Układy cholinergiczne i monoaminergiczne w mózgu. Ich rola fizjologiczna i w procesach patologicznych

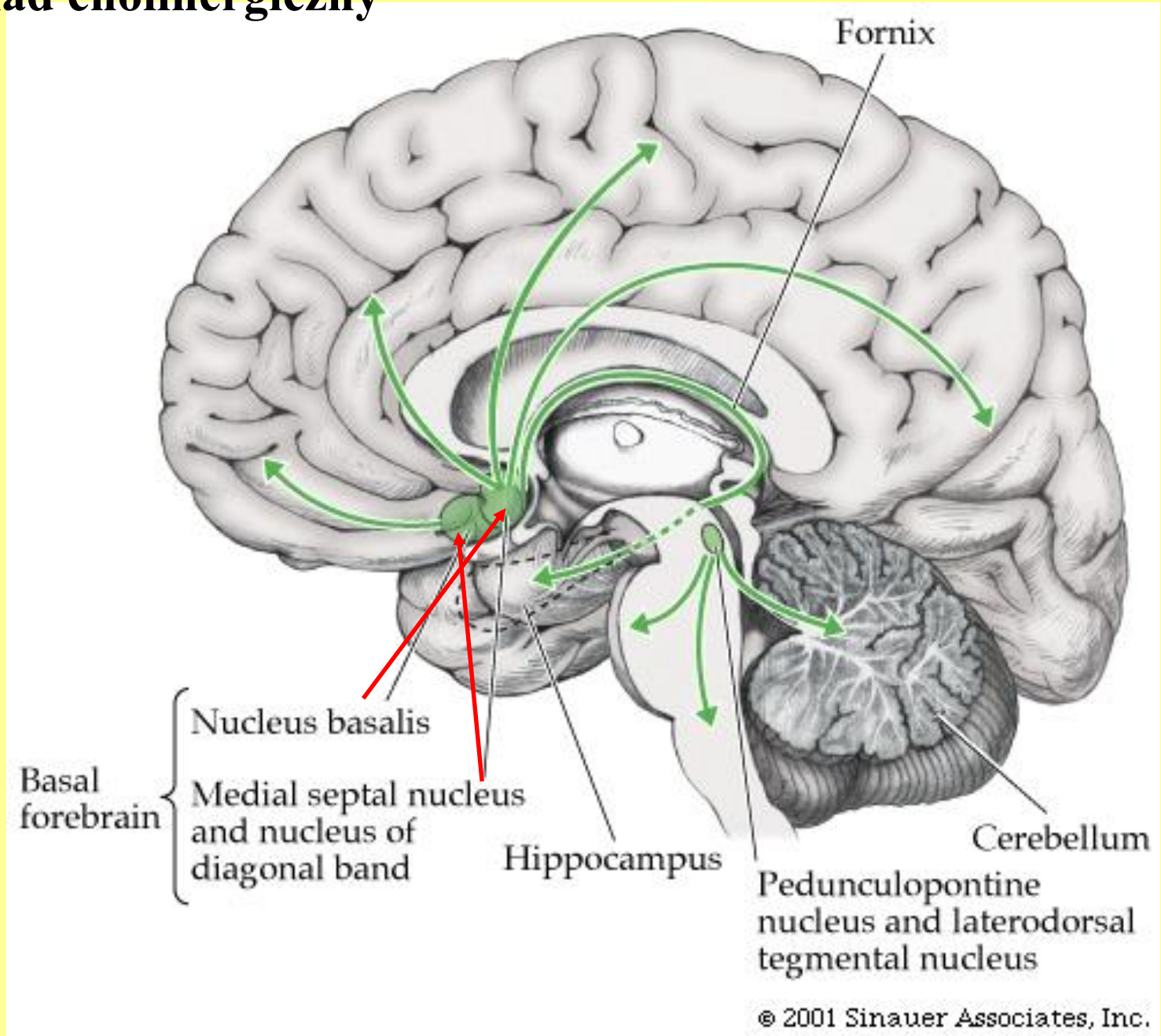
Ogólne uwagi

- Układy cholinergiczne i monoaminergiczne mózgu charakteryzują się tym, że:
  - neurony (ściślej, „ciała” albo inaczej perikariony neuronów) używające tych neurotransmiterów występują w postaci relatywnie niewielkich skupisk w ściśle określonych strukturach anatomicznych mózgu
  - Aksony tych neuronów docierają do najodleglejszych struktur i obszarów mózgu a nawet rdzenia
- Z tego powodu nawet intuicyjnie można spodziewać się roli tych układów w ogólnych systemach regulacyjnych aktywności mózgu zwł. np. dotyczących nastroju, snu i czuwania
- W wykładzie omówimy rolę tych systemów w
  - kontroli snu i czuwania
  - Rolę monoamin w depresji

Układy cholinergiczne

- Główne ośrodki cholinergiczne:
  - w podstawnej części przodomózgowia (zwł n. basalis Meynerti, jądro podstawne Meynerta)
  - W pniu mózgu na pograniczu mostu i śródmózgowia
- Spadek ekspresji acetylotransferazy cholinowej (ChAT) w całej korze mózgowej u chorych na Ch. Alzheimera i zanik neuronów w nucleus basalis Meynerti pośrednio wskazuje na rozległy zakres projekcji neuronów tego jądra
- Jądro Meynerta gra rolę w analizie bodźców wzrokowych (aktywacja kory wzrokowej V1 z uwrażliwieniem jej na nowy bodziec z siatkówki za pośrednictwem pobudzających receptorów nikotynowych cholinergicznych a zarazem z wyhamowaniem impulsacji korowo-korowej przez receptory muskarynowe w innych neuronach kory wzrokowej)
- Rola ośrodków cholinergicznych w pniu mózgu omówiona dalej (dot. regulacji snu)

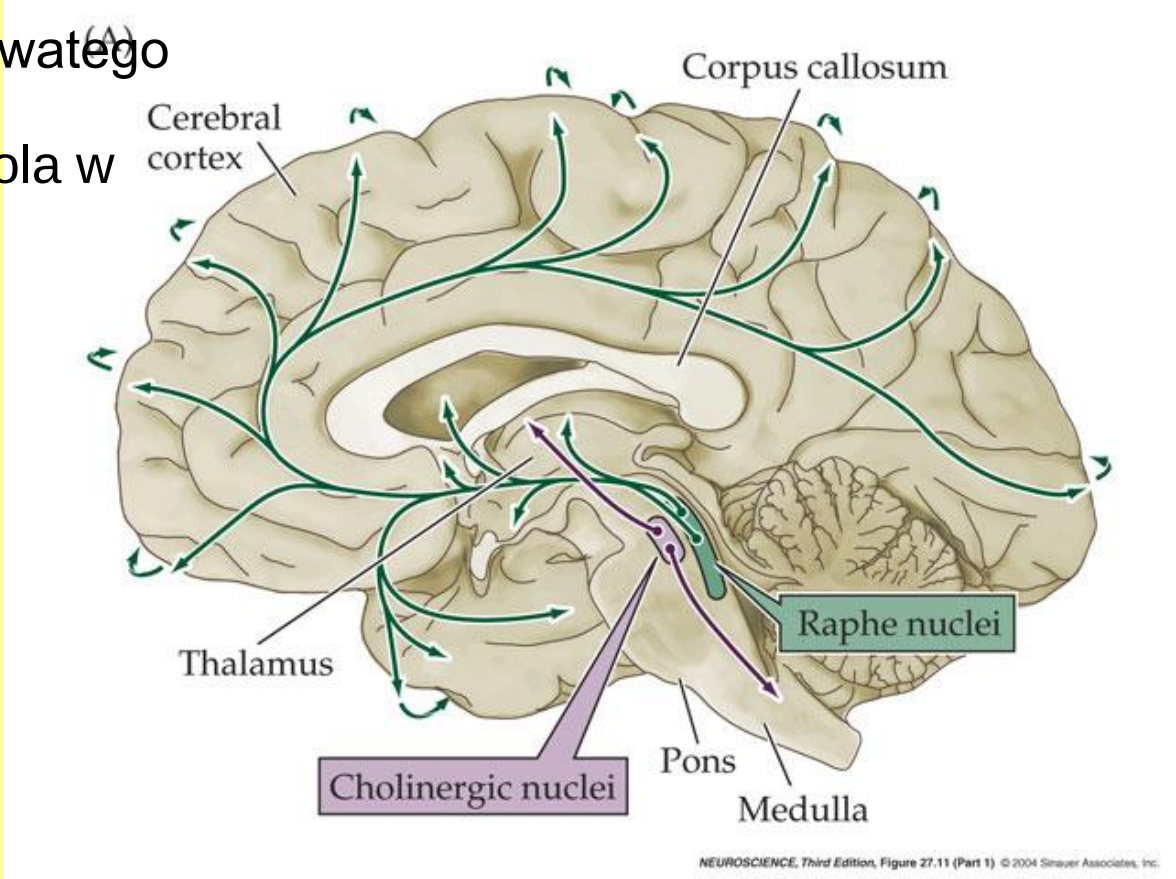
Układ cholinergiczny



n. Basalis
Meynerti
Nr. 6089/06

Cholinergiczne neurony „czuwania”

- Cholinergiczne neurony aktywującego układu siatkowatego na pograniczu mostu i śródmózgowia - kluczowa rola w regulacji aktywności mózgu (czuwanie kontra sen)



Układy monoaminergiczne

- Dopamina, Noradrenalina, Adrenalina
  - Powstają z tyrozyny
    - (hydroksylaza tyrozyny, dekarboksylaza DOPA, beta hydroksylaza dopaminy, fenyloetanolamino-N-metylotransferaza)
- Serotonina (5HT)
  - powstaje z tryptofanu
- Histamina
  - Powstaje z histydyny

Układy monoaminergiczne

- Monoaminy:
- Wykazują rozproszone działanie przypominające bardziej hormony niż neurotransmitery
- znaczne stężenia pozakomórkowe
- dyfuzja nawet na 20 mikronów,
- rozproszona dystrybucja receptorów,
- zakończenia synaptyczne często w formie „paciorków-żylaków”

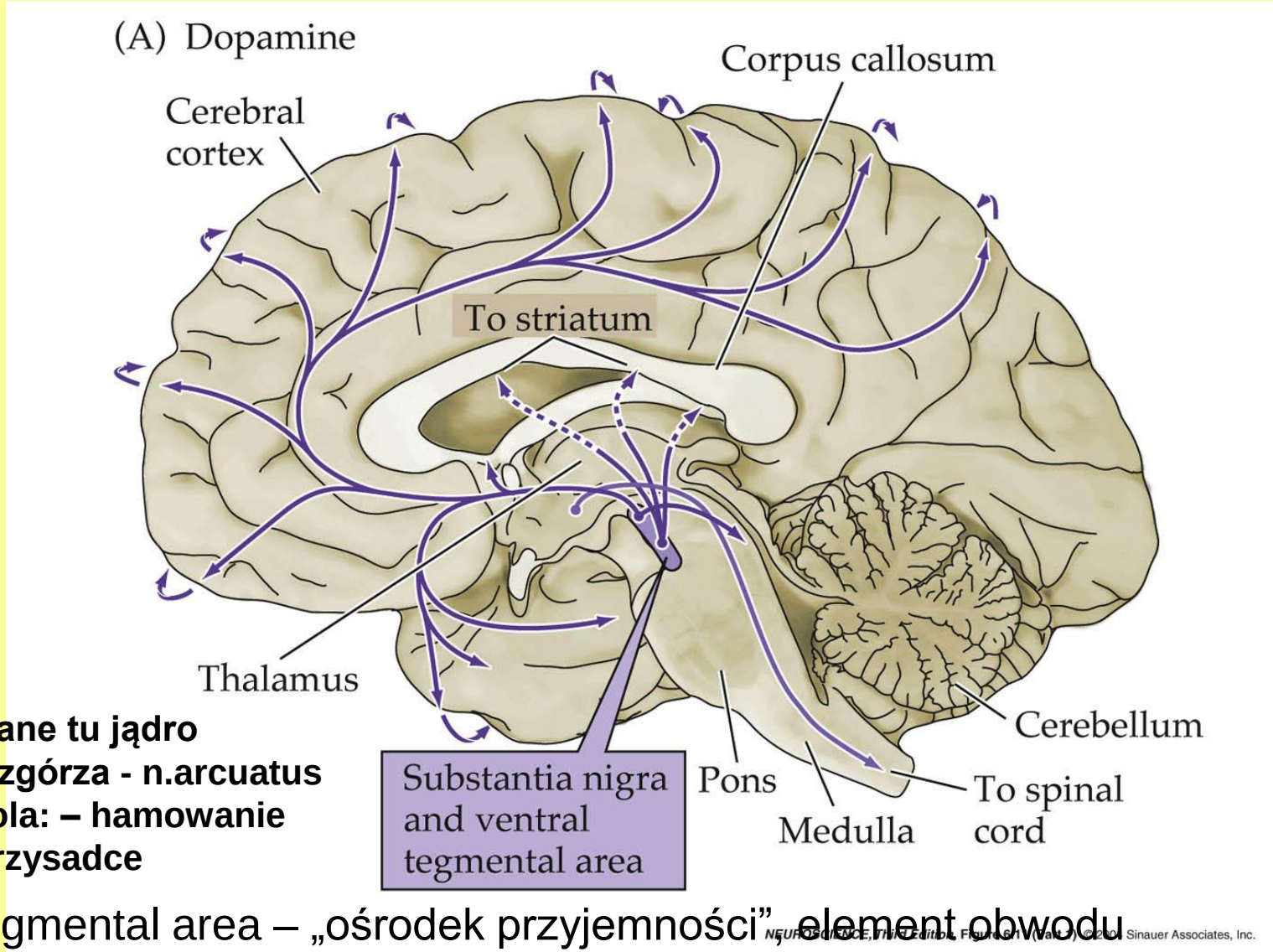
- Wszystkie korzystają z tego samego transportera pęcherzykowego (VMAT)
- Korzystają z podobnych systemów inaktywacji

Układy monoaminergiczne

- **Inaktywacja :**
  - Wychwyt
    - transportery o wysokim powinowactwie – DA-T (dla dopaminy), NE-T (noradrenaliny), SER-T (serotoniny) obecne na zakończeniach synaptycznych
    - nie są ściśle swoiste i wychwytują co najmniej jeszcze jedną z wymienionych monoamin)
    - Transportery o niskim powinowactwie (umiejscowione z dala od zakończeń synaptycznych)
      - Organic cation transporter (także wychwyt histaminy)
      - Plasma membrane monoamine transporter
  - Rozkład enzymatyczny
    - Katecholo-O-metylotransferaza (COMT) – pozakomórkowo
    - Monoaminooksydaza A (MAO-A) wewnątrzkomórkowo (także dla histaminy)

