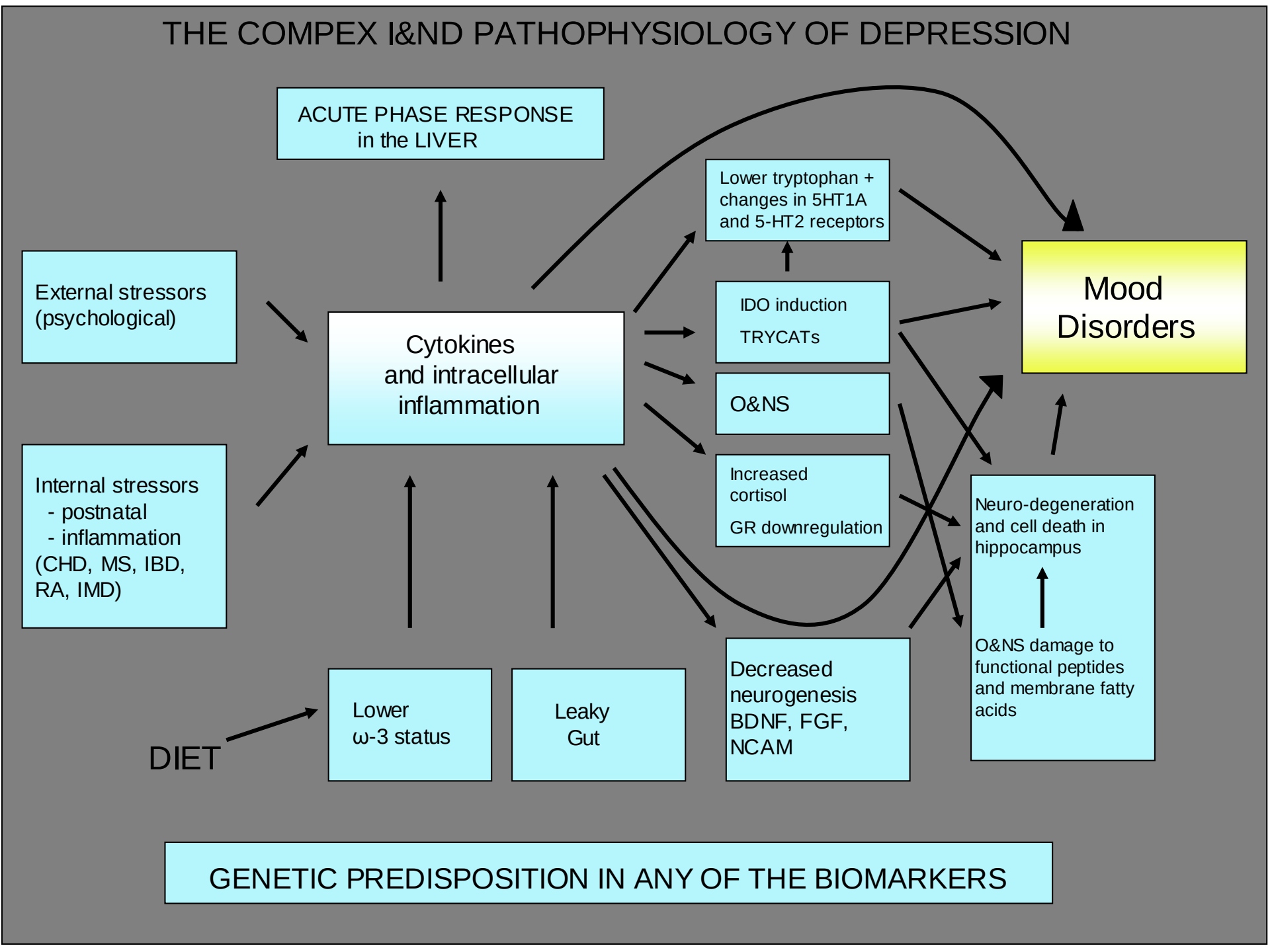
All results are shown as mean (±SD). All results of ANOVAs (df=1/49)

Centrální efekt periferních cytokinů

- IL-1: 5-HT, katecholaminy, HPA
- IL-2: dopamin
- IFNalpha: 5-HT, dopamin, HPA
- IFNgamma: katabolismus tryptofanu
- IL-6: HPA
- TNFalpha: HPA

Proč jsou cytokiny spojeny s etiopatogenezí depresivní poruchy?

