

ХИПОКАМП И ДЕПРЕСИЯ

М. Иванова, Зл. Стоянов, И. Пашалиева, Л. Дечева

Key words: *hippocampus, depression, stress, neurothrophic factors*

Депресията е най-разпространеното психично заболяване, от което страда 5-10% от населението на Европа. Негативното влияние на депресията върху качеството на живот е равно или по-голямо от това на хронични заболявания като исхемичната болест на сърцето и захарния диабет. По прогнозни данни на СЗО през 2020 г. депресията ще бъде на второ място сред причините за намалена трудоспособност в световен мащаб, изпреварвана само от сърдечно-съдовите заболявания.

Хипокампът е част от хипокампалната формация (включваща още gyrus dentatus, subiculum и cortex entorhinalis) и една от структурите на лимбичната система. Дълги години хипокампът беше свързван предимно с механизмите на паметта и с пространствената ориентация. Днес се появяват все повече данни за участие на хипокампа в регулацията на настроението, емоциите и когнитивните процеси (1). Структурните и функционални промени в хипокампа се свързват със заболявания като болест на Алцхаймер, темпорална епилепсия, депресия, шизофрения, тревожни състояния и др.

*Катедра по физиология и патофизиология
УНС по физиология*

Медицински университет

“Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

Hippocampus and depression

*M. Ivanova, Zl. Stoyanov,
I. Pashalieva, L. Decheva*

The hippocampus is one of the structures of the limbic system and part of the hippocampal formation. In addition to its function for memory formation, recent years the hippocampus has been related also to emotions and cognitive functions. There are findings of reduced hippocampal volume in mood disorders, especially in major depression. Hippocampal structural and functional changes have been associated with cognitive impairment in depressed patients. The interaction of the hippocampus with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the role of neurothrophic factors are discussed as possible mechanisms in the pathogenesis of depression.

От хипокампа започват еферентни пътища, достигащи до голям брой корови и подкорови структури, като особено значима роля за функционалната му активност имат двупосочните връзки с други структури на лимбичната система (амигдала, n. accumbens, хипоталамус и др). Хипокампално-префронталният път инервира медиоорбиталните области на префронтална кора, които от своя страна имат проекции в nucleus accumbens (област, свързана с целенасоченото поведение и системата на удоволствието). Изходящи влакна от хипокампа достигат и до предните таламични ядра, преоптичните ядра на хипоталамуса и мамиларните телца, септалните ядра, вентралния стриатум и gyrus cinguli. Тези проекции предполагат вли-

яние върху емоциите, мотивацията, роля в регулацията на хипофизната активност и вегетативните функции. Чрез хипокампа-пално-галамичните пътища се осъществяват влияния върху новата кора, което определя роля на хипокампа в осъществяване на поведенческите реакции и в регулацията на функционалната активност на мозъка.

В последното десетилетие се натрупаха данни за въвличане на различни мозъчни структури в механизмите на депресията. Сред тях водещо място заемат хипокампът и фронталните дялове на амигдалата; вероятна роля имат и вентралната тегментна област, nucleus accumbens и хипоталамуса. При изследвания на мозъка с методи за образна диагностика и post-mortem изследвания при пациенти с депресия се откриват нарушена структура и/или активност на префронтална кора, предна цингуларна кора, вентрален стриатум, амигдала и хипокамп (2). Въпреки наличието на сходни промени в споменатите мозъчни структури, все още не са налице ясни критерии и наличие на консенсус по отношение взаимовръзката между обективната находка при пациентите и депресивното състояние.

Участието на хипокампа в структурните и функционални нарушения съпровождащи депресията, е доказано чрез образна диагностика (ядрено-магнитен резонанс) и post-mortem изследвания. В мозъка на пациенти с депресивни разстройства се установяват намаление на обема и променена метаболитна активност на хипокампа (2,3). Намалението на хипокампа-палния обем се характеризира с намалена големина на невроните и изразена редуция на невропила (дендритните разклонения и шипчета) (4). При пациенти с често повтарящи се депресивни състояния, намалението на обема корелира с честотата на депресивните епизоди и продължителността на депресивното състояние преди лечението (3,5). Установена е и корелация между терапията с антидепресанти и промените в хипо-

кампа-палната активност (6). Все още е неясно дали редуцията на хипокампа-палния обем отразява предразположение към депресия или е следствие от наличието на психическото заболяване.