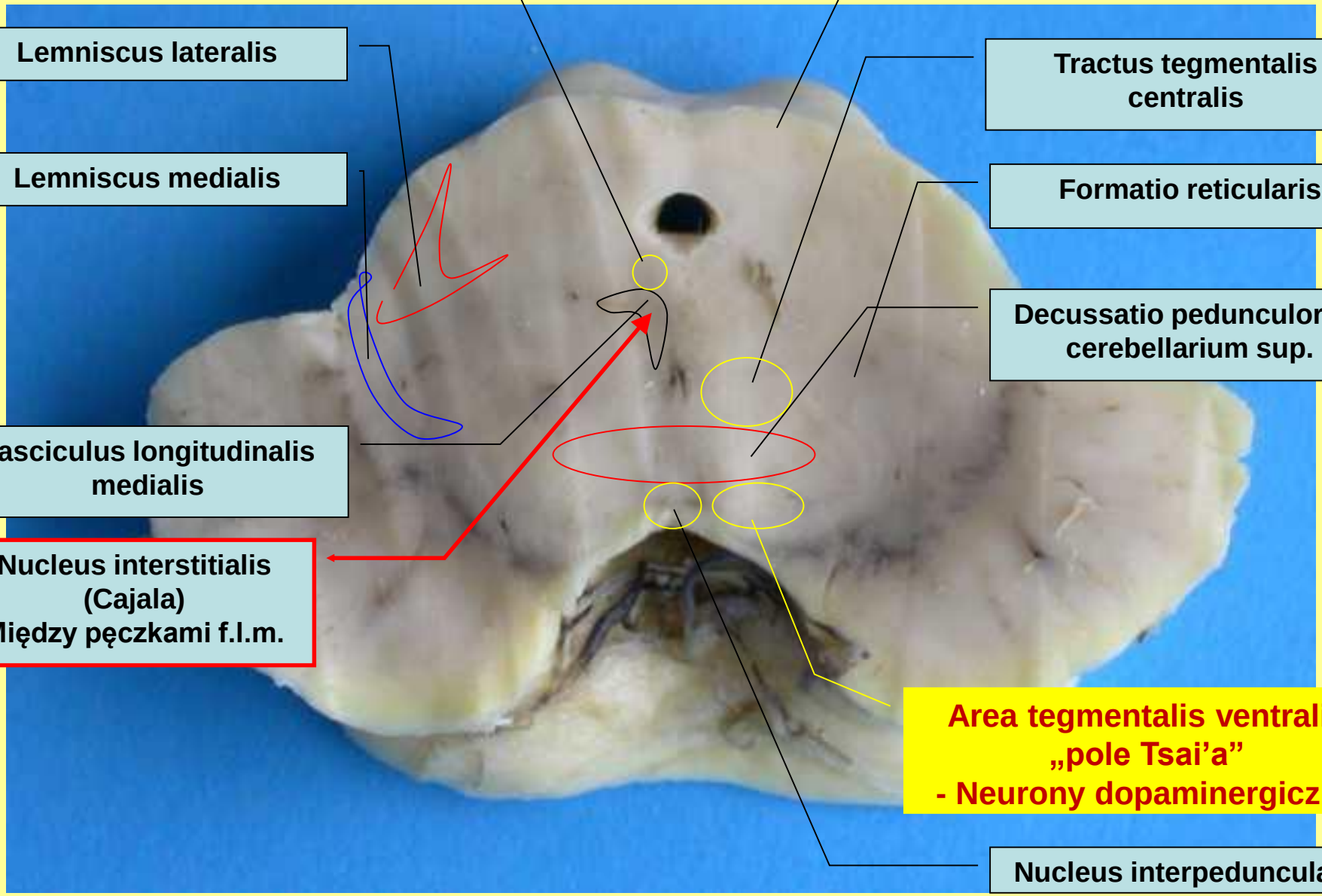
Układy dopaminergiczne

Dystrybucja neuronów dopaminergicznych i ich wypustek

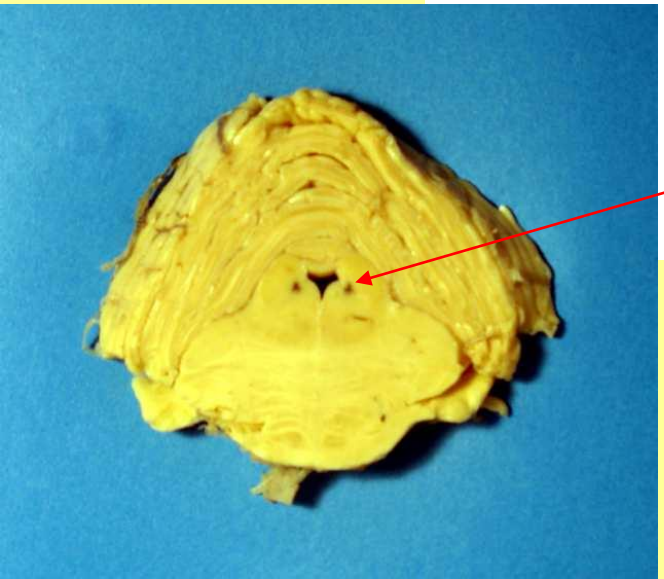


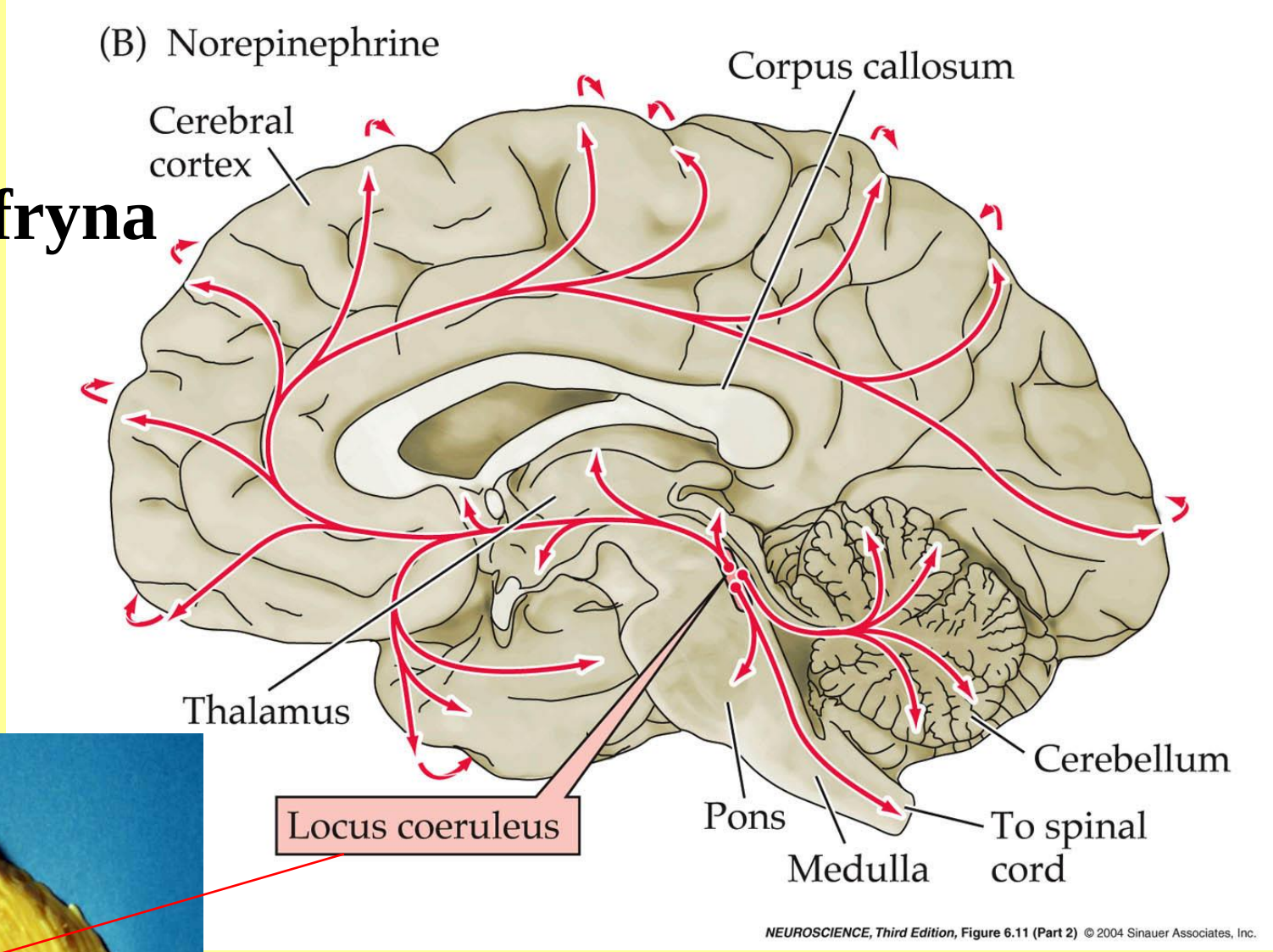
Ponadto nie pokazane tu jądro łukowate podwzgórza - n.arcuatus hypothalami; rola: – hamowanie prolaktyny w przysadce

VTA – ventral tegmental area – „ośrodek przyjemności”, element obwodu nagrody, gra rolę w uzależnieniach gł od kokainy, są w nim też neurony GABAergiczne z licznymi gap-junctions


Nucleur n. trochlearis IV
Colliculus inferioris
Lemniscus lateralis
Tractus tegmentalis centralis
Lemniscus medialis
Formatio reticularis
Decussatio pedunculorum cerebellarium sup.
Fasciculus longitudinalis medialis
Nucleus interstitialis (Cajala)
Między pęczkami f.l.m.
Area tegmentalis ventralis
„pole Tsai'a"
- Neurony dopaminergiczne
Nucleus interpeduncularis

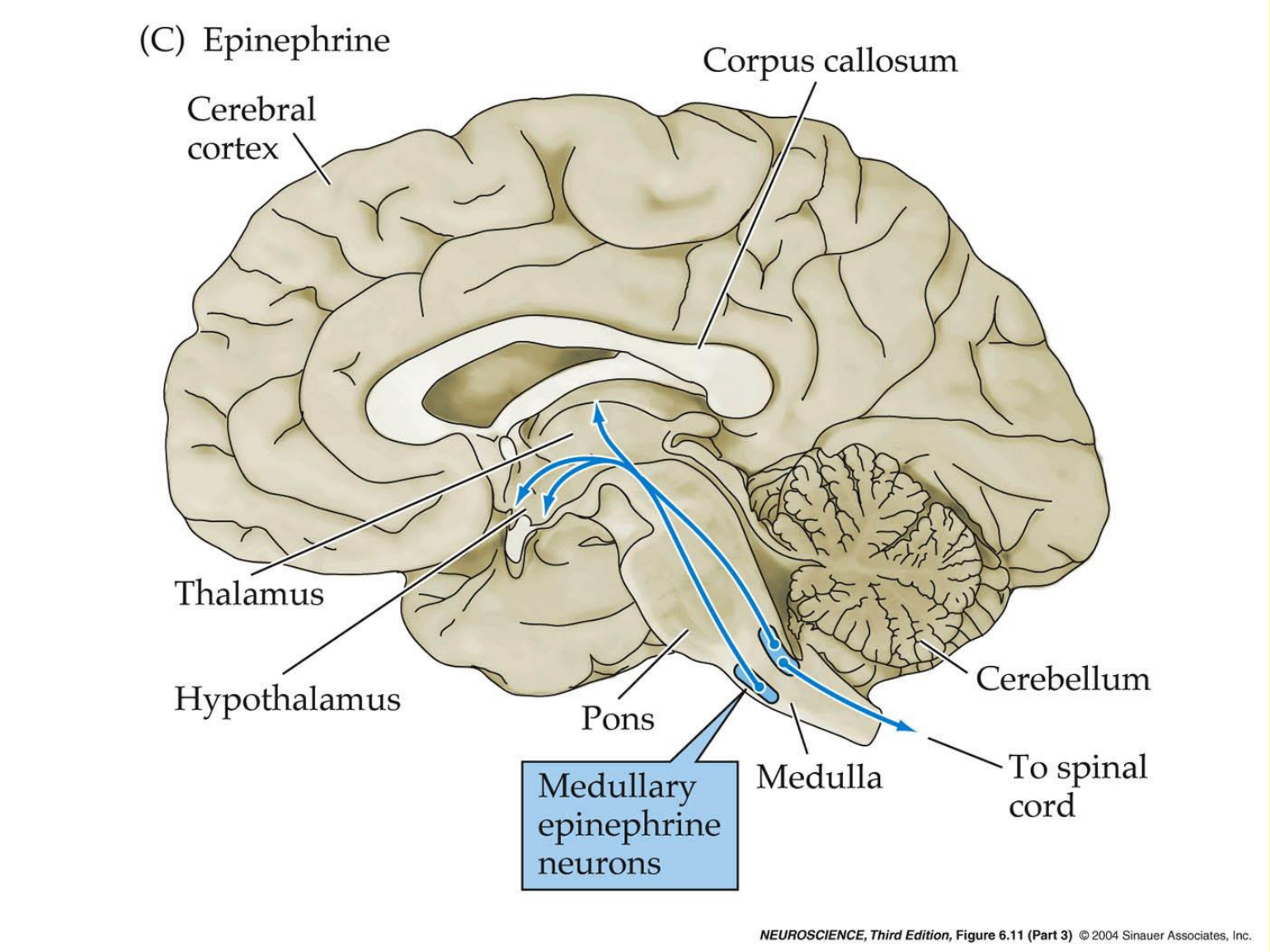
norepinefryna





Dystrybucja neuronów noradrenergicznych i ich wypustek : jądra miejsca sinawego (n.l.coeruleus)

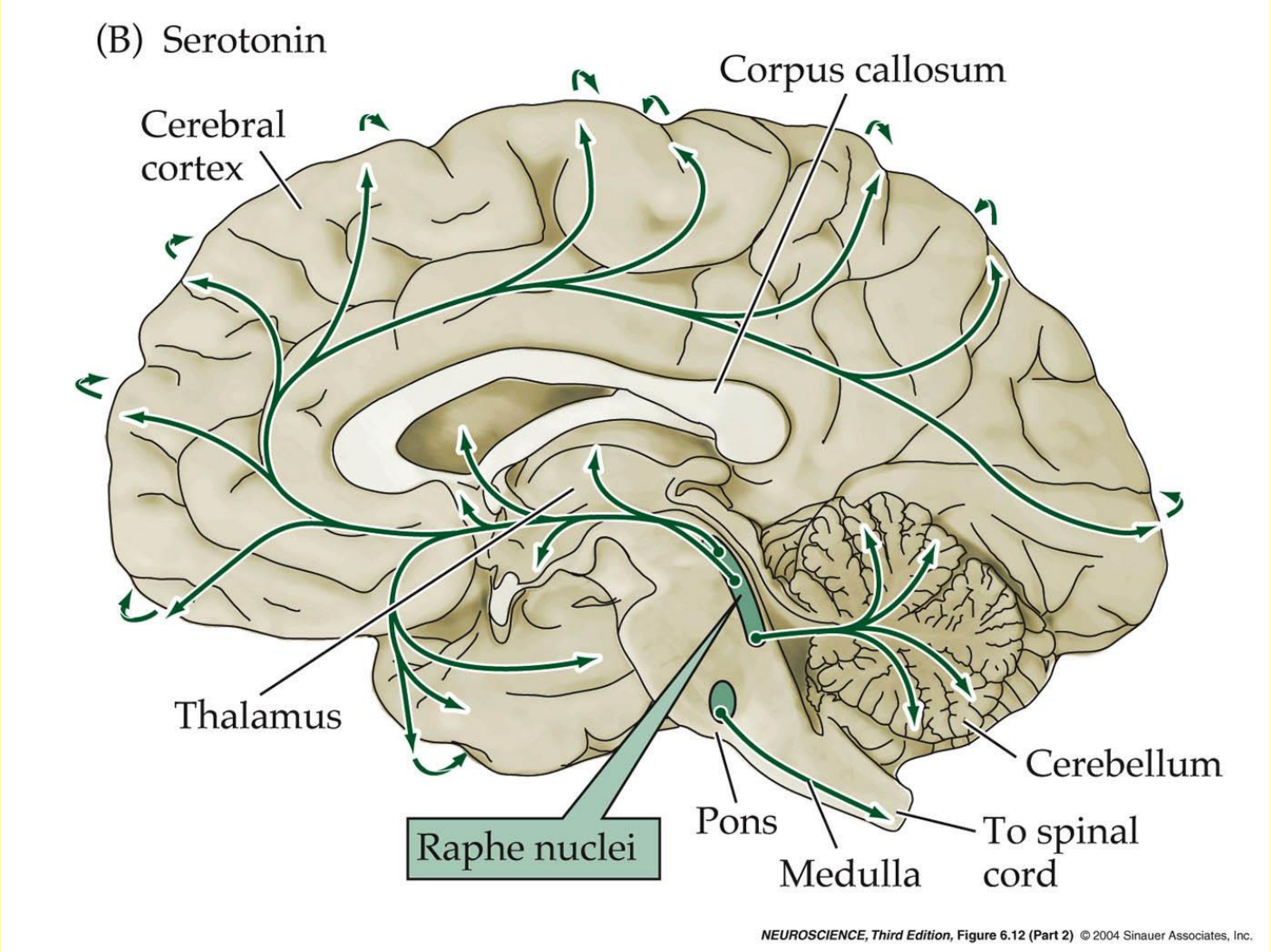
Dystrybucja neuronów adrenergicznych i ich wypustek



Serotonina (5-HT)

- Główny ośrodek serotoninergiczny: jądra szwu pnia mózgu (n.raphe)
- Bierze udział w regulacji snu i czuwania
- Aktywacja receptorów serotoniny powoduje m.in. uczucie sytości
- Niedobór aktywności serotoninergicznej w depresji

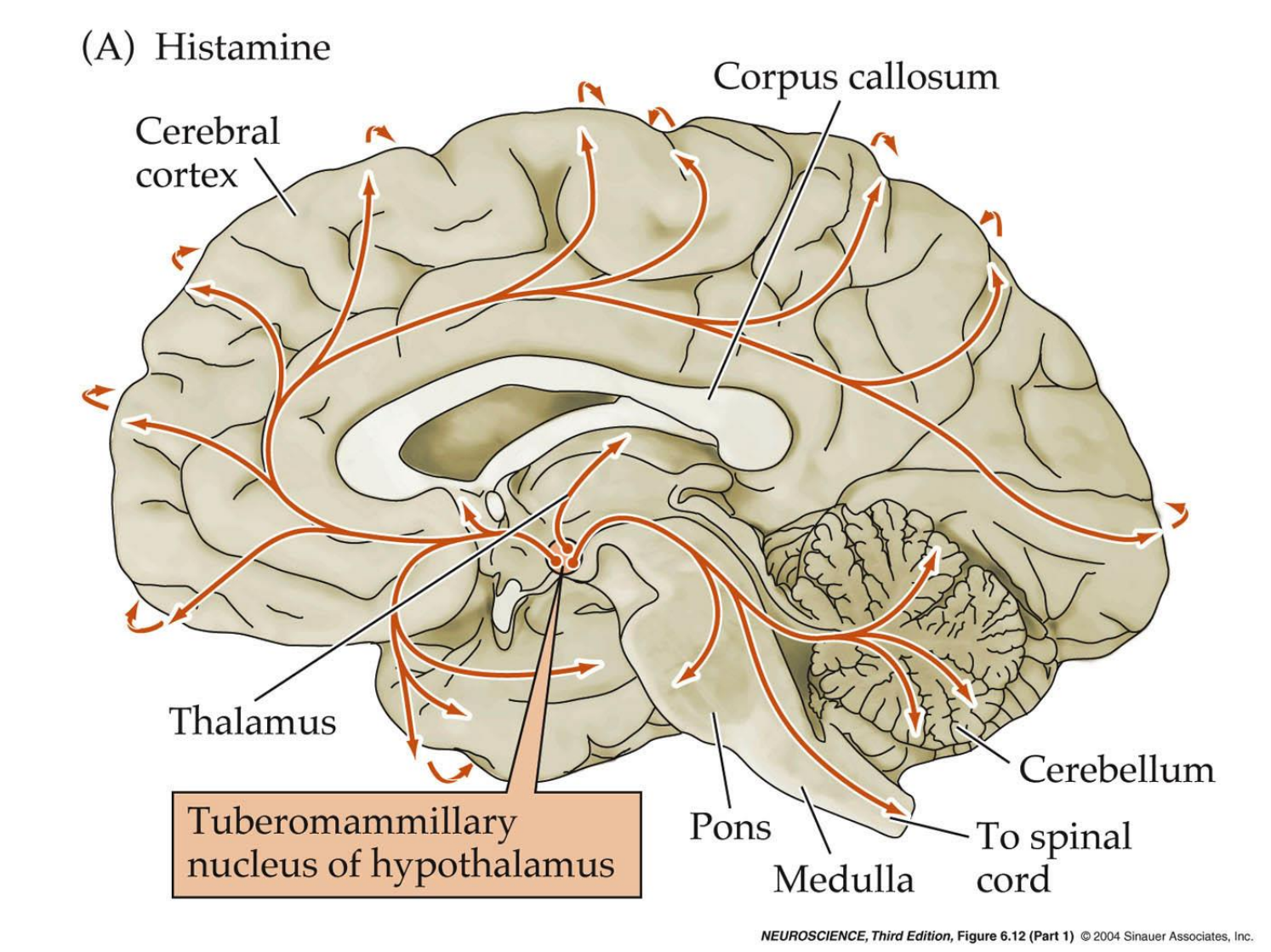
Dystrybucja neuronów serotoninergicznych i ich wypustek



Histamina

- Główny rejon: jądro guzowato-suteczkowate podwzgórza (nucleus tuberomammillaris hypothalami)
- Promuje aktywność mózgu („arousal”), wspomaga uwagę
  - Leki antyhistaminowe używane m.in. jako antyuczuleniowe powodują senność i są np. przeciwwskazane przy prowadzeniu pojazdów!
- Histamina m.in. odgrywa rolę w kontroli układu przedsionkowego
- Przypuszczalnie histamina może też regulować przepływ mózgowy krwi

6.12 (A) Distribution of neurons and their projections containing histamine.