- Cytokiny ovlivňují HPA osu
- Cytokiny jsou spojeny s poruchami serotoninu
- Cytokiny dokáží při podání indukovat depresivní symptomy
- Antidepresiva suprimují produkci cytokine


THE COMPEX I&ND PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION
ACUTE PHASE RESPONSE in the LIVER
Lower tryptophan + changes in 5HT1A and 5-HT2 receptors
External stressors (psychological)
IDO induction
TRYCATs
Mood Disorders
Cytokines and intracellular inflammation
O&NS
Internal stressors
- postnatal
- inflammation
(CHD, MS, IBD, RA, IMD)
Increased cortisol
GR downregulation
Neuro-degeneration and cell death in hippocampus
O&NS damage to functional peptides and membrane fatty acids
DIET
Lower ω-3 status
Leaky Gut
Decreased neurogenesis BDNF, FGF, NCAM
GENETIC PREDISPOSITION IN ANY OF THE BIOMARKERS

Efekt antidepresiv

- Suprese Th-1 like cytokinů
- Suprese prozánětlivých cytokinů
- Aktivace negativně imunoregulačních cytokinů (IL-10) a antagonistů (IL-1RA)
- ***Antidepresiva mají signifikantně protizánětlivý a negativní imunoregulační efekt***

Nebo energetika synapse?

Mitochondriální hypotézy

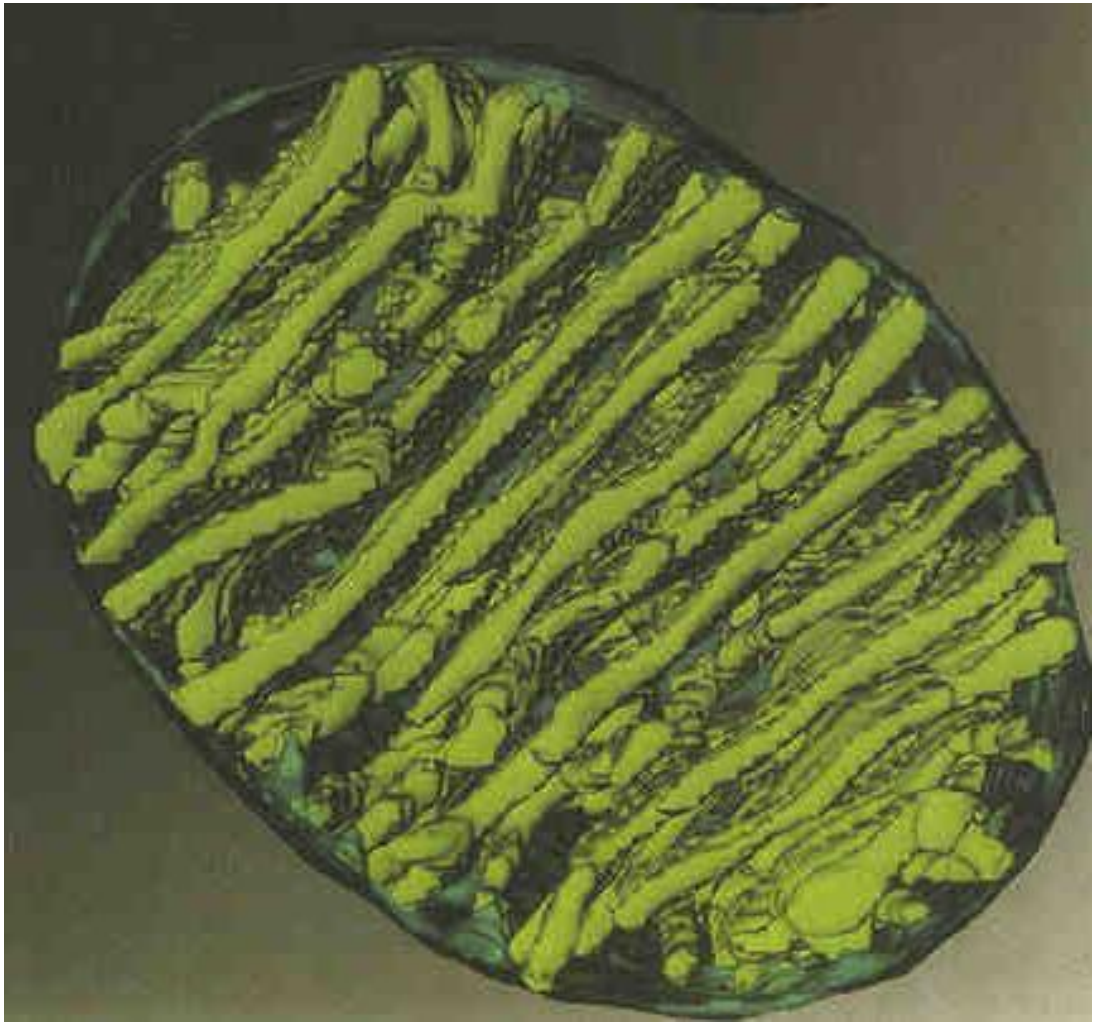
Hypotézy mitochondriální dysfunkce při bipolární afektivní poruše:

1. Polymorfismy/mutace mtDNA nebo delece mtDNA způsobené mutacemi jaderných genů mohou způsobit mitochondriální dysregulaci kalcia, vedoucí k symptomům bipolární afektivní poruchy. Protože kalciová signální cesta má významnou úlohu v regulaci synaptické plasticity je tato hypotéza v souladu s výše uvedenou neurotrofní hypotézou.
2. Mitochondriální dysfunkce při bipolární poruše zahrnují také narušenou oxidační fosforylaci, výsledný posuv ke glykolytické produkci energie, snížení celkové produkce energie (sníženou produkci ATP), změněné koncentrace fosfomonoesterů a změněný metabolismus lipidů.

Mitochondrie

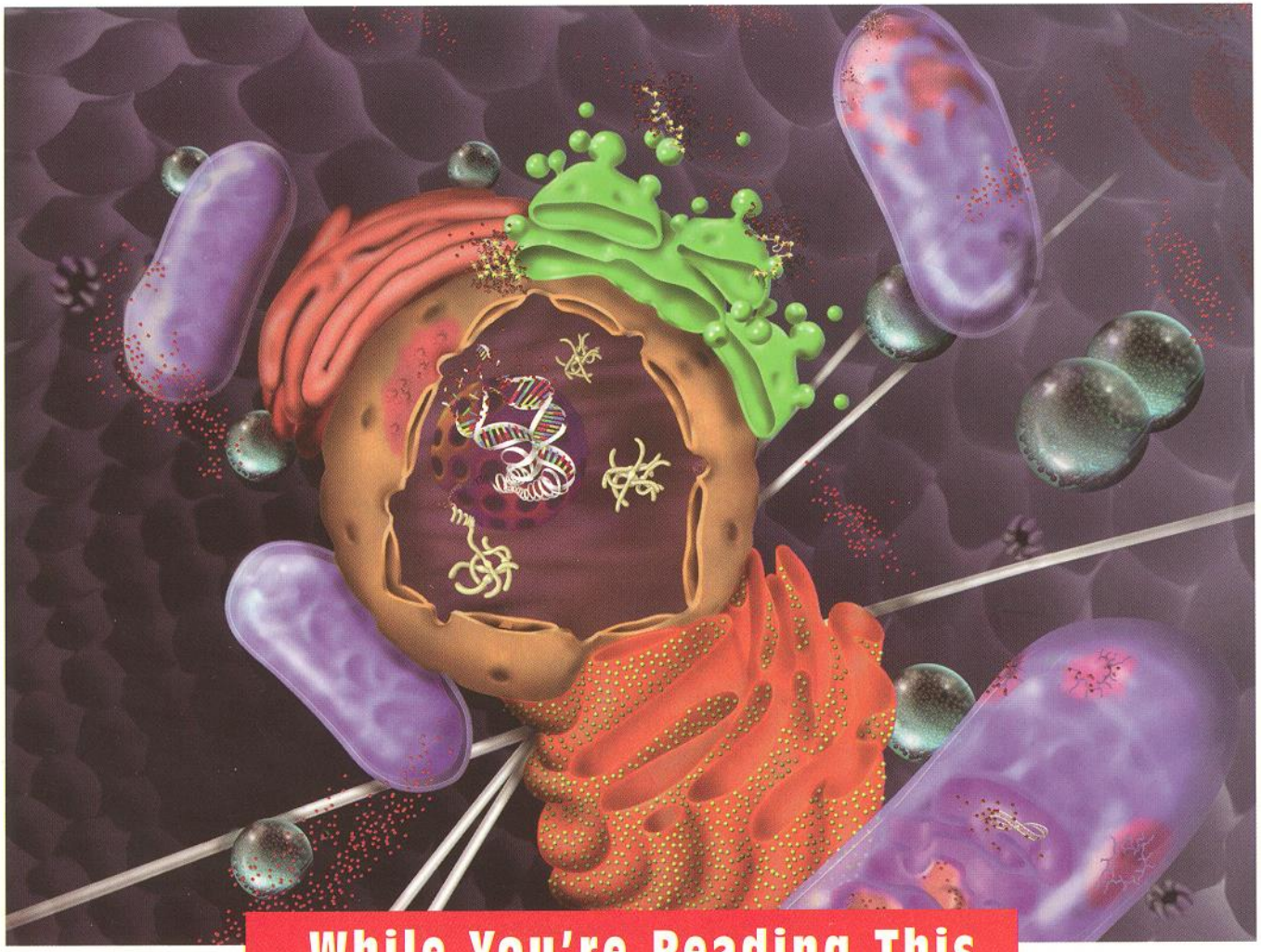
- Mitochondrie jsou buněčné organely odpovědné za procesy citrátového cyklu, oxidační fosforylaci, oxidaci mastných kyselin a rozklad aminokyselin.
- Energetika synapsí je při depresivní poruše a její léčbě antidepresivy silně ovlivněna. Modulátorem odpovědným za účinnost či neúčinnost různých antidepresiv by mohly být mitochondrie.