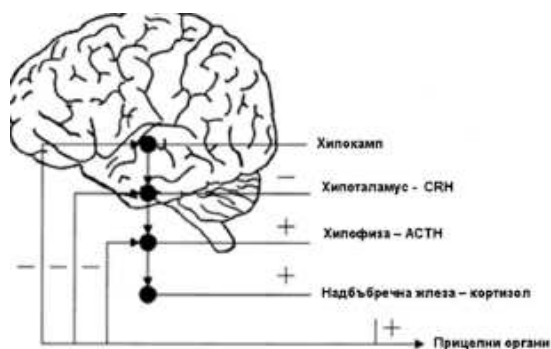
Наред със структурните промени, нарушенията във функционална активност на хипокампа също допринасят за влошаването на обучението и паметта при депресивните състояния (7). Дисфункцията на хипокампа би могла да се свърже и с други симптоми при депресивните разстройства. Например, когнитивните смущения при пациенти с депресия биха могли да са резултат от участието на хипокампа във формирането на декларативната памет, а за анхедонията би могла да допринесе нарушената връзка между хипокампа и вентрален тегментум.

Изследванията относно ролята на наследствеността и влиянието на околната среда върху промените в хипокампа отчитат по-малко участие на генетичните фактори при хора (при 40% от изследваните близнаци от мъжки пол), докато при примати процентът е по-висок (54% от животните) (8,9). Генетични проучвания установяват връзка между намалението на хипокампа-палния обем и гени, свързани с разстройствата на настроението (10). Морфологичните особености на хипокампа са фактор, разкриващ предразположение към депресия; също така настъпилите промени в тази структура в хода на заболяването затрудняват процеса на лечение (11).

Стресът се счита за един от водещите фактори в развитието на депресията. Реакциите на организма при стрес се контролират от невроендокринна система, в която участват хипоталамуса, хипофизата и надбъбречната жлеза, секретират глюкокортикоиди (хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос, НРА ос). Хипокампът оказва модулиращо влияние върху активността на НРА ос и едновременно е прицел за действието на глюкокортикоидите (ГК). В хипокампа има висо-

ка концентрация на глюкокортикоидни рецептори, чрез които се осигурява отрицателна обратна връзка към хипоталамуса, за да се намали освобождаването на ГК. Сигналите от хипокампа потискат базалната и стрес-индуцирана секреция на кортикотропин-освобождаващ хормон (CRH) от хипоталамуса, адренокортикотропен хормон (ACTH) от хипофизата и ГК от надбъбречната жлеза (12).

Стресът играе основна роля в хистопатологичните промени в хипокампа, наблюдавани при депресия и изразяващи се в атрофия и клетъчна смърт (13,14). Високите нива на кортизола са пряко свързани с нарушената невронална пластичност и клетъчна преживяемост в хипокампа. Глюкокортикоидите при физиологични концентрации усилват инхибиторното влияние върху активността на НРА ос, но във високи концентрации (например при хроничен стрес), увреждат хипокампа неврони (14). Като се вземе предвид увеличената активност на НРА ос и повишените нива на глюкокортикоидите при депресивните разстройства, както и отрицателния ефект на стреса и ГК върху хипокампа, би могло да се допусне, че нарушената активност на ХПА ос допринася за намалението на хипокампа обем (15).



Фиг. 1. Взаимовръзка между хипокампа и НРА при стрес. Активирането на НРА ос е потенциален увреждащ фактор за хипокампа.