NEUROSCIENCE, Third Edition, **Figure 6.12 (Part 1)** © 2004 Sinauer Associates, Inc.

Sen i czuwanie

- neurotransmitery (i neurony) biorące udział w kontroli aktywności „sen-czuwanie”:
  - acetylocholina
  - serotonina (n.raphe) n
  - noradrenalina (l.coeruleus)
  - histamina (n. tuberomamillaris hypothalami)
  - neuropeptyd orexyna (obszar podwzgórza około jądra n. tuberomammillaris)

Po co sen? Czym jest sen?

- Wartość i znaczenie snu: następstwa zaburzeń snu (insomnia, sleep apnea syndrome, narkolepsja).
- Pozbawienie snu prowadzi do śmierci (fatal familial insomnia – choroba prionowa).
- Najdłuższy okres bezsenności u młodego ochotnika bez farmakologicznego „wspomagania” wyniósł 453 godz. ok. 19 dni., po którym czasie po kilku dniach dłuższych niż zwykle okresach spania powrócił do normalnego cyklu snu bez zauważalnych oznak utraty zdrowia.
- Wartość snu musi być istotna chociażby dlatego, że teoretycznie zmniejsza szanse na przeżycie zwierzęcia…?

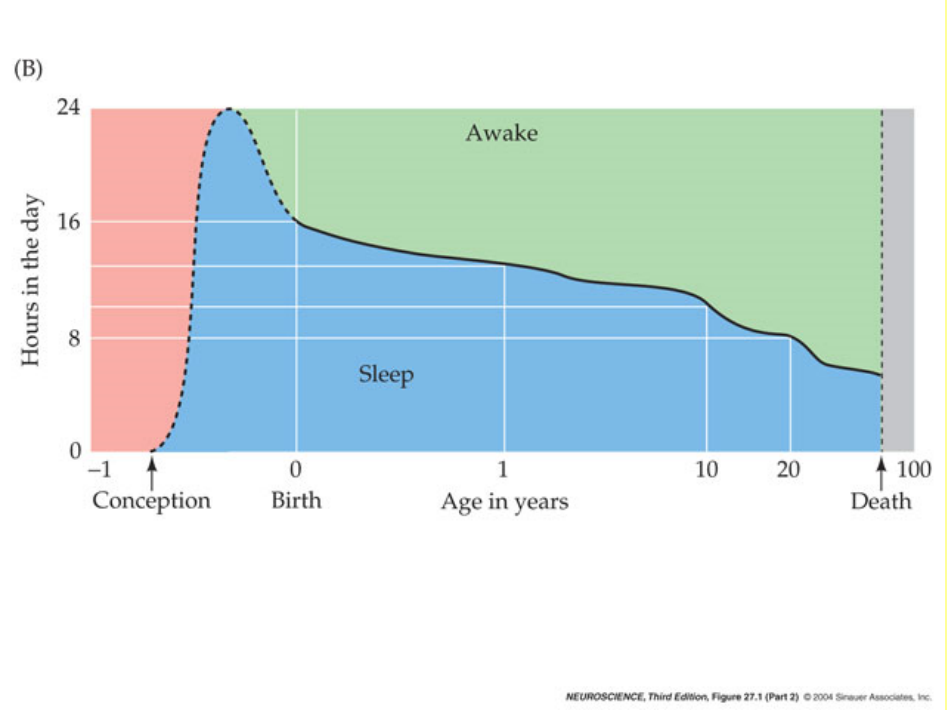
Po co sen? Czym jest sen?

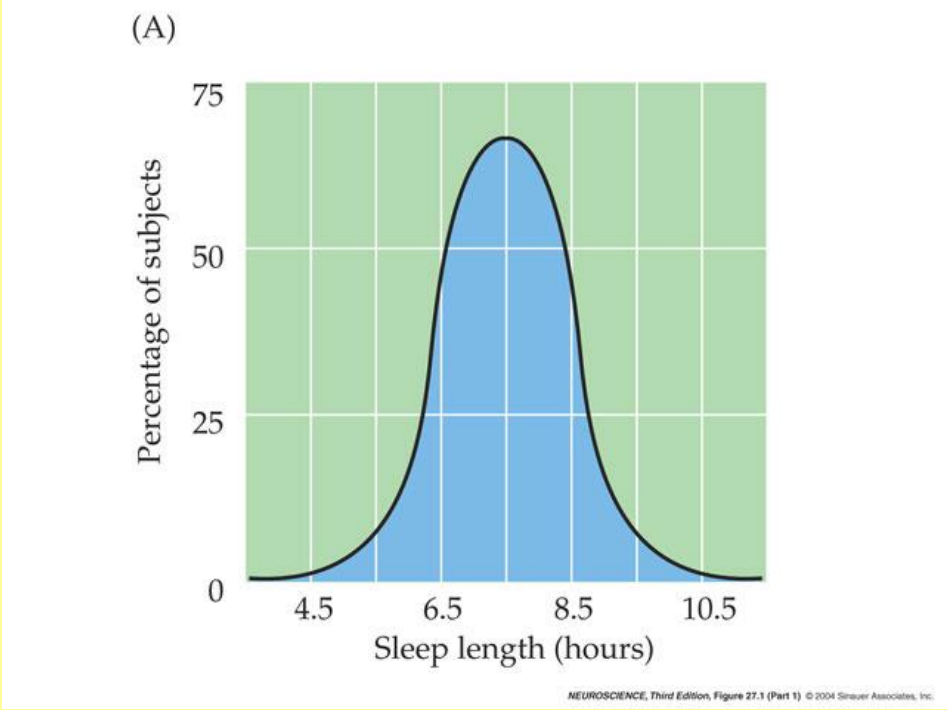
- Sen nie jest prostym obniżeniem aktywności układu nerwowego
  - analogia: aktywność w supermarkecie po godzinach otwarcia lub urzędzie w godzinach gdzie nie przyjmuje się interesantów…

- Sen to seria-sekwencja ściśle kontrolowanych (głównie przez niektóre jądra pnia mózgu) stanów aktywności mózgu, które najłatwiej prześledzić w elektroencefalografie.

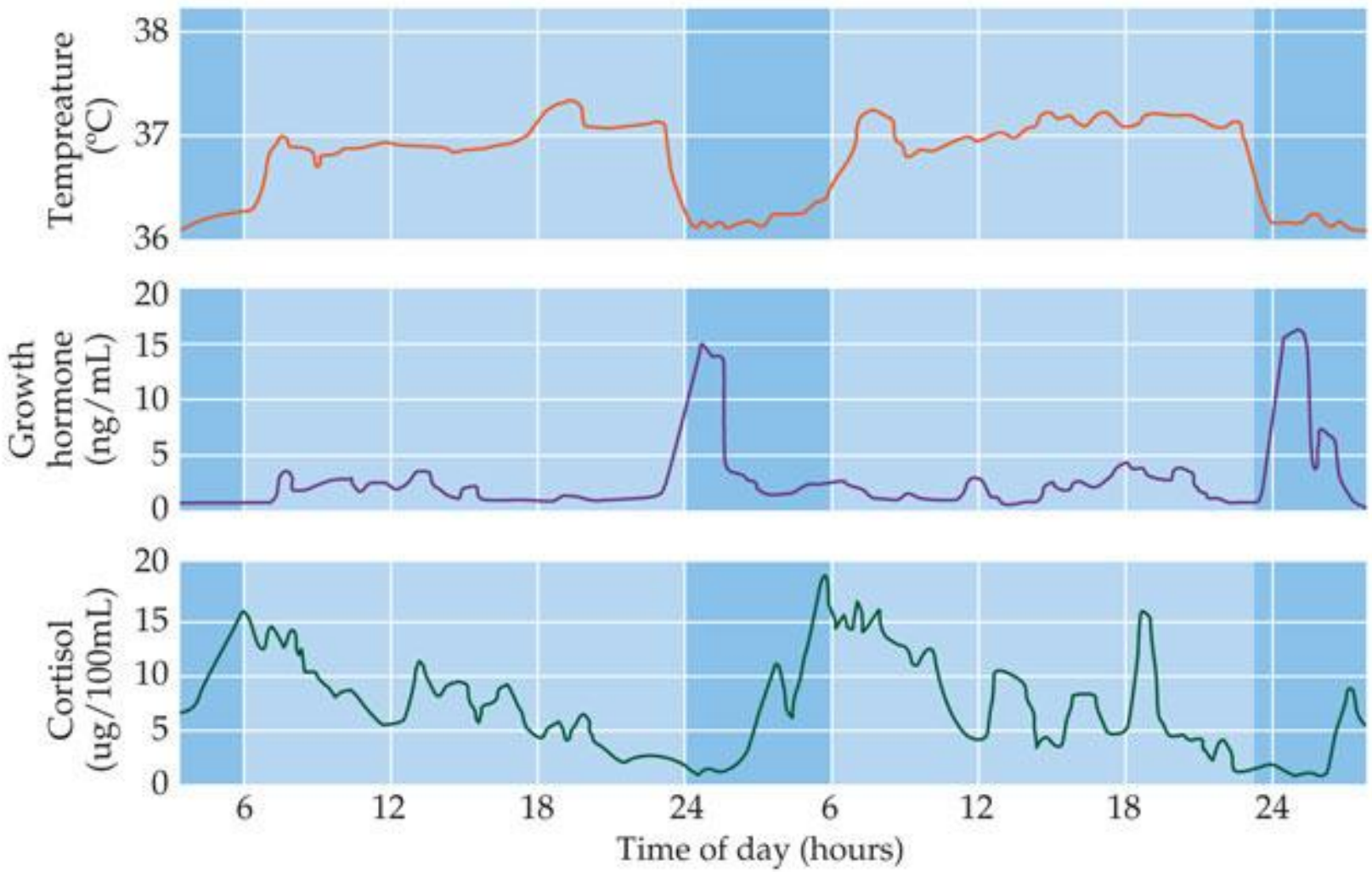
- Okresowość sen-czuwanie z grubsza pokrywa się z cyklem nocy i dnia:
  - „zegar wewnętrzny” w przypadku odcięcia bodźców z zewnątrz „ustawia się” na cykl 26 godzinny a wg. Innych źródeł ponad 30 godz. - ok. 20 „jawa” 12 sen (eksperymenty z ludźmi zamkniętymi bez dostępu do informacji o dniu lub nocy).

- Cykl dobowy (cirkadialny) dotyczy całego ciała m.in. poprzez dobowe cykliczne zmiany wielu parametrów np. poziomy hormonów, temperatury ciała

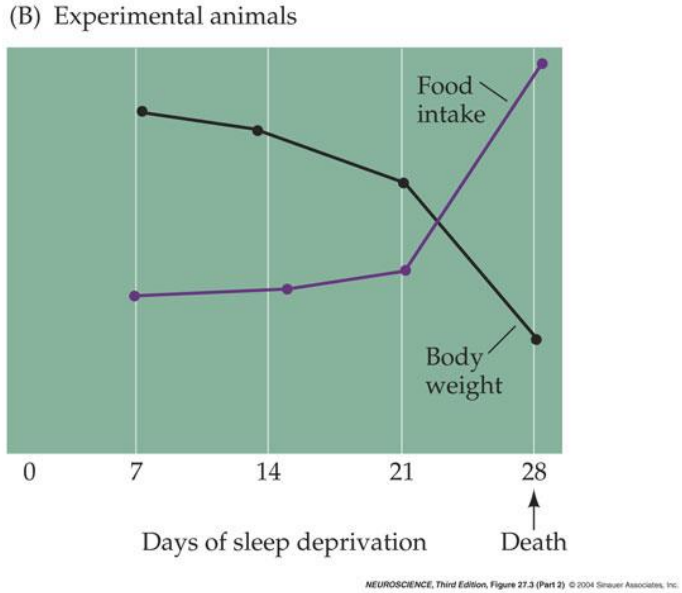


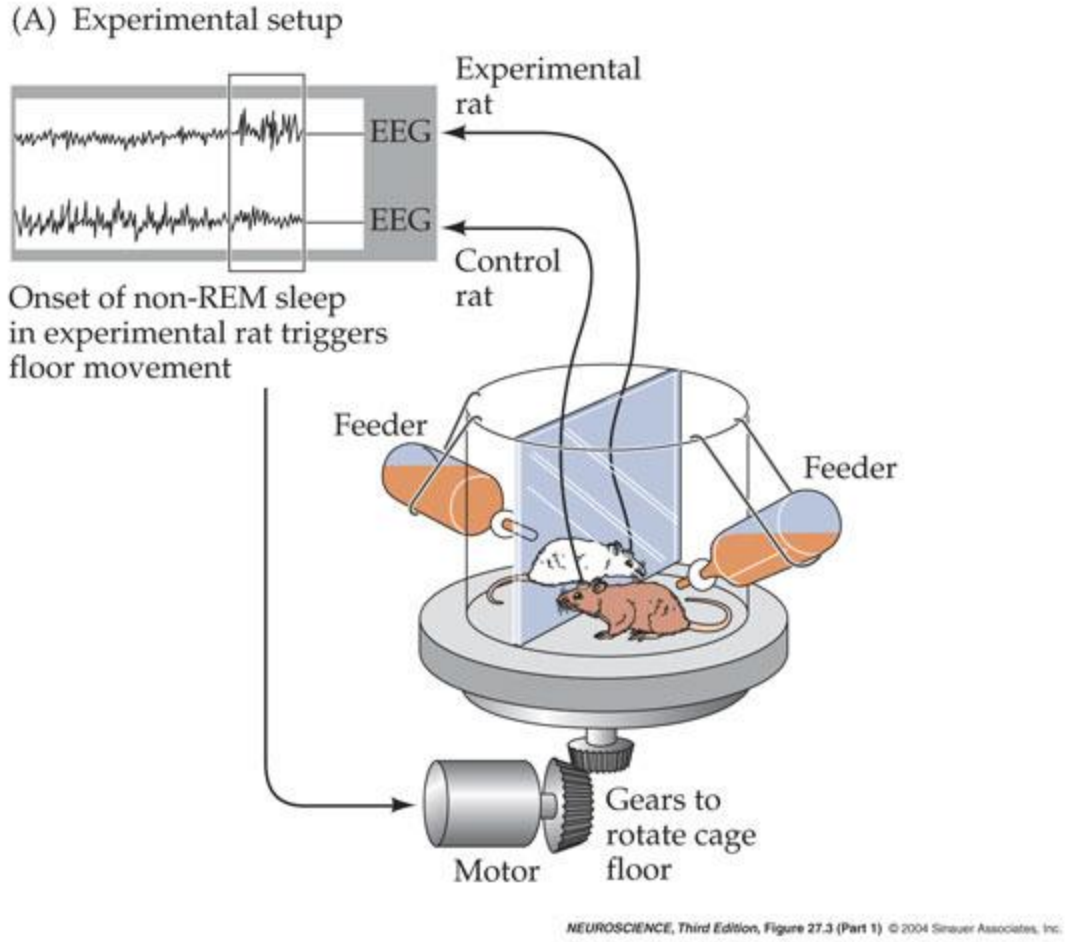


- „Sześć godzin snu wystarczy młodemu i staremu. Daj leniuchowi siedem, nikomu nie pozwól na osiem…?
  - (cytat z pamięci z podręcznika do łaciny w polskiej wersji)



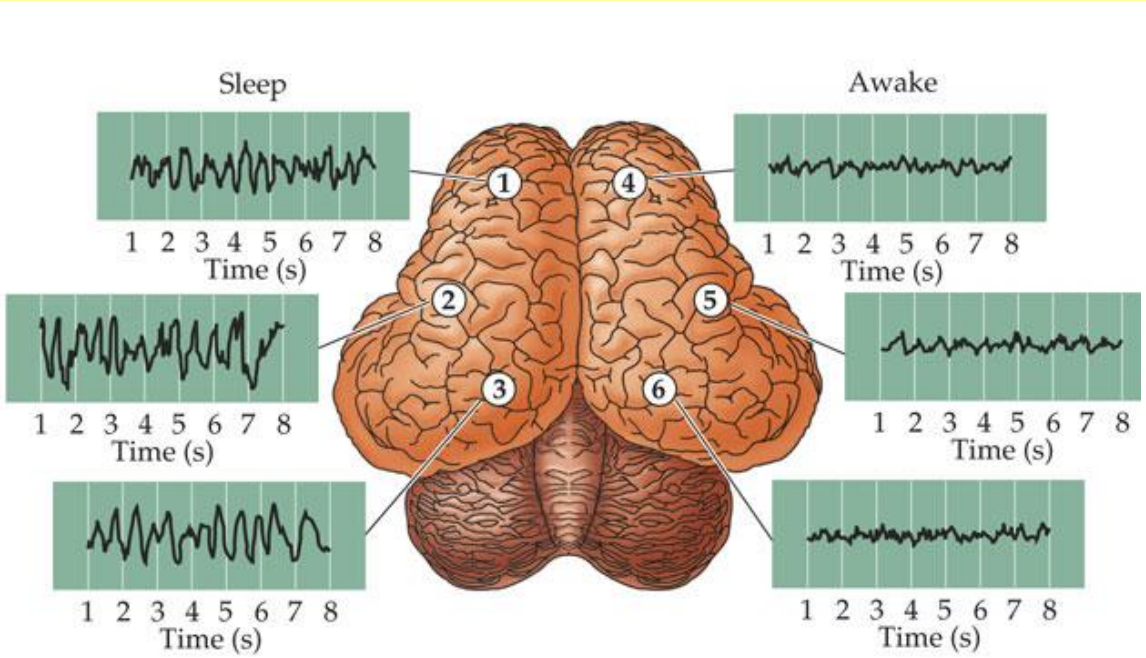
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.2 © 2004 Sinauer Associates, Inc.



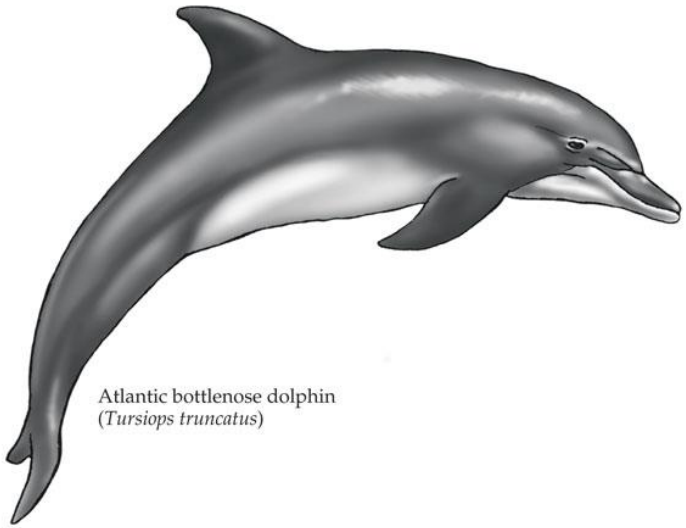


- Zwierzęta pozbawiane snu tracą wagę pomimo zwiększenia przyjmowania pokarmu oraz tracą regulację temperatury ciała (wzrasta), stają się **podatniejsze na infekcje**.
- Szczury po kilku tygodniach deprywacji snu giną.

- Zwierzęta drapieżne sypiają długo (w noc lub dzień w zależności od typu aktywności). Zwierzęta które stanowią pokarm drapieżników (np.zając) śpią bardzo mało w postaci niekiedy kilkuminutowych „drzemek”.
- Delfiny i foki zasypiają naprzemiennie jedną półkulą mózgu.

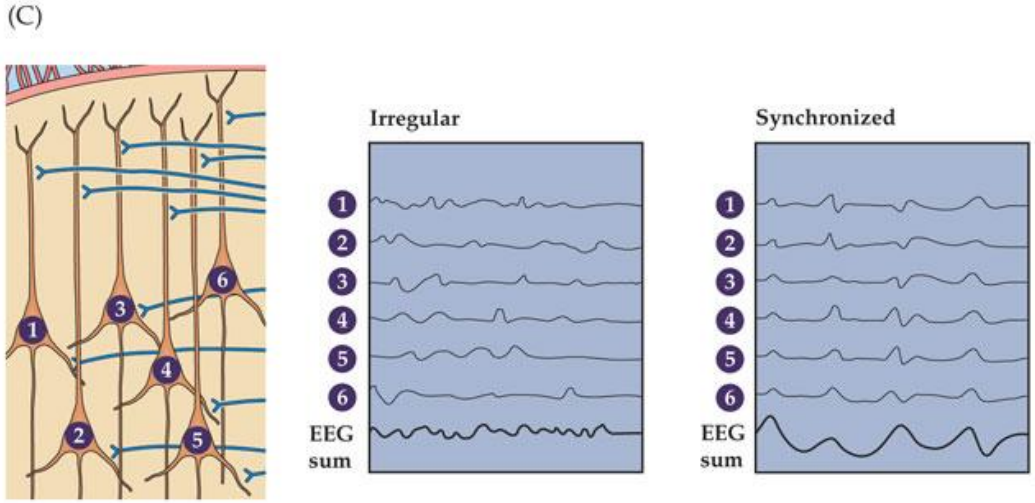


NEUROSCIENCE, Third Edition, Chapter 27, Box A (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, In

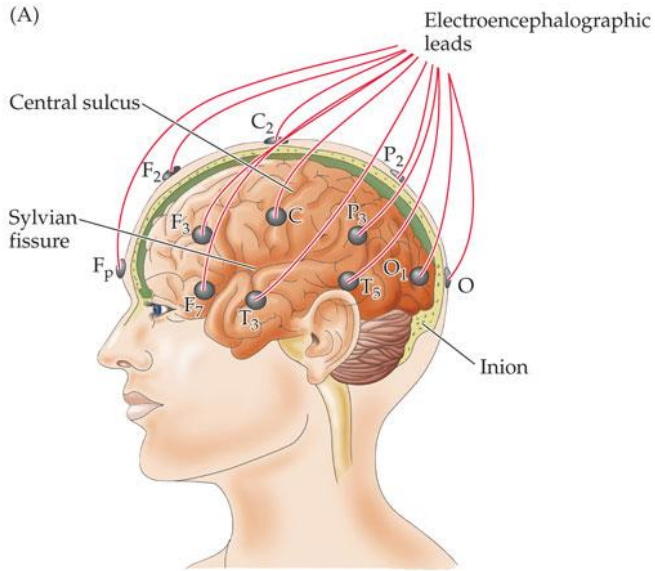


NEUROSCIENCE, Third Edition, Chapter 27, Box A (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

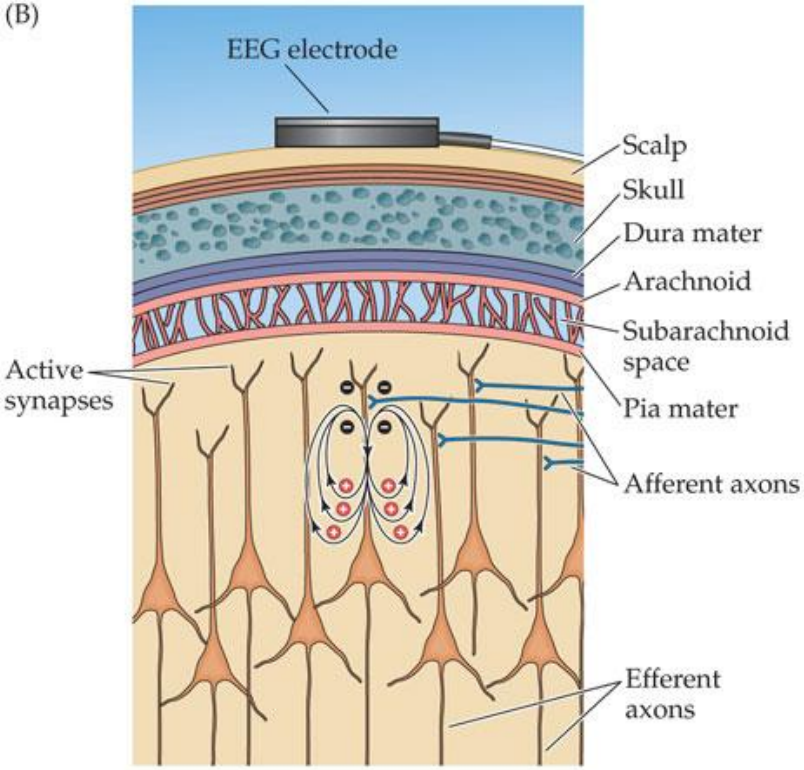
Synchronizacja fal



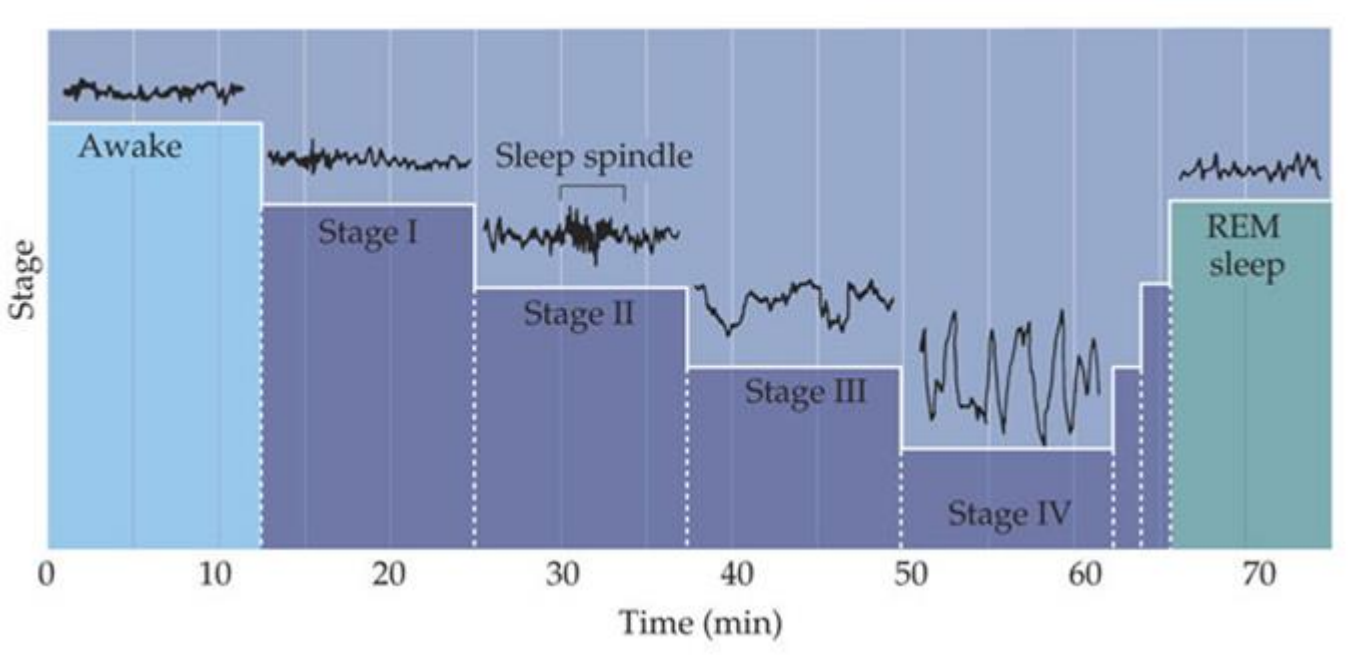
NEUROSCIENCE, Third Edition, Chapter 2



NEUROSCIENCE, Third Edition, Chapter 27, Box C (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, In



NEUROSCIENCE, Third Edition, Chapter 27, Box C (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.



Stadia snu w EEG

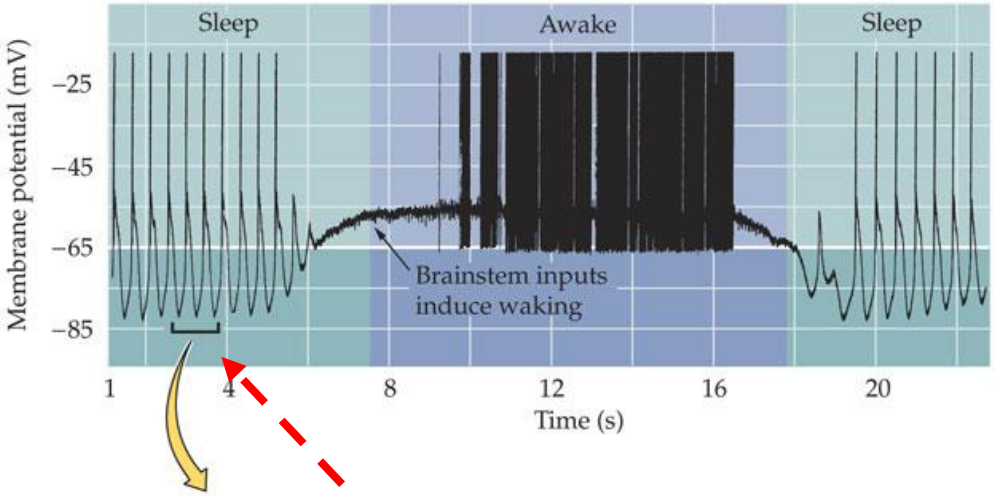
Sen jest zaprogramowaną sekwencją zmian czynności elektrycznej mózgu.(IV fazy snu + faza REM)

W ciągu pierwszej godziny amplituda fal EEG zwiększa się stopniowo, a jednocześnie zmniejsza się częstotliwość.

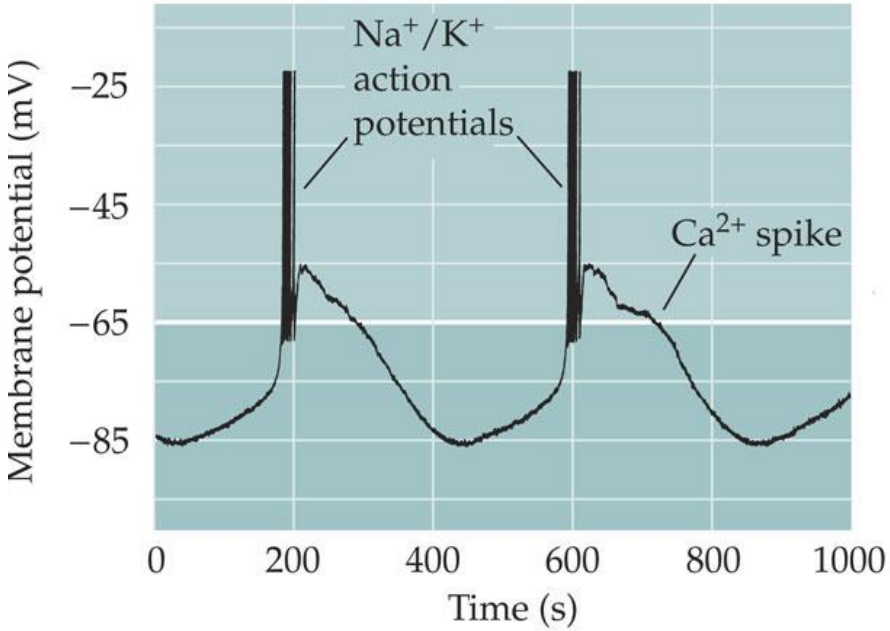
W fazie II występują okresowe zwiększone wyładowania (tzw. wrzeciona senne trwające po kilka sekund)

Najgłębszy sen w tzw. fazie IV charakteryzuje się falami „delta” (wolne, 0,5 – 4 Hz o wysokiej amplitudzie – świadczące o **synchronizacji** aktywności elektrycznej neuronów kory).

Po fazie IV następuje faza snu REM (rapid eye movement) trwająca ok.. 10 min. W której EEG przypomina normalną aktywność dzienną (tzw. rytm beta 15-60 Hz amplituda ok.. 30 mikroVolt, w tym czasie hipokamp wytwarza fale theta 4-7 Hz)



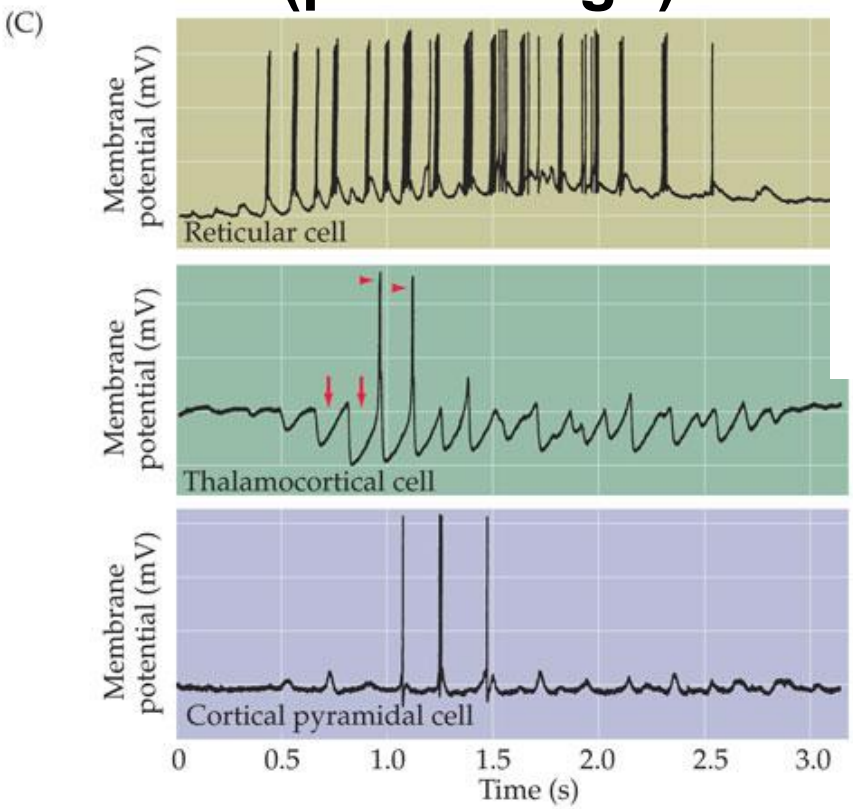
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.12 (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, Inc.



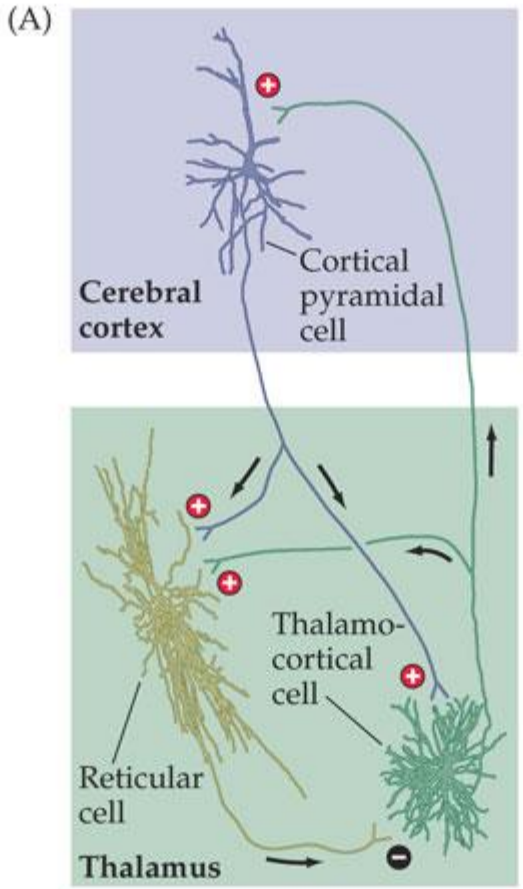
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.12 (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

- Neurony wzgórza (tzw. wzgórzowo-korowe) odgrywają kluczową rolę w synchronizacji i desynchronizacji aktywności neuronów kory (i stąd w obrazie EEG)
- Ich aktywność w okresie czuwania ma charakter toniczny, natomiast w fazie snu oscylacyjny.
- **Oscylacyjna aktywność neuronów wzgórzowo-korowych powoduje „rozłączenie” kory mózgu od oddziaływań zewnętrznych.**
- Aktywność oscylacyjna neuronów „wzgórzowo-korowych” prowadzi też do powstawania „wrzecion aktywności” EEG w II fazie snu.

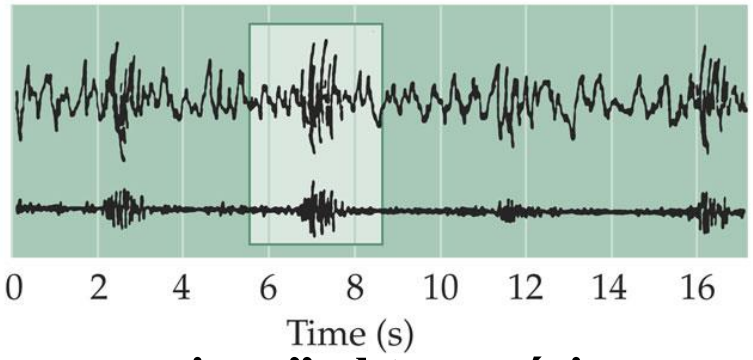
- **Neurony wzgórzowo-korowe**
- **oraz**
- **neurony jąder siatkowatych wzgórza (GABA-ergiczne)**
- **pozostają pod wpływem aktywujących i hamujących układów (pnia mózgu)**



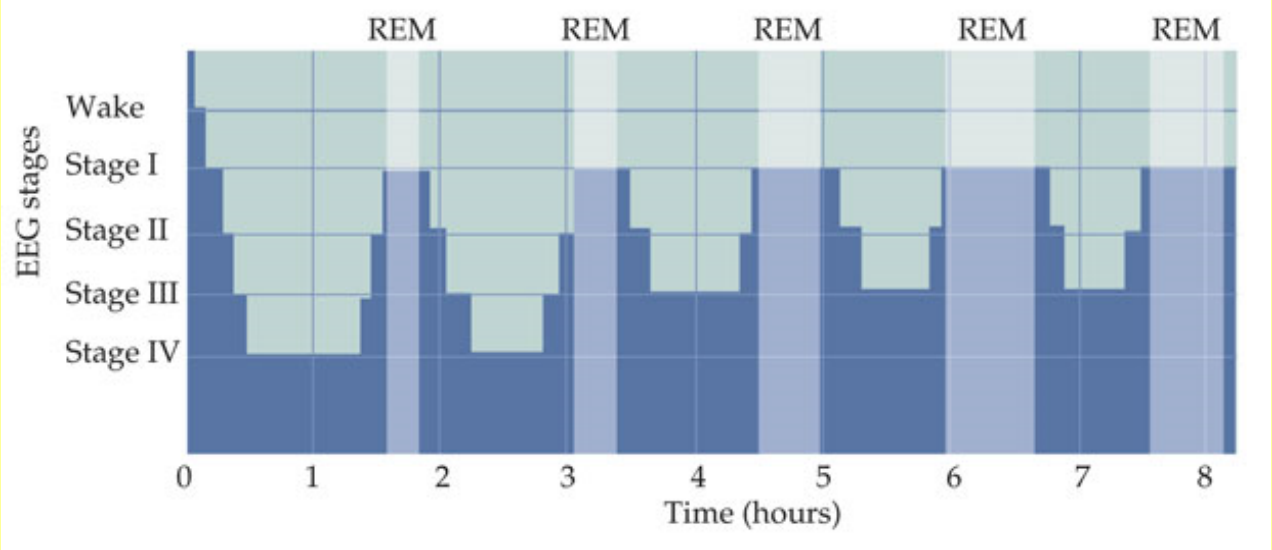
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.13 (Part 3) © 2004 Sinauer Associates, Inc.



NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 2



„wrzeciona" aktywności elektrycznej w II fazie snu



Cykl zmian i faz snu powtarza się ale zwykle w ciągu 1 nocy faza IV (najgłębszy sen) występuje tylko 2 razy.

Kolejne fazy REM są coraz dłuższe.

Fazom snu towarzyszą liczne zmiany funkcjonowania całego ciała

W całym okresie snu non-REM (fazy I-IV) obniża się napięcie mięśni (aż do atonii), częstotliwość tętna, oddechu, spada ciśnienie tętnicze, temperatura i metabolizm (najniższe wartości w fazie IV). Występują powolne ruchy gałek ocznych.

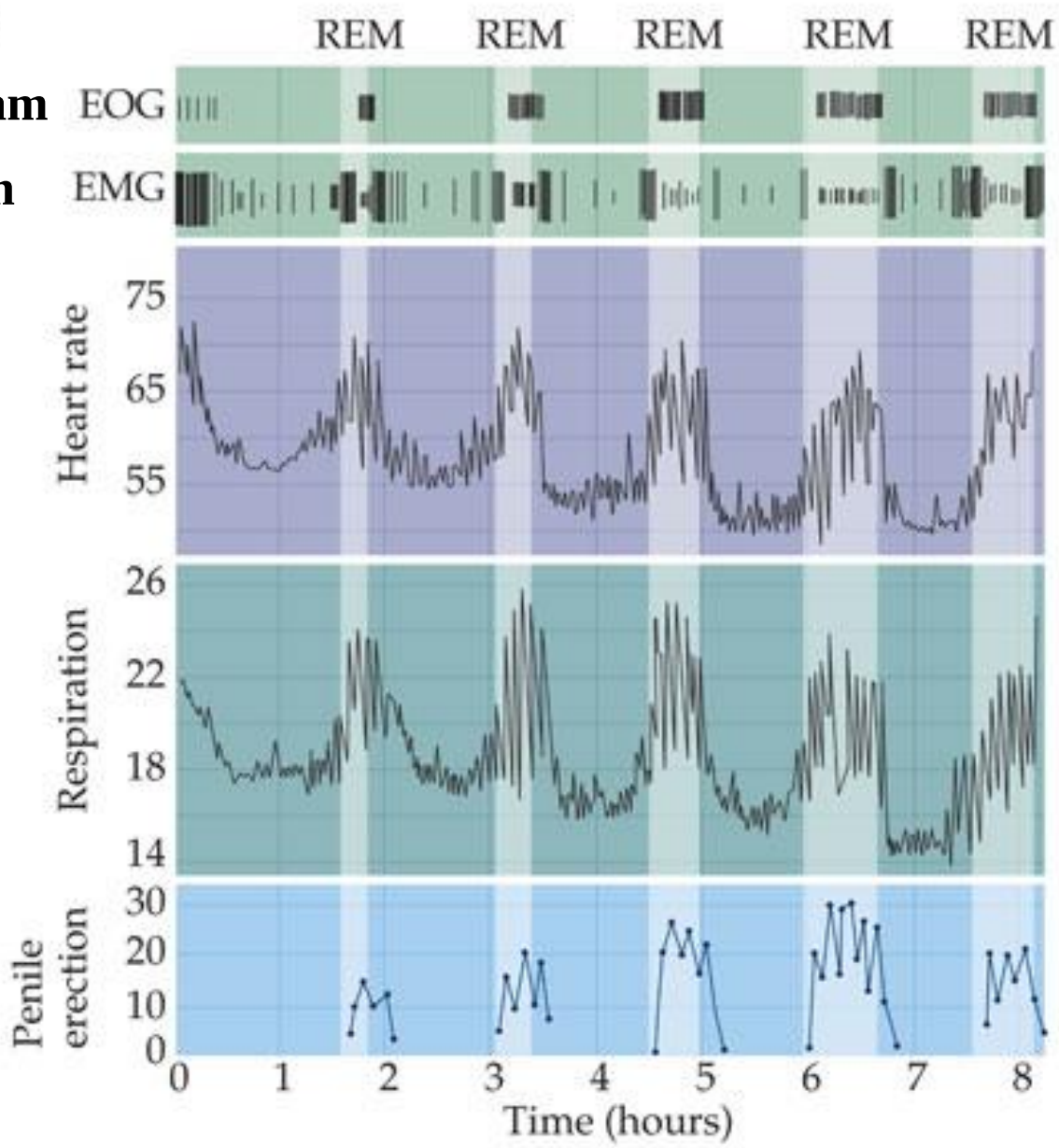
W fazie snu REM w/w parametry wracają niemal do stanu czuwania a ponadto występują: gwałtowne ruchy gałek ocznych, skurcze drobnych mięśni palców, erekcja oraz marzenia senne.

Uwaga! Przypadki somnambulizmu oraz mówienia przez sen nie występują w fazie REM (a zatem nie w fazie marzeń…!). Marzenia senne występują także w fazach non-REM.

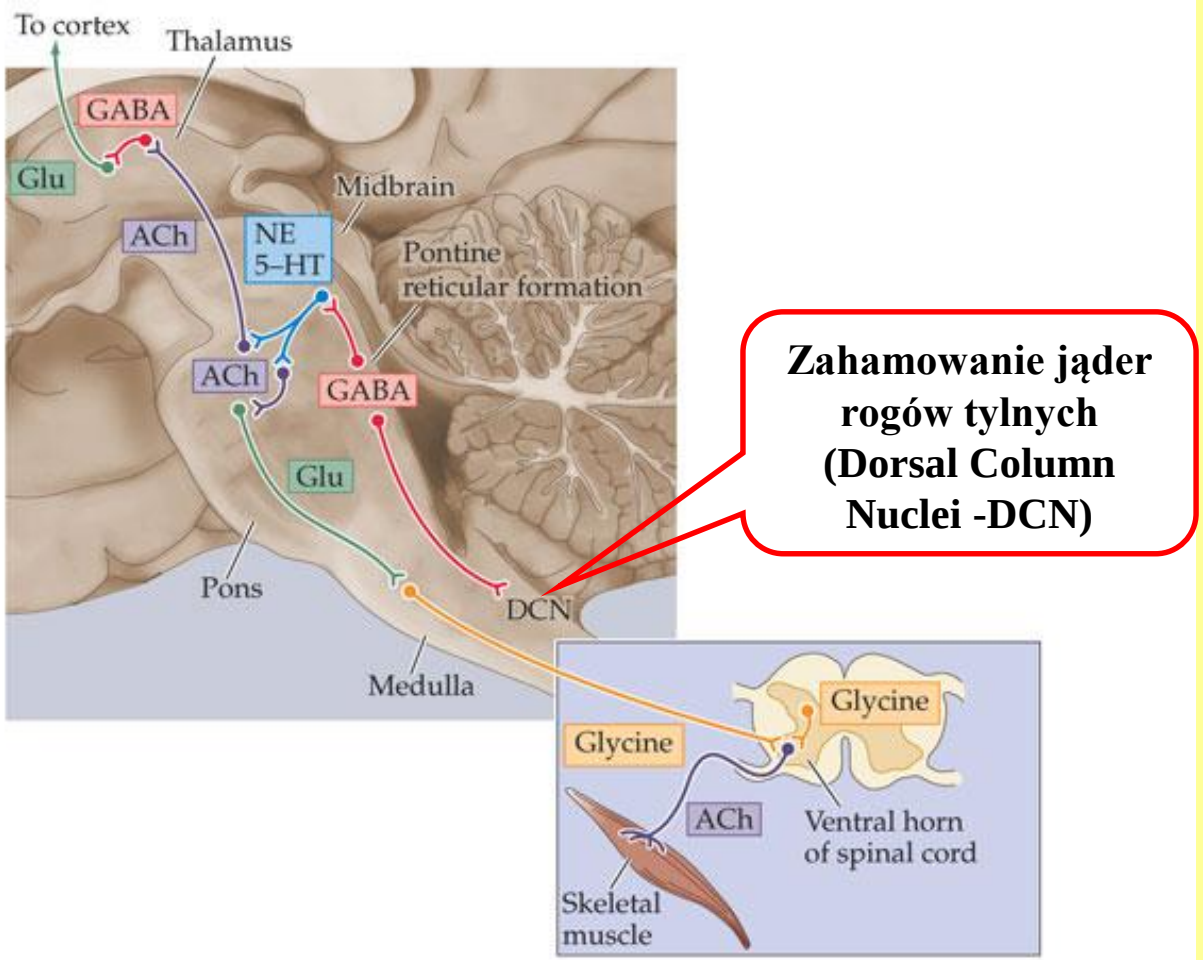
W 60% treść snów jest smutna lub przygnębiająca a tylko w 10% dotyczy seksu!

electrooculogram

electromiogram



NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.7 (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.



Zahamowanie jąder rogów tylnych (Dorsal Column Nuclei -DCN)

Sen –REM : „aktywny umysł w nieaktywnym ciele…”

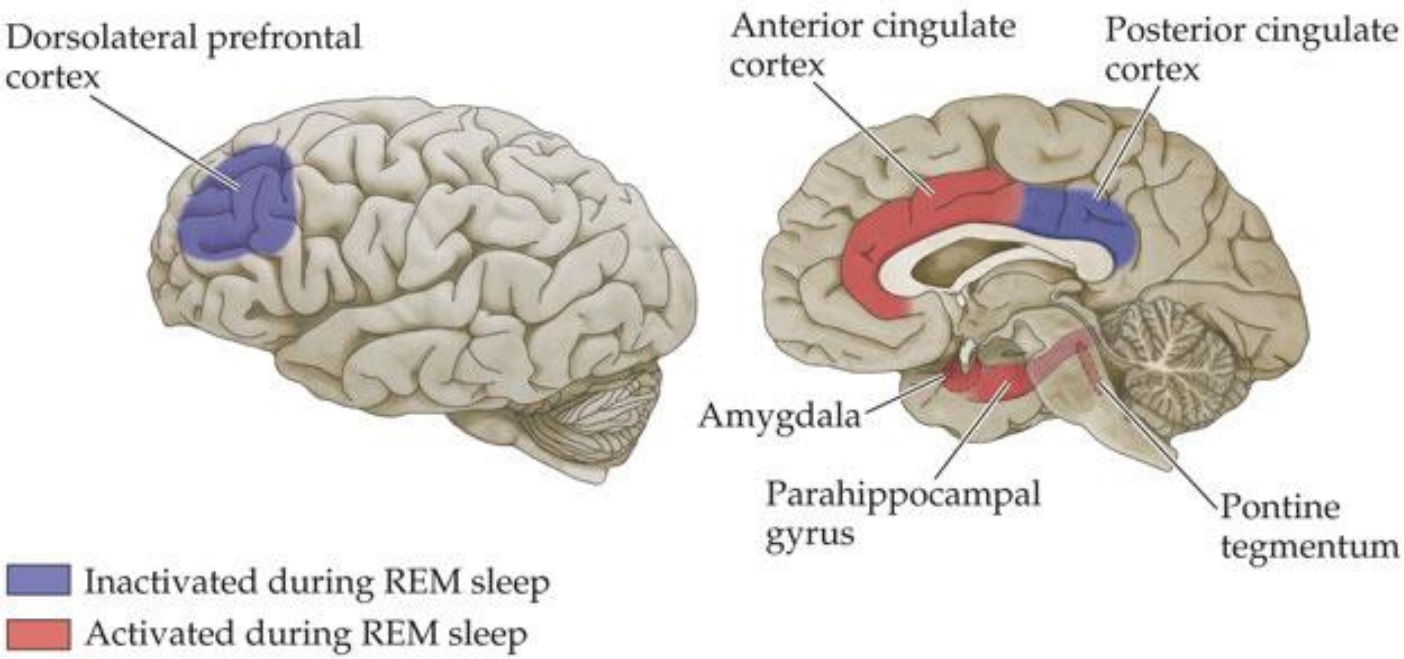
Wybitnie obniżona aktywność ruchowa mięśni (oprócz mięśni oczu i palców) spowodowana jest silną aktywnością neuronów GABA-ergicznych tworu siatkowatego mostu, które hamują dolne motoneurony rdzenia.

Ponadto te same neurony hamują neurony czuciowe rogów tylnych rdzenia.

Ruchy sakkadowe w fazie REM są rezultatem wysokiej aktywności ośrodków ruchu gałek ocznych – paramedialpontine reticular formation (PPRF) oraz rostral interstitial nucleus.

Sekwencje pobudzenia neuronów

- Komórki REM-on: neurony cholinergiczne mostu (inicjują REM aktywując neurony wzgórza i kory)
- Komórki REM-off : locus coruleus (NE), n. raphe (5HT) – aktywacja pod koniec snu REM



Okolice aktywne i nieaktywne w czasie snu REM.

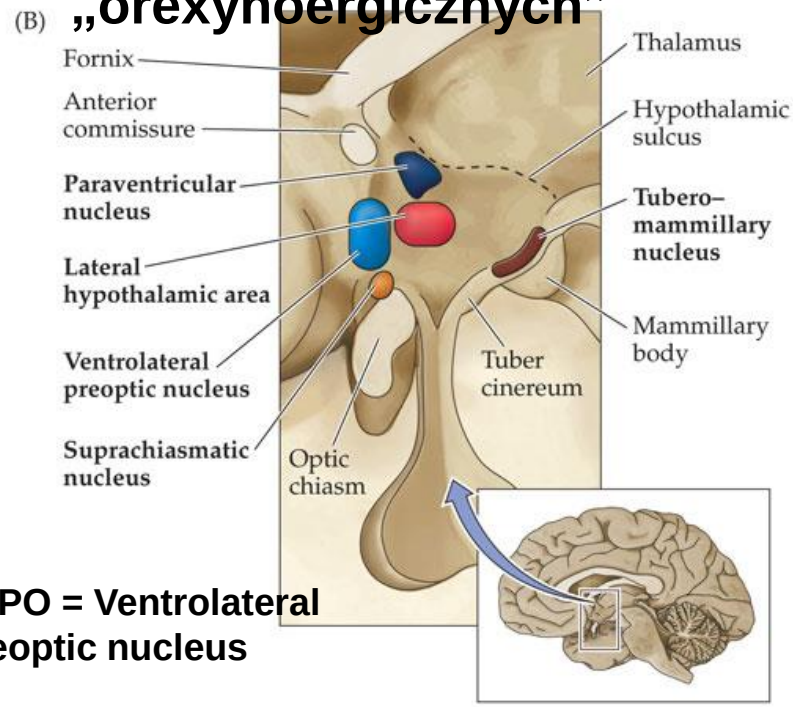
Zwiększona aktywność c.migdałowatego tłumaczy silnie emocjonalny charakter snów w fazie REM.

Obniżona aktywność kory przedczołowej może tłumaczyć „społeczną niewłaściwość” treści marzeń w fazie REM (kora ta bierze udział w ocenie i wyborze „prawidłowego” zachowania w warunkach czuwania).

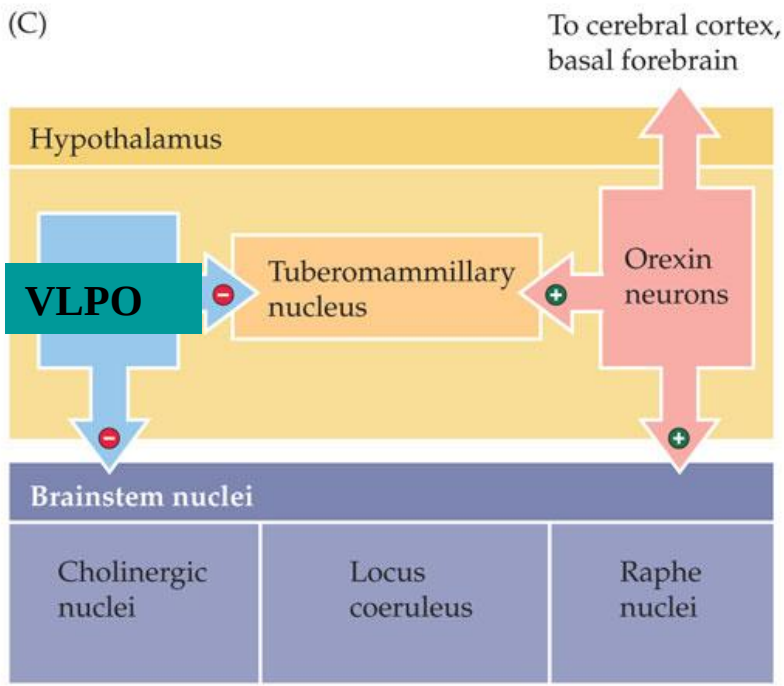
Rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder (zaburzenie snu REM)

- W fazie REM nie występuje atonia
- Występują gwałtowne ruchy kończyn „odgrywające” marzenia senne
- Dotyczy mężczyzn w średnim wieku lub starszych
- Być może zapowiada neurodegenerację (np. Ch. Parkinsona ?)

Antagonistyczna rola VLPO = Ventrolateral preoptic nucleus (neurony GABA-ergiczne) i neuronów „orexynoergicznych”



VLPO = Ventrolateral preoptic nucleus



- Oreksyny wydzielane przez neurony w okolicy tuberomammillary nucleus aktywują histaminergiczne neurony tego jądra a za jego pośrednictwem także ośrodki cholinergiczne „czuwania”
- Niedobór oreksyn (hypokretyn) prowadzi do narkolepsji (i katapleksji)
- Aktywność VLPO prowadzi do snu (Hamujące oddziaływanie GABA-ergicznych neuronów VLPO podwzgórza
- Uszkodzenie VLPO powoduje bezsenność

Promocja snu

- Interleukina-1 (IL-1) – stan zapalny …
- Adenozyna – poziom adenozyny wzrasta w ciągu dnia i spada w ciągu nocy (prawdop. Wpływa na systemy modulacyjne (Ach, NE, 5HT)
- **Receptor adenozynowy** najprawdopodobniej indukuje sen, ale nie wiadomo jak ?
- Kofeina i teofilina działa „pobudzająco” („antysennie”) ponieważ jest antagonistą receptora adenozynowego
- Melatonina (ciemność aktywuje jej wydzielanie)
- Benzodiazepiny, barbiturany (zwiększenie powinowactwa receptorów GABA do GABA)

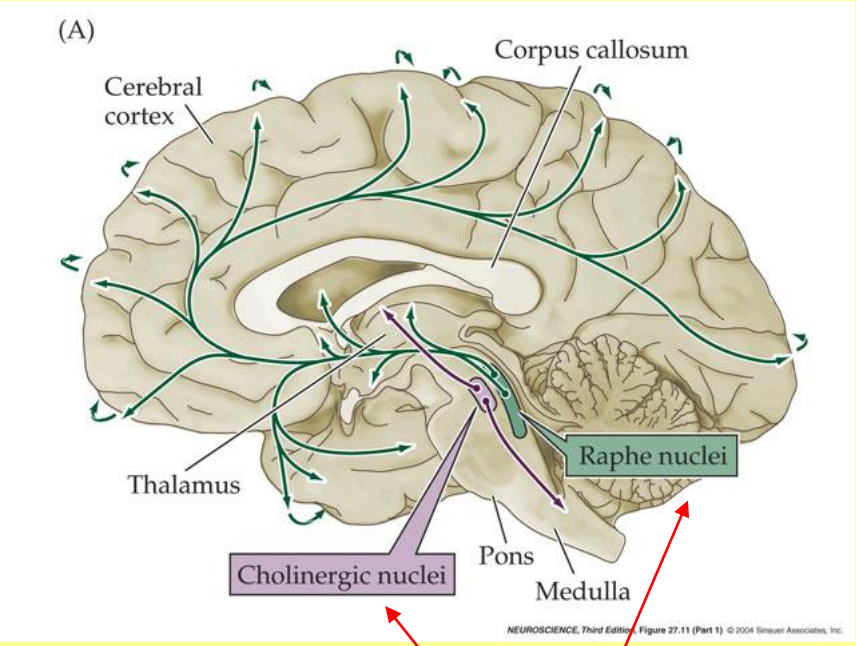
TABLE 27.1

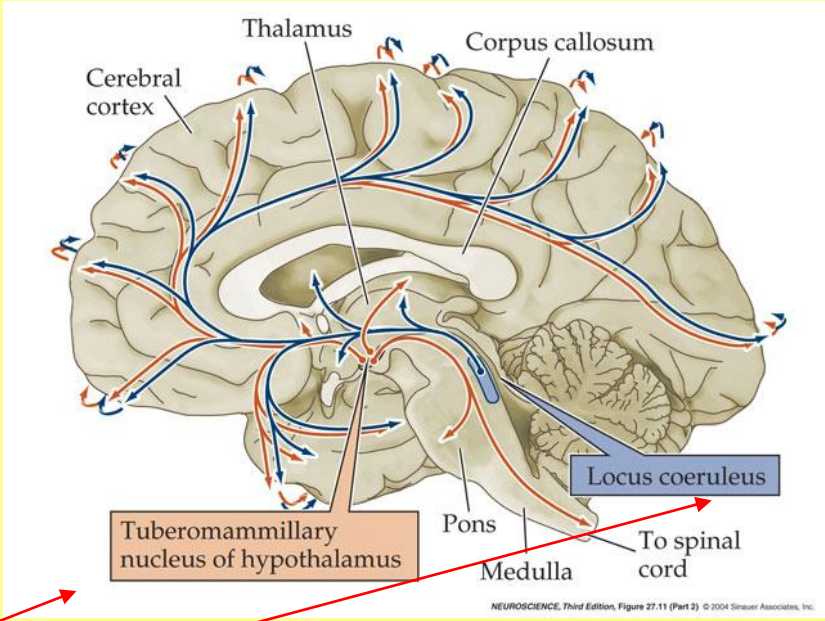
Summary of the Cellular Mechanisms that Govern Sleep and Wakefulness

Brainstem nuclei responsible	*Neurotransmitter involved*	*Activity state of the relevant brainstem neurons*
WAKEFULNESS		
Cholinergic nuclei of pons-midbrain junction	Acetylcholine	Active
Locus coeruleus	Norepinephrine	Active
Raphe nuclei	Serotonin	Active
Tuberomammillary nuclei	Orexin	Active
NON-REM SLEEP		
Cholinergic nuclei of pons-midbrain junction	Acetylcholine	Decreased
Locus coeruleus	Norepinephrine	Decreased
Raphe nuclei	Serotonin	Decreased
REM SLEEP ON		
Cholinergic nuclei of pons-midbrain junction	Acetylcholine	Active (PGO waves)
Raphe nuclei	Serotonin	Inactive
REM SLEEP OFF		
Locus coeruleus	Norepinephrine	Active

PGO – ponto-geniculate-occipital waves

Neurotransmitery biorące udział w kontroli snu i czuwania





Wszystkie te 4 obszary posługujące się 4 różnymi neurotransmiterami układy łącznie odpowiedzialne są za stan czuwania.

Rytmy dobowe

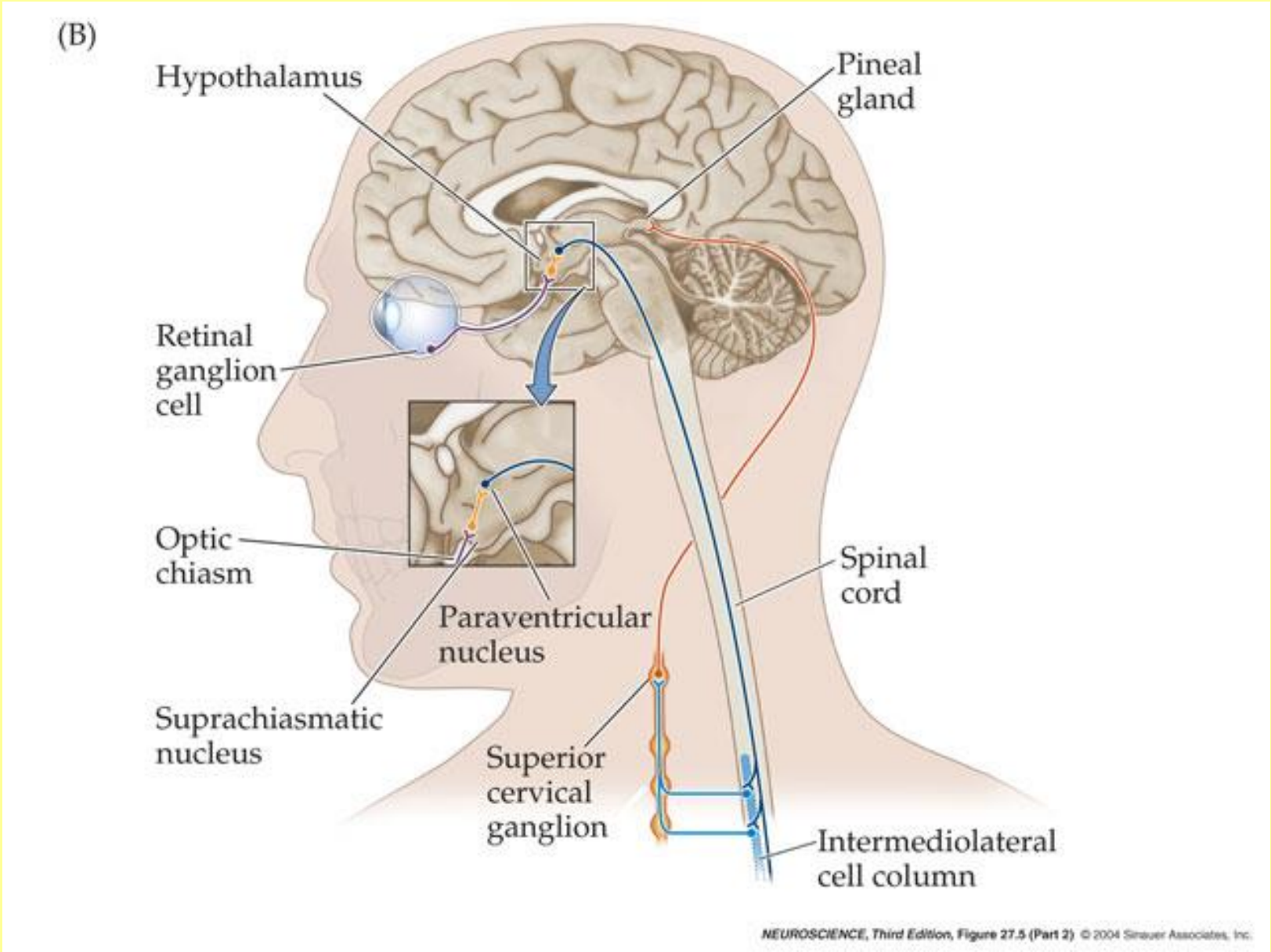
- Od obserwacji mimozy do genetyki
- Rola cyklicznych bodźców odbieranych przez zmysły („synchronizatory” - zeitgebers) w korekcji cykli „wewnętrznych”
  - Najważniejszy „zeitgeber” to cykl światło/ciemność
  - Pełna izolacja od „zeitgebers” możliwa jedynie np. w jaskiniach
- Możliwość desynchronizacji cyklu sen/jawa i np. temp. ciała

Drogi sygnalizacji dobowych zmian światła

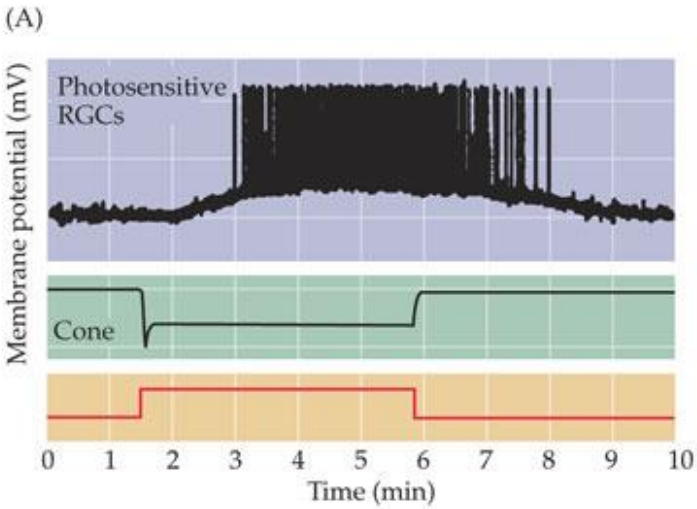
- I. Specyficzne światłoczułe **komórki zwojowe** siatkówki - ipRGC (w przeciwieństwie do czopków i pręcików ulegające depolaryzacji pod wpływem światła) zawierają specjalny pigment – tzw. melanopsin (inny niż w pręcikach i czopkach).
  - Melanopsyna kodowana przez gen Opn4 – jego mutacje mogą prowadzić do „Seasonal Affective Disorder" (SAD)
  - Pobudzenie z tych neuronów biegnie drogą siatkówkowo-podwzgórzową do jądra nadskrzyżowaniowego (n.suprachiasmatic)
- II. Jądra nadskrzyżowaniowe (tzw. „centrum rytmów okołodobowych")
- III jądro przykomorowe N.paraventricularis podwzgórza
- IV neurony przedzwojowe ukł. sympatycznego w rdzeniu szyjnym
- V zwój szyjny górny
- VI szyszynka, która (gdy jest noc) wzmaga syntezę MELATONINY

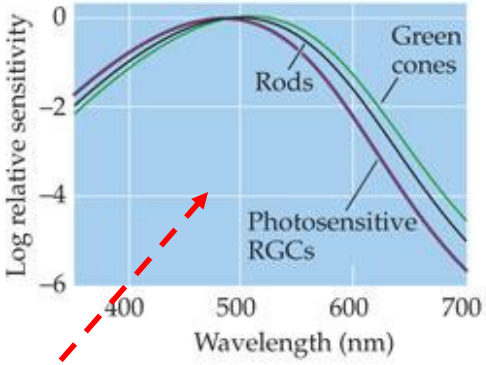
Rola neuronów jądra nadskrzyżowaniowego (SCN)

- Zwierzęta z uszkodzonym jądrem nadskrzyżowaniowym tracą regulację rytmów dobowych
- Neurony tego jądra nawet izolowane w hodowli wykazują 24 godz cykl aktywności (częstotliwość Pcz oraz aktywnosc biologiczna)
- Informacja o świetle z oczu pomaga synchronizować neurony SCN
- Zastosowanie tetrodotoksyny blokującej Pcz
  - nie zmienia cykliczności w metabolizmie tych neuronów
  - Nie zapobiega zespołowemu „ustawieniu” (zfazowaniu) cykliczności wszystkich neuronów jądra !
- Neurony tego jądra wydzielają również wazopresynę
- Nie do końca jasne jak SCN wpływa na cirkadialną aktywność mózgu

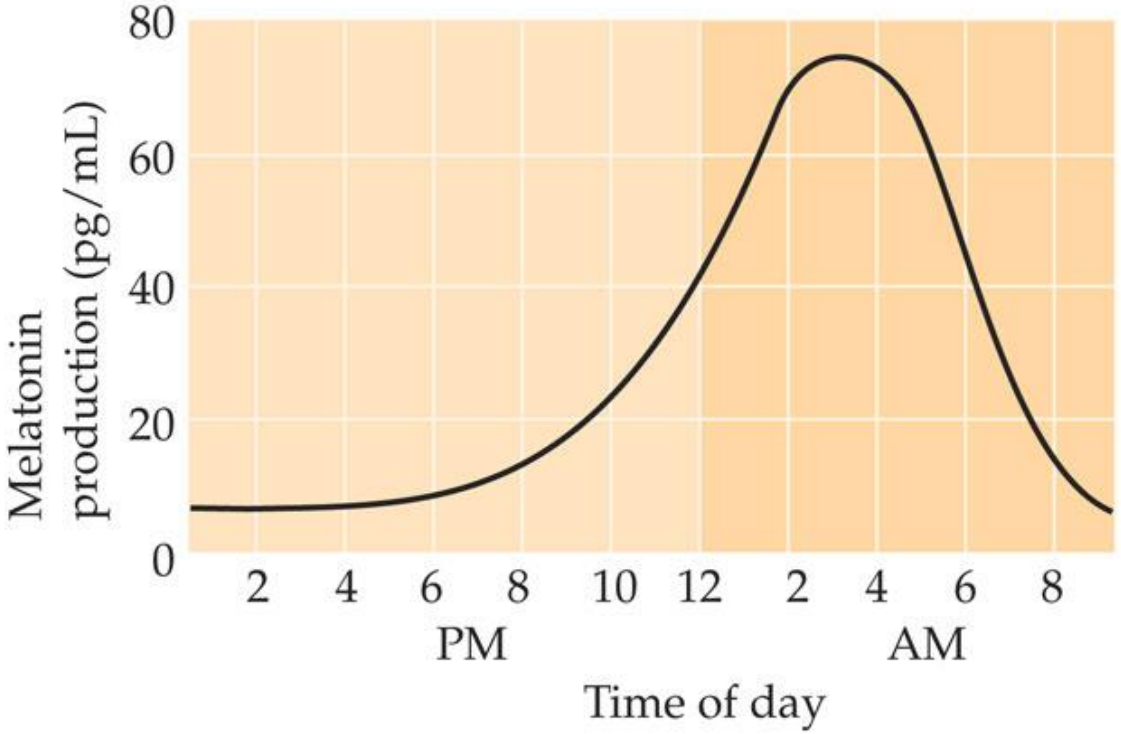


NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.5 (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.





(C) Dim light melatonin onset



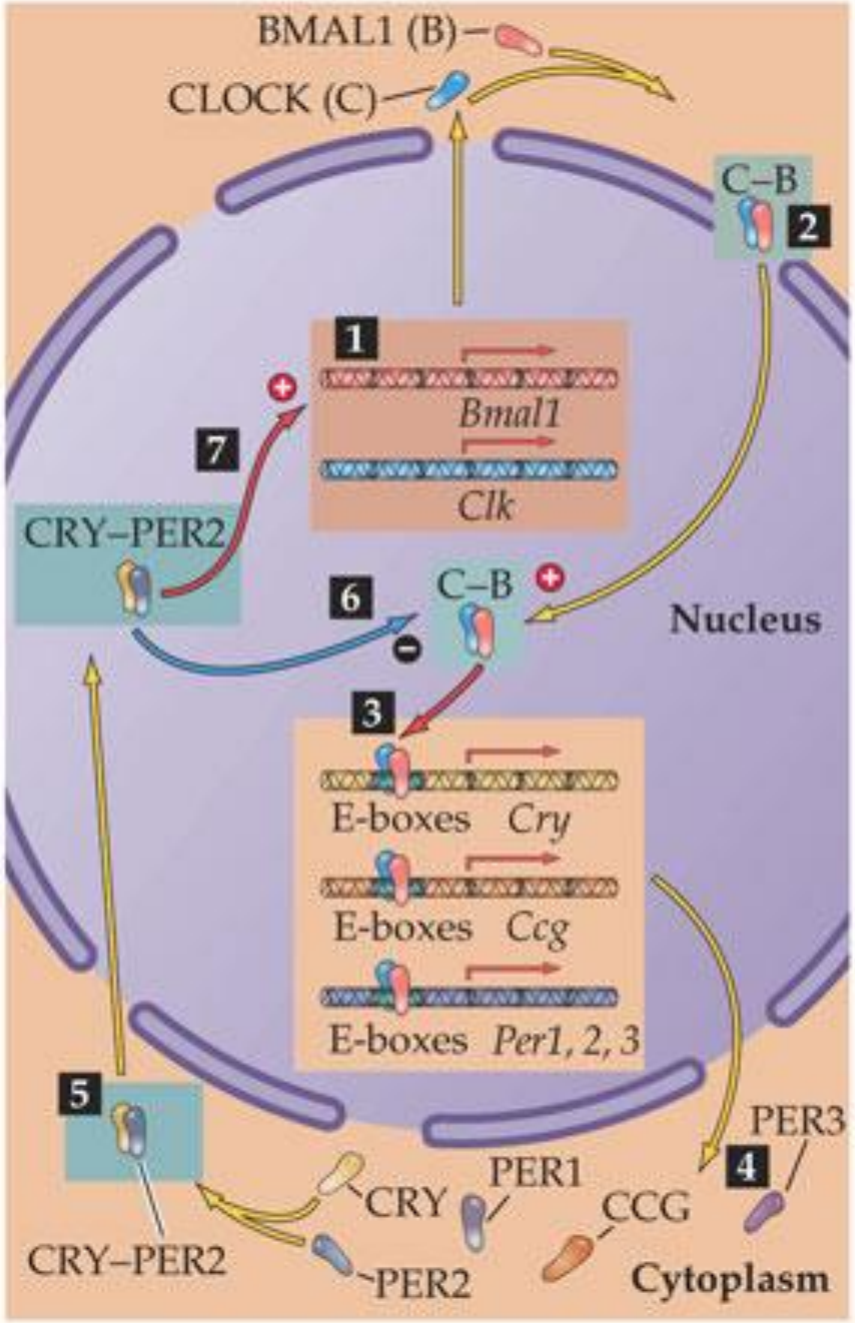
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 27.5 (Part 3) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

- Specjalne zwojowe komórki „receptorowe” (RGCs)

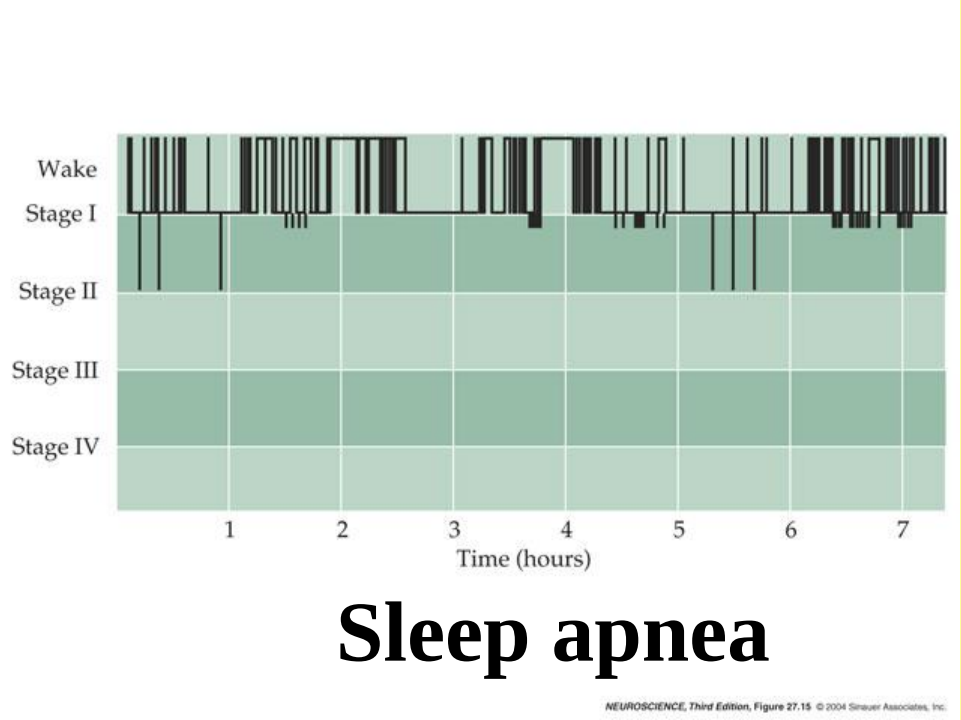
U podstaw cyklu cirkadialnego muszki owocowej leżą sekwencje aktywacji genów m. in białek BMAL1, CLOCK , CRY, PER (1-3), trwające 24 godz

(CLOCK – *cicardian locomotor output cycles kaput*)

U drozofili z nieprawidłowym cyklem aktywności dziennej wykryto mutacje genów PER (od „period”)



NEUROSCIENCE, Third Edition



- **Zaburzenia snu należą do najczęstszych dolegliwości!!!**
- **Narkolepsja:** nagłe „ataki snu REM” (bez faz pośrednich) – u psów z narkolepsją stwierdzono mutację genu receptora orexyny (Orx2)
- **Sleep apnea syndrom**: napady bezdechu, sen jest płytki, prawie bez faz REM i IV; efekty: niedotlenienie mózgu, brak pełnego wypoczynku po śnie.

Rola układów monoaminergicznych w schorzeniach psychiatrycznych

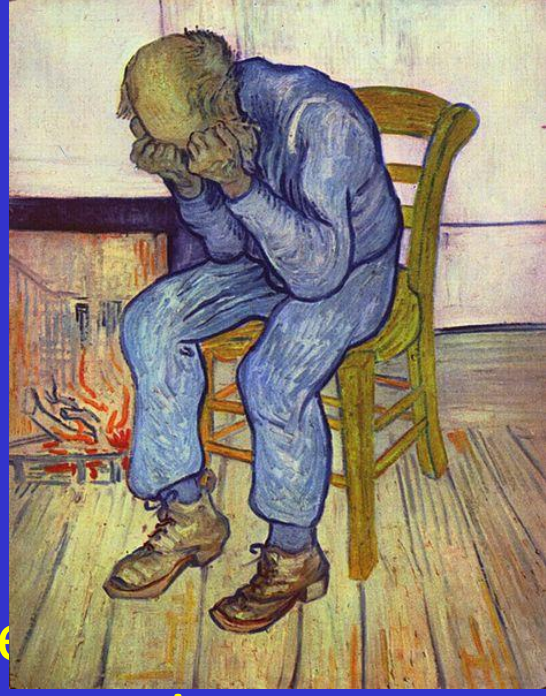
- Do zastanowienia:
- Dlaczego 1 czy 2 leki (chemicznie pojedyncze substancje) potrafią znacznie pomóc w chorobie o bardzo złożonym obrazie klinicznym jak np. depresja?
- Intuicyjnie: działają na rozproszone ale ściśle okreslone układy neuronalne w mózgu
- Układy monoaminergiczne – bardzo dobry kandydat na takie układy

Zaburzenia afektywne

(affective disorders, wg DSM-IV)

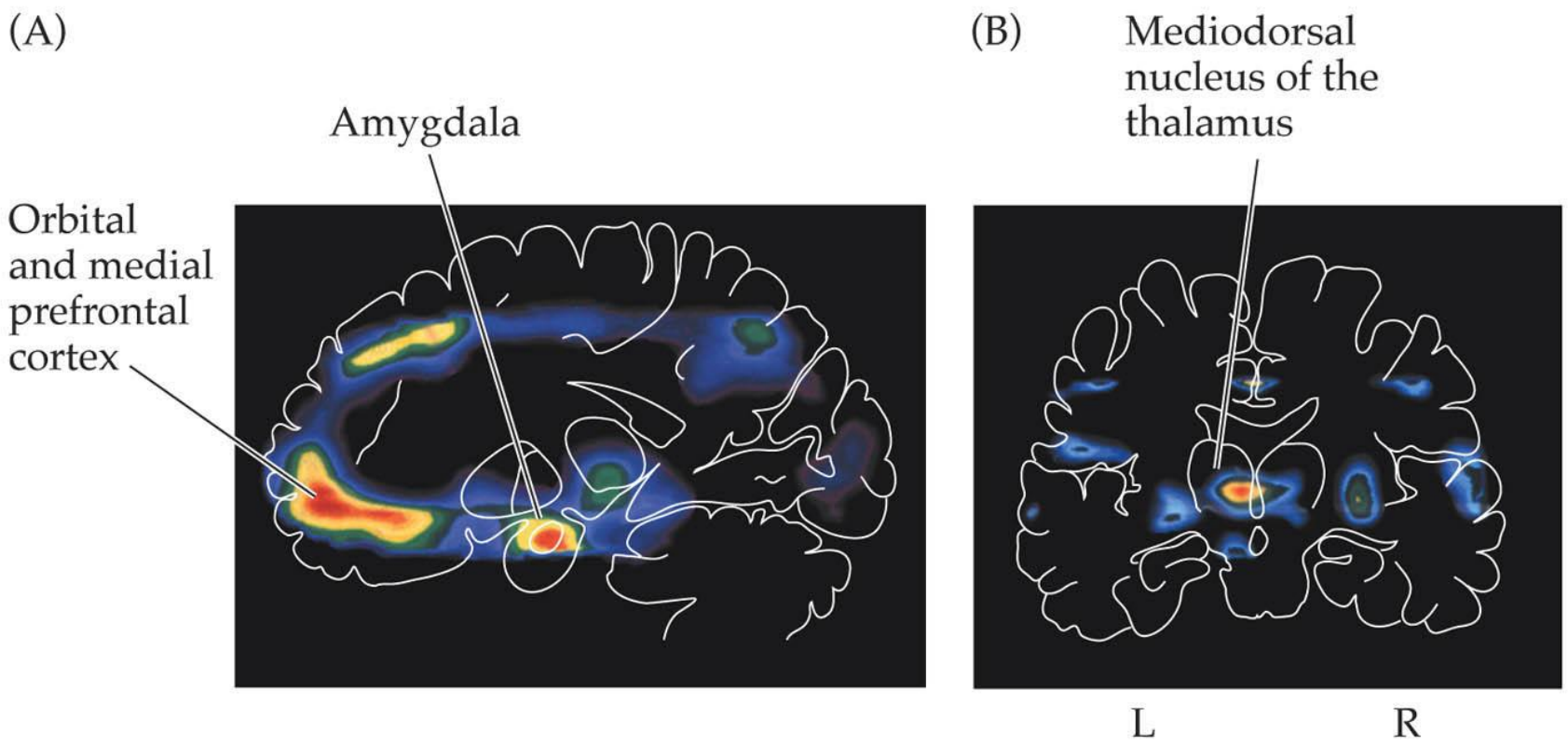
- Zaburzenia afektywne dwubiegunowe
  - (Choroba afektywna dwubiegunowa, psychoza maniakalno-depresyjna)
- Zaburzenia depresyjne nawracające
  - (Choroba afektywna jednobiegunowa
  - **Major affective disorder - depresja**)
- Zaburzenia afektywne utrzymujące się przewlekle („utrwalone”)
  - Dystymia, cyklotymia
- Inne zaburzenia afektywne
  - Nawracające krótkie epizody depresji
  - Zaburzenia afektywne sezonowe
- Zaburzenia schizoafektywne *(sporna nozologia)*
  - Psychoza schizoafektywna, schizofrenia cykliczna

Depresja



- Nawet 20% populacji;
- Główna bezp. przyczyna samobójstw
- Objawy
  - Obniżony nastrój, smutek, przygnębienie
  - Niechęć do pracy i aktywności, stałe zmęczenie,
  - Bezsenność (lub zwiększona senność)
  - Poczucie bezwartościowości i winy
  - Obniżenie popędu seksualnego
  - Osłabienie koncentracji, trudności w skupieniu uwagi
  - Powtarzające się myśli o śmierci
  - Utrata (lub wzrost) apetytu
  - Dolegliwości bólowe, z przewodu pokarmowego

Depresja w obrazowaniu



- Nadmiernie aktywne obszary u chorego z depresją
- „nadaktywny” obszar w korze znika pod wpływem leczenia.

NEUROSCIENCE, Third Edition, **Chapter 28, Box E** © 2004 Sinauer Associates, Inc.

Schorzenie dwubiegunowe

- (Typ I): powtarzające się epizody manii lub mieszane mania/depresja („duża”)
- Typ II: „hypomania” / depresja (zawsze „duża”)
- Cyklotymia: hypomania/łagodniejsza depresja
- Faza maniakalna
  - Trwale podwyższony nastrój z drażliwością
  - Wygórowana samoocena, poczucie „wielkości”
  - Redukcja potrzeby snu
  - Zwiększona rozmowność, gadatliwość
  - „gonitwa myśli”
  - Rozproszenie uwagi
  - Nasilona nacelowana aktywność
  - Obniżenie „zahamowań” w zachowaniu, „rozwiązłość”
  - Nierozważne zachowania,
  - „Szaleństwa” zakupów (wydawania pieniędzy)

Neurobiologia schorzeń afektywnych

- Złożoność i „wieloskładnikowość” objawów sugeruje rolę rozlanych systemów neuromodulacyjnych
- Hipoteza roli monoamin
- Hipoteza predyspozycji do stresu (diathesis-stress-hypothesis) Charles’a Nemeroffa

Fakty wskazujące na rolę układów monoaminergicznych w mediacji emocji

- Rezerpina – obniżająca poziom monoamin wywołuje depresję
- Leki podwyższające poziom monoamin np. imipramina hamujacą wychwyt NA i 5HT, są lekami przeciwdepresyjnymi
- Mutacja val158met w genie COMT wielokrotnie zwiększa aktywność enzymu (rezultat: spadek katecholamin oraz osobowość neurotyczna)
- **Zesp. Brunnera** (opisany w 1993) w holenderskiej rodzinie (związaną z chr. X mutacją MAO-A z brakiem aktywności enzymu) mężczyźni są **patologicznie agresywni**
  - **Interesujące aspekty prawne (zagadnienie odpowiedzialności)**
- W stanach depresji obserwuje się obniżenie ilości metabolitów NE i serotoniny
  - NE: 3-metoxy-4-hydroksyfenyloglikol – MHPG,
  - serotonina: kwas 5-OH– indolooctowy – 5-HIAA

Fakty wskazujące na rolę układów monoaminergicznych w mediacji emocji

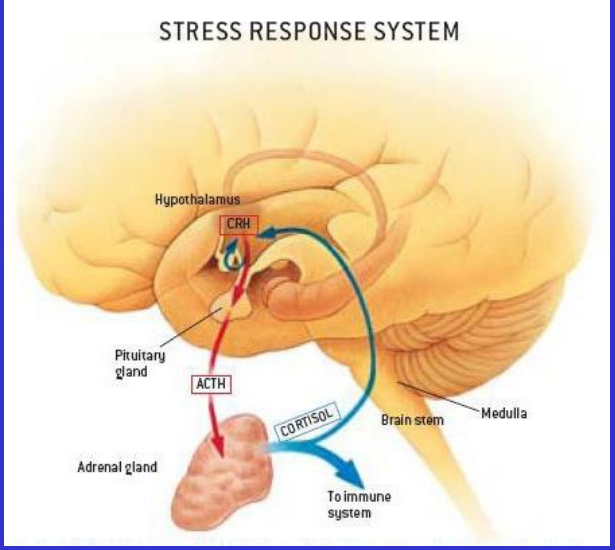
- Yohimbina - antagonista alfa-2-receptora noradrenergicznego (presynaptyczny)
  - blokując ujemne sprzężenie zwrotne wzmaga wydzielanie noradrenaliny,
  - reakcje paniczne u zwierząt
- Clonidyna– agonista receptora noradrenergicznego alfa-2. działa odwrotnie (uspokajająco, sedatywnie, obniża ciśnienie krwi)
- Redukcja poziomu serotoniny może być istotna w zachowaniach impulsywnych w tym w próbach samobójczych.
- Anorexia nervosa i niedobór tryptofanu (nast. Slajd)

Anorexia nervosa i tryptofan (jadłowstręt psychiczny)

- Chorzy wykazują znaczny niedobór tryptofanu - niezbedny aminokwas niesyntetyzowany w org. Człowieka
  - Niektóre doniesienia wskazują, że obniżony poziom serotoniny u chorych na anoreksję może obniżać poziom lęku
  - Poziom tryptofanu limituje syntezę serotoniny
  - U chorych na anoreksje podawanie tryptofanu nie podwyższa jego poziomu
- Hipoteza: jadłowstręt u niektórych osobników jest nieświadomie stosowaną metodą samoleczenia (ogranicza tryptofan i w rezultacie serotoninę) ??

Neurobiologia depresji

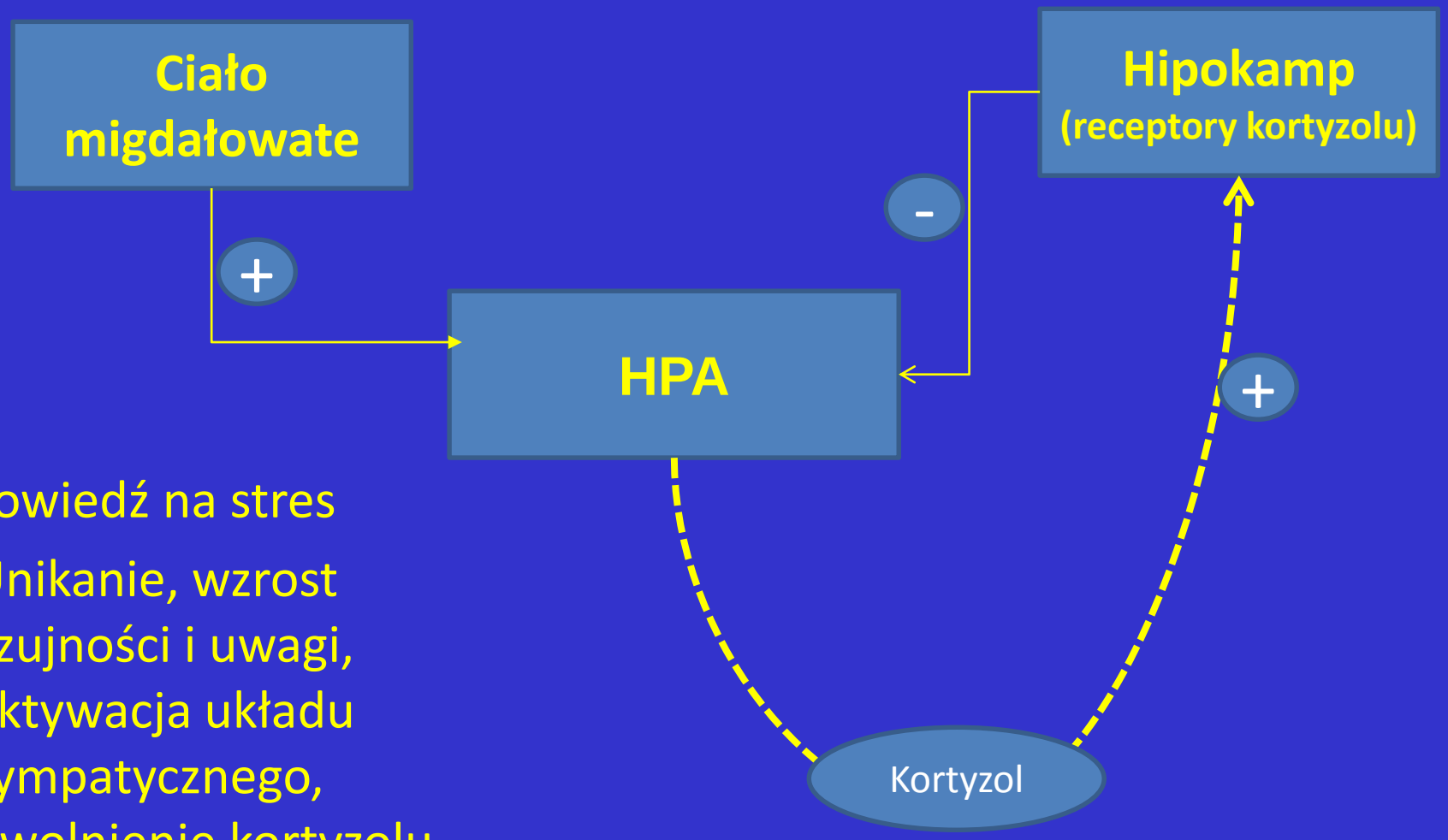
- Hipoteza roli monoamin
  - Deficyt jednego z systemów neuromodulacyjnych (serotoninowego i/lub noradrenergicznego)
    - Wątpliwości związane z koniecznością długotrwałego podawania leków, które zatem nie działają bezpośrednio ale powodują proces **„adaptacji” (w osi HPA?)** prowadzący ostatecznie do poprawy stanu chorego.
    - Ponadto np. kokaina mimo podwyższania NE w synapsie nie działa antydepresyjne



- Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercze (HPA)
  - Podawanie hormonu uwalniającego kortykotropine (CRH) szczurom wywołuje objawy „depresji” :
    bezsenność, brak apetytu, spadek zainteresowania seksem, lęk
  - Myszy z nadekspresją CRH (↑ reakcji lękowych)
  - Neurony CRH podwzgórza są pod wpływem:
    - c.migdałowatych (stymulowane są poprzez stria terminalis)
    - hipokampa (**liczne receptory kortyzolu**! Który raczej hamuje CRH)
    - **Degeneracja hipokampa pod wpływem przewlekłego stresu (posttraumatic stress disorder)**

Oś HPA w relacji do hipokampa i c. migdałowatego

Nadaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) w patogenezie depresji



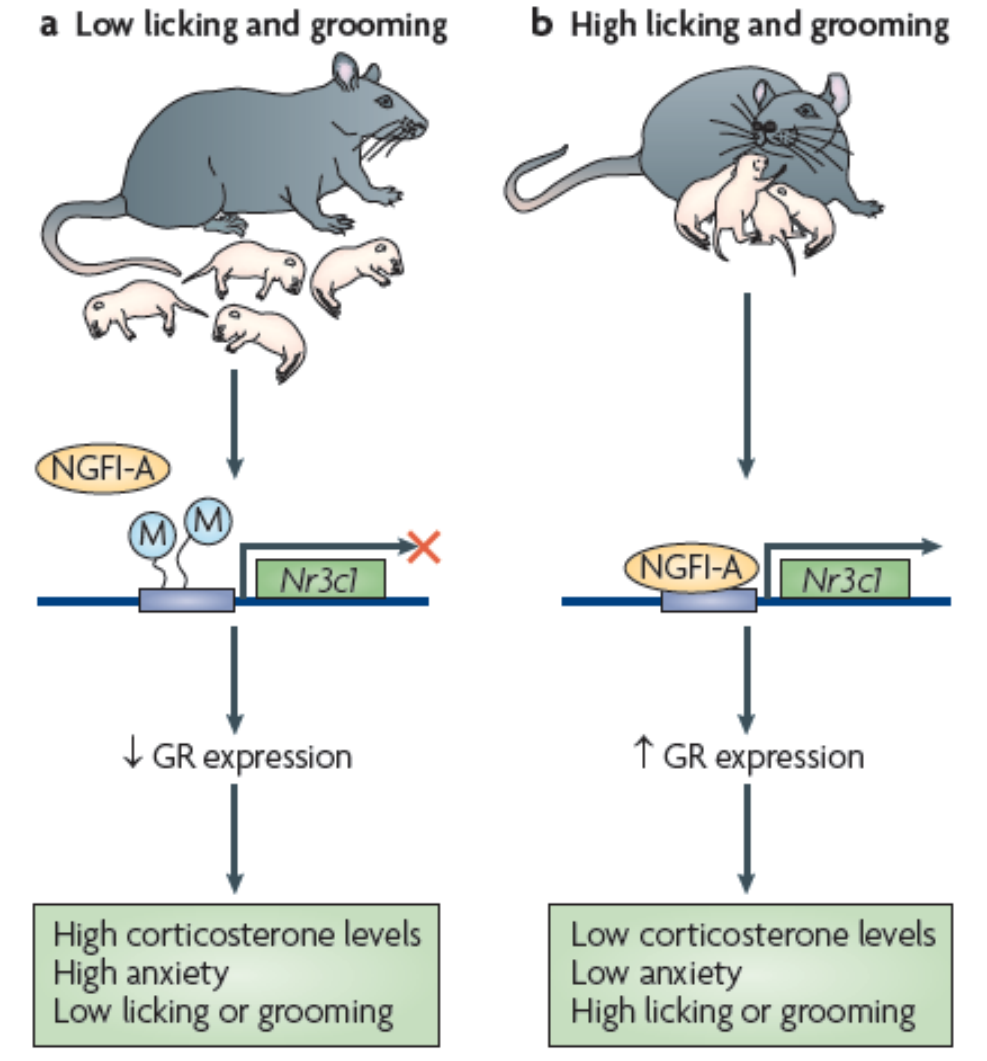
- Odpowiedź na stres
  - Unikanie, wzrost czujności i uwagi, aktywacja układu sympatycznego, uwolnienie kortyzolu

Genetyczne i epigenetyczne czynniki podatności

- Hipoteza predyspozycji do stresu (diathesis-stress-hypothesis) Charles'a Nemeroffa
  - Rodzinna predyspozycja (skłonność=diathesis)
  - **Zdarzenia osobnicze z dzieciństwa i genetyczna predyspozycja konwergują na stanie osi HPA prowadząc do schorzenia**
  - Zwiększony poziom kortyzolu w krwi i CRH w pmr
  - ↑Ilość receptorów kortyzolu w hipokampie i ↓poziomu CRH w podwzgórzu zależy od stopnia matczynej opieki ! Czynniki te decydują o reaktywności osi HPA.
  - Oś HPA gra również rolę w patogenezie lęków a te choć nie należą do „kardynalnych" objawów depresji, często jej towarzyszą.

Czynniki epigenetyczny…
czyli jak można „dziedziczyć” fenotypowo skłonność lub oporność na stres

- **Tu też rola monoamin…**
- „Lizanie” w okresie dziecięcym stymuluje poprzez serotoninergiczne aferenty pobudzenie syntezy receptora glukokortykoidów w hipokampie.
- Zachowanie matki „przechodzi” na dzieci…!



Geny i podatność na stres/depresję
(i znów pośrednio rola monoamin…)

- Osoby z krótkim allelem **transportera serotoniny (5-HTT)** mają tendencję do przejawiania „lękowego temperamentu” (anxiety-related temperaments) i są bardziej podatne na depresję niż osoby z 2 długimi allelami genu, m.in. mają większą tendencję do „przeżuwania” epizodów życiowych
- Canli, T. et al. *Neural correlates of* epigenesis. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 9 October 2006

?

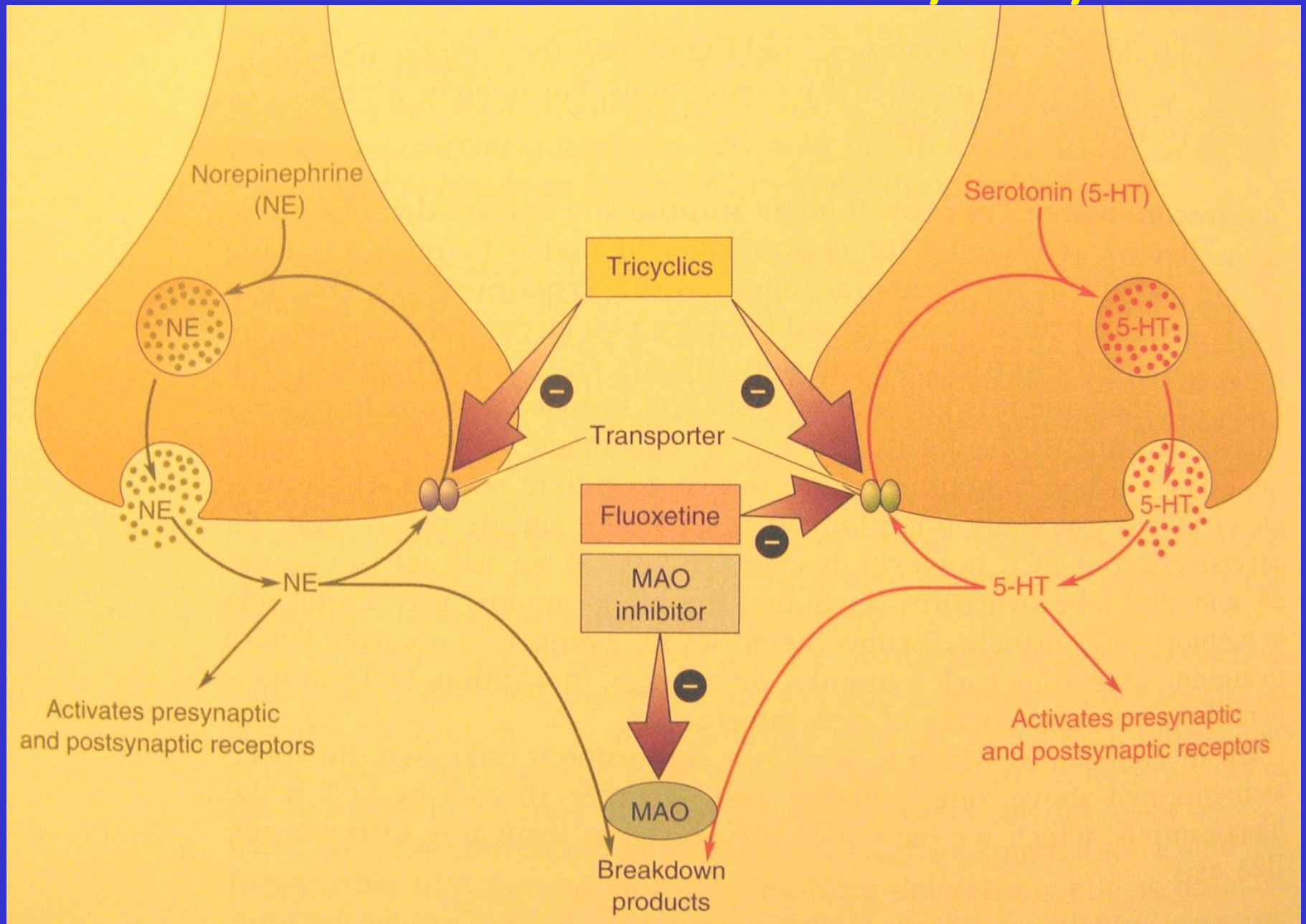
- Jak wytłumaczyć opóźnienie w rozpoznawalnych efektach działania leków antydepresyjnych

- Wg. A. Pringle i wsp. działanie leków przeciwdepresyjnych jest rezultatem **przywrócenia zaburzonego w depresji procesu przetwarzania informacji,** które charakteryzuje osoby z depresją i lękiem**.** *(A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action, LINK: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:1586)*
- Opóźnienie poprawy nastroju nie jest związane z opóźnieniem działania leku, ale z czasem potrzebnym pacjentowi na ponowną interakcję z otoczeniem i nawiązanie bardziej pozytywnych związków emocjonalnych.
- Początek działania leku występuje szybko, juz po kilku godzinach od rozpoczęcia leczenia.
  Hipotezę tę potwierdzają dowody z funkcjonalnego obrazowania mózgu metodą rezonansu magnetycznego.

Refleksja

- Ale czy może to własnie chorzy na depresję mają pełniejsze i bardziej rzeczywiste rozeznanie o często trudnej, a nawet tragicznej rzeczywistości świata ich wnętrza i świata wokół nich ?
- Podczas gdy u wszystkich bez depresji mózg po prostu sprawnie oszukuje siebie i oddala, przesłania lub wypiera wszystko, co najtrudniejsze? Czy można taki mózg ocenić jako naprawdę prawidłowo przetwarzający informację?

Leczenie schorzeń afektywnych

- Elektrowstrząsy
- Psychoterapia
- Farmakoterapia
  - Antydepresanty (być może działaja przez stymulację receptorów kortyzolu w hipokampie