Mitochondrie – energetický orgán buněk



Inhibice mitochondriální MAO-A			
látka	*IC_{50} (μM)*	*látka*	*IC_{50} (μM)*
klorgylin	0,608	mirtazapin	179
iproniazid	0,696	reboxetin	182
desipramin	30,3	olanzapin	288
amitriptylin	30,5	tianeptin	503
citalopram	80,8	moklobemid	3 250
venlafaxin	84,6	valproát	58 800
		lithium	>200 000

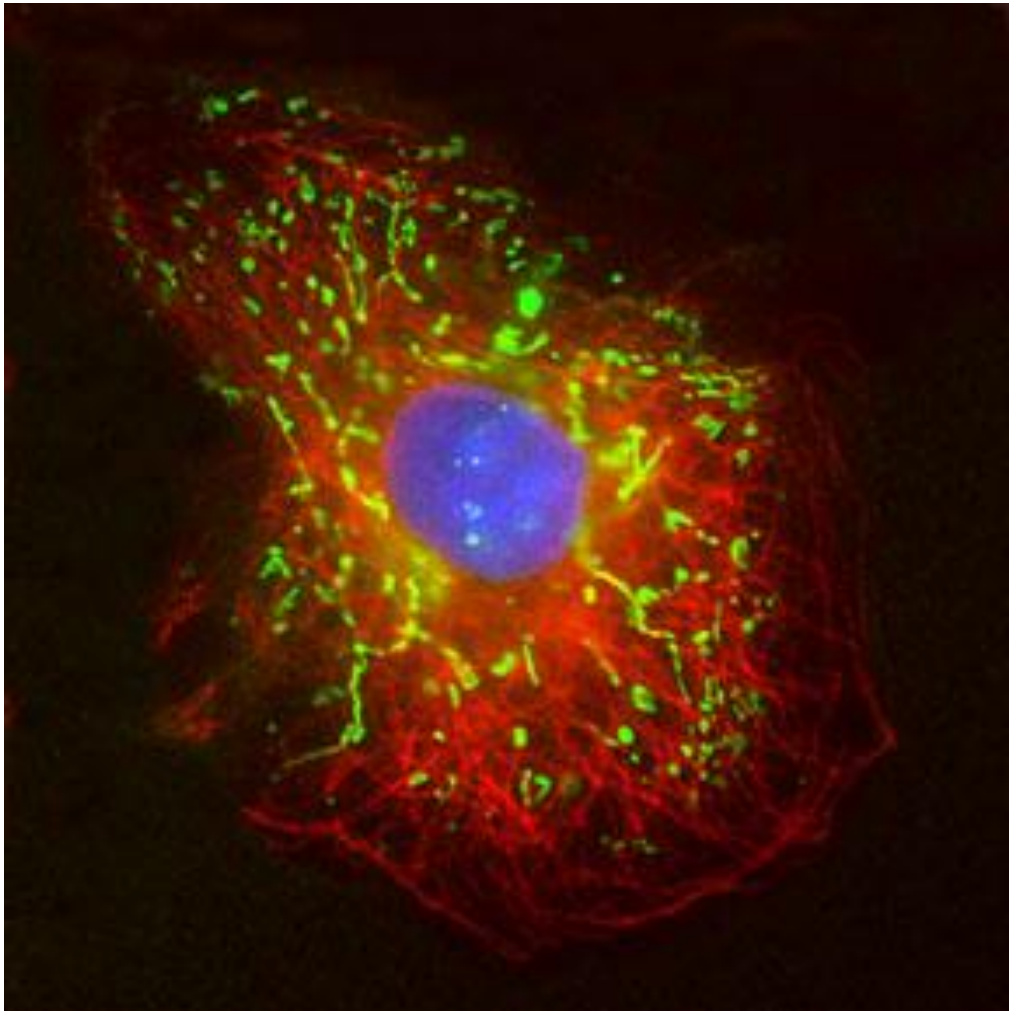
Anebo melatonin?



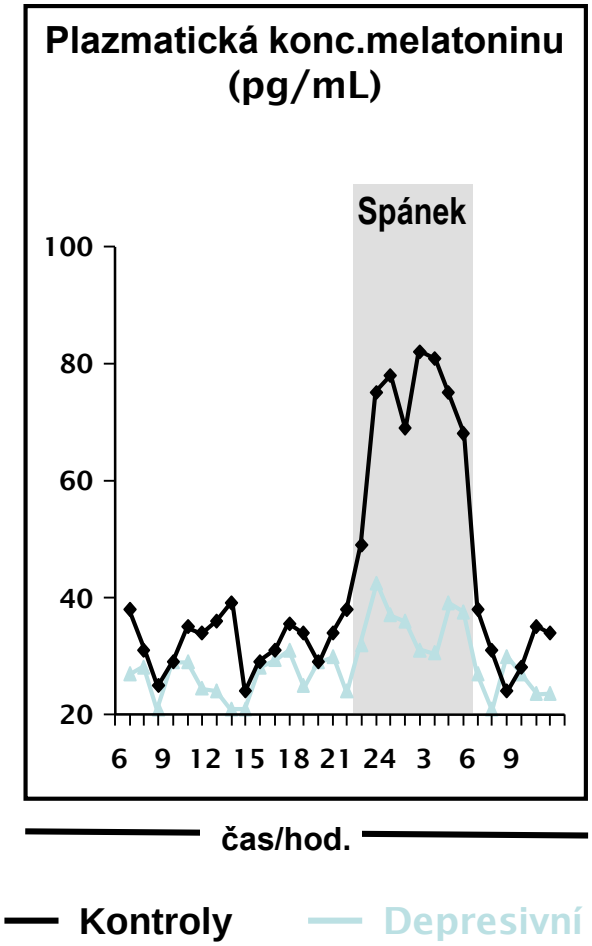
While You're Reading This

free radicals are attacking your vital proteins, lipids and DNA

10,000 mitochondrií v jedné buňce (hlavní zdroj volných radikálů)

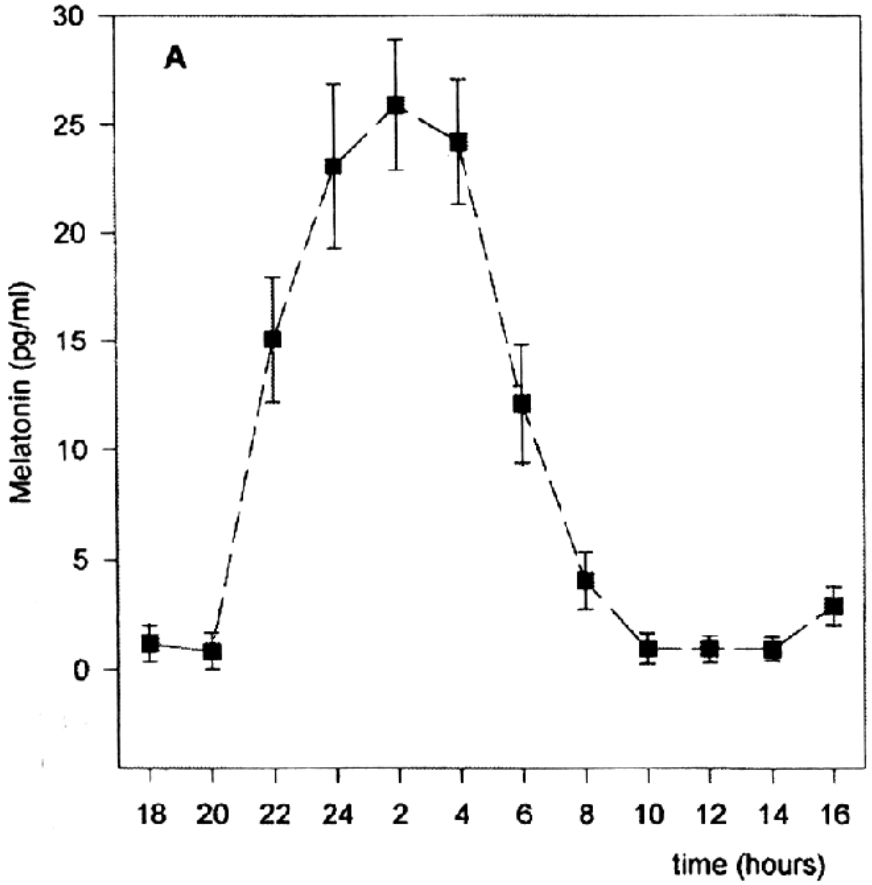


Circadiánní rytmy u depresivních nemocných plazmatická koncentrace melatoninu

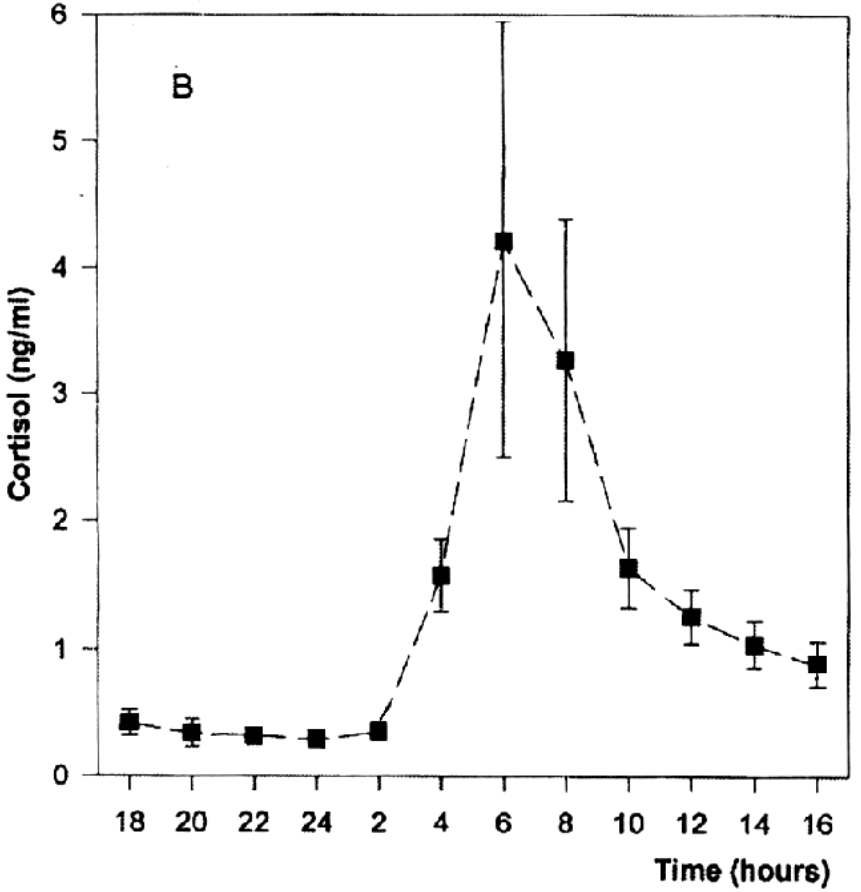


Souetre et al., *Am J Psychiatry* 1988; 145(9):1133-7; *Psychiatry Res* 1989; 28(3):263-78

Melatonin a kortizol - normy



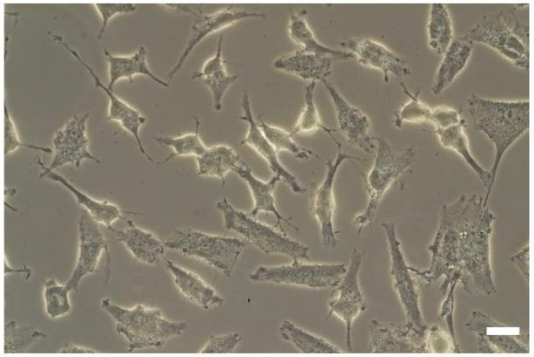
melatonin

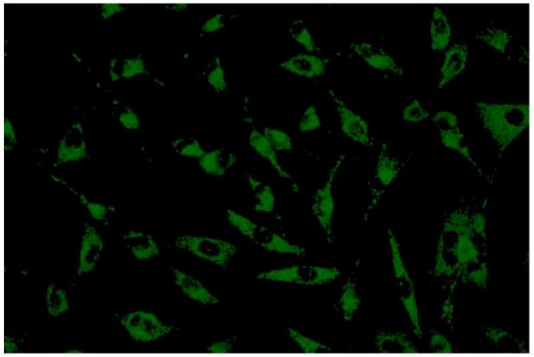


kortizol

Melatonin zabraňuje volným radikálům poškozovat buňky

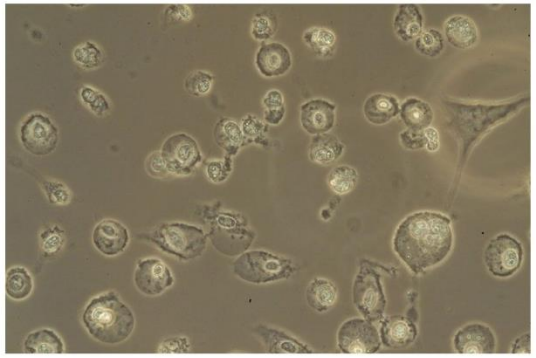
Control

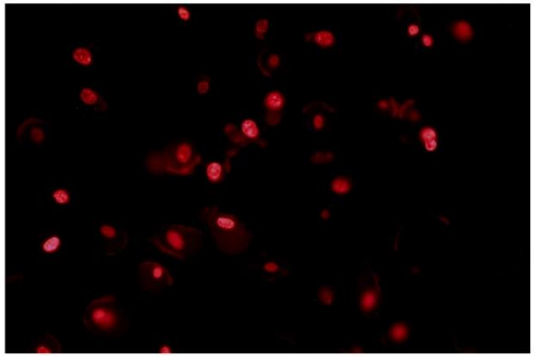




Control

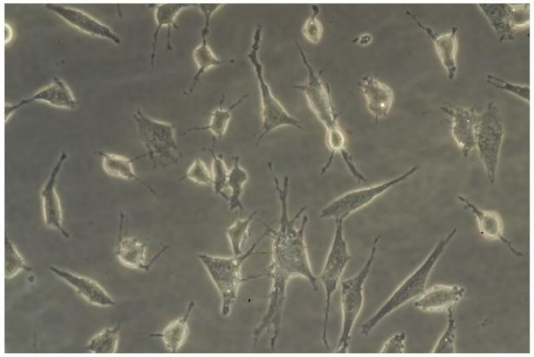
H_2O_2

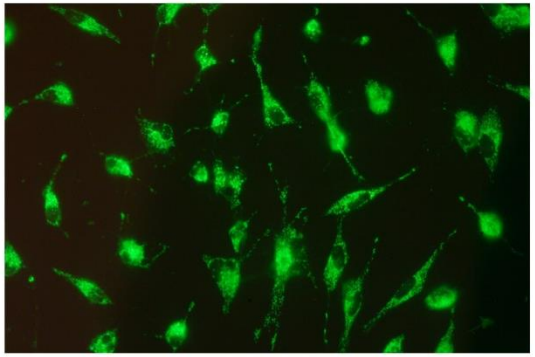




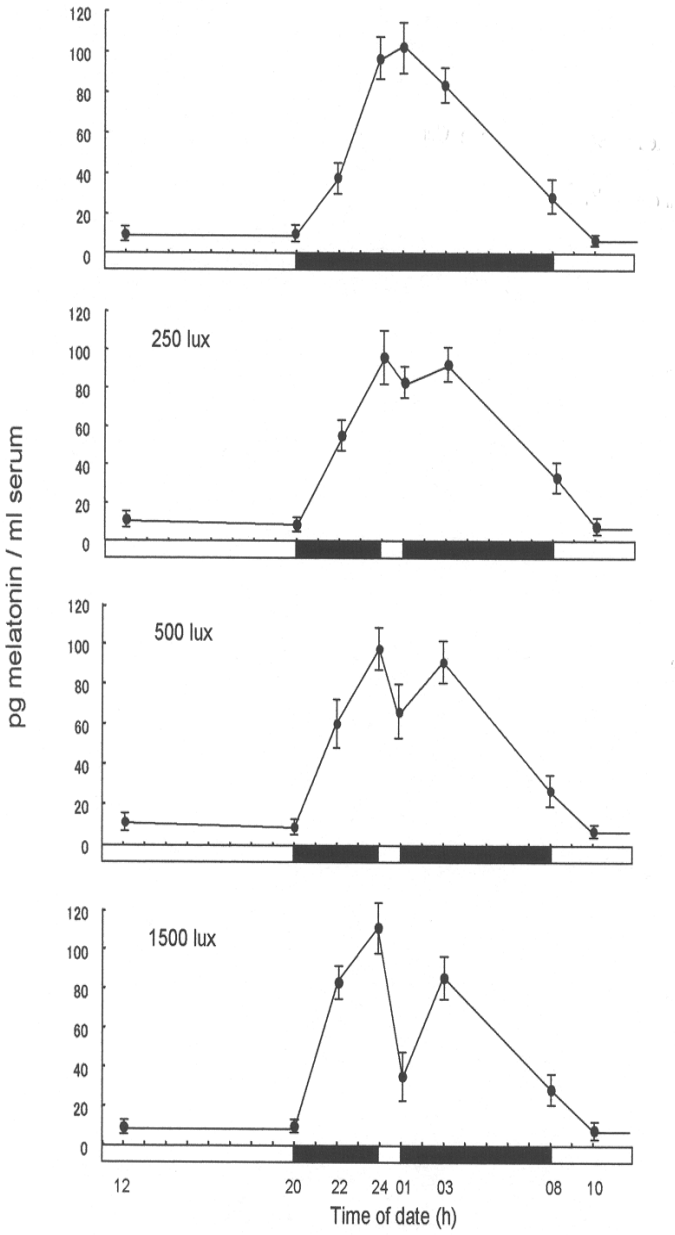
H_2O_2

H_2O_2
Melatonin

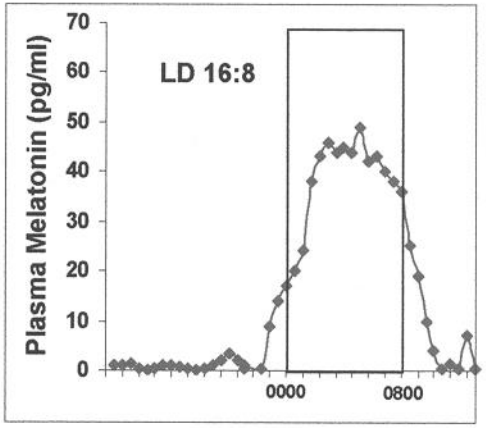




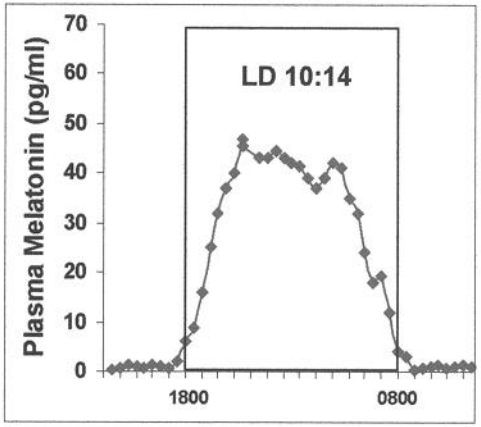
H_2O_2
Melatonin



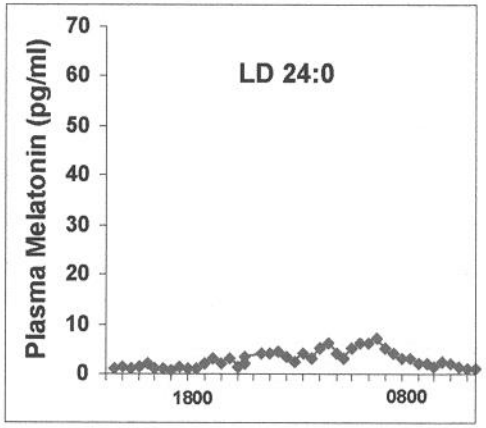
Suprese sekrece melatoninu závisí na intenzitě přítomného světla během noci



Dlouhé dny =
nižší produkce
melatoninu



Krátké dny=
vyšší produkce
melatoninu



Trvalá expozice
světlu=
suprimování
melatoninového rytmu

Děkuji za pozornost