В последното десетилетие се натрупаха факти за връзката на невротрофич-

ните фактори с психичните заболявания. Установено е, че стрес и генетични фактори могат да повишат глюкокортикоидните нива и да нарушат клетъчната пластичност чрез намаляване експресията на невротрофични фактори (16). Намалената продукция на невротрофични фактори води до структурни и функционални увреждания в лимбичната система и особено в хипокампа.

Хипотезата за ролята на невротрофичните фактори днес е водеща сред теориите за патогенетичните механизми на депресията. Според тази теория, намалената продукция на невротрофичните фактори е причина за стрес-индуцирано невроанатомично увреждане, а възстановяването и постигането на ремисия при депресивните разстройства зависи в голяма степен от повишаване на нивата на тези фактори.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) е широко разпространен в централната нервна система, където участва в регулацията на клетъчната преживяемост, пластичност, растеж и невронална смърт. Хипокампа е мозъчната структура с най-висока експресия на BDNF. BDNF е един от многото растежни фактори (заедно с фибробластен растежен фактор, съдов ендотелен растежен фактор и др.) чиято нарушена експресия се свързва с патогенезата на депресивните разстройства. Чрез намаляване експресията на тези растежни фактори, стресовите въздействия потискат хипокампа неврогенеза, синаптичната пластичност и водят до атрофични промени, което обяснява когнитивните нарушения и хипокампа атрофия, съпътстващи депресията (17).

Неврогенезата в хипокампа, и особено факторите, които я повлияват, са предмет на огромен брой изследвания, предвид възможността натрупаните знания да се използват при лечението на невродегенеративните заболявания. Все още не е напълно изяснена ролята на BDNF в този процес, тъй като наличните факти

са доста противоречиви. Изследванията при животински модели на депресия установяват, че стимулирането на хипокампалната невrogenеза оказва антидепресивен ефект. Опитите с животни показват, че стресовите въздействия, глюкокортикоидите и високоенергийната електромагнитна радиация повлияват негативно невrogenезата (18). Положителен ефект се наблюдава под действие на физическо натоварване и стимулиране на мозъка чрез доставяне на нова информация, при което се наблюдава и корелация с повишаване на нивата на BDNF в хипокамп (19,20).

Хипокампът е част от сложната система, чиято нарушена активност е свързана с депресивните разстройства. Биологичните процеси и свързаните с тях мозъчни области, участващи в регулацията на настроението и когнитивните функции са толкова обвързани структурно и функционално, че не биха могли да се разглеждат изолирано една от друга. Разкриването на морфологичните и функционални промени в хипокамп, чрез изследвания на пациенти с депресия и използване на животински модели на депресия, допринася за разбирането на патогенезата на това многофакторно заболяване, както и за установяване на механизмите на действие на антидепресантите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Small SA, Schobel SA, Buxton RB et al. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 585–601
2. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118
3. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598–607.
4. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 640–50.
5. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957–66.
6. Goldapple K, Segal Z, Garson C et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 34–41.
7. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E et al. Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 637–645.
8. Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, et al. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1145–51.
9. Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 2001; 11: 754–62.
10. Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 177–83.
11. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 492–9.
12. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute

- and chronic stress. Ann N Y Acad Sci* 2008; 1148: 64-73.
13. McEwen BS. *Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. Metabolism* 2005; 54: 20-3.
 14. Sapolsky RM. *Glucocorticoids. hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
 15. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. *Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 617-626.
 16. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J et al. *Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry* 2003; 53: 707-42.
 17. Pittenger C, Duman RS. *Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 88-109.
 18. Eisch AJ, Cameron HA, Encinas JM, Meltzer LA, Ming GL, Overstreet-Wadiche LS. *Adult Neurogenesis, Mental Health, and Mental Illness: Hope or Hype? J Neurosci* 2008; 28: 11785- 91.
 19. Cotman CW, Berchtold NC. *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci* 2002; 25: 295-301.
 20. Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, et al., *Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. Exp Neurol* 2000; 164 :45-52

Адрес за кореспонденция:

M. Ivanova
Dept. of Physiology and Pathophysiology,
Faculty of Medicine,
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St., Varna 9002, Bulgaria
e-mail: msvelikova@yahoo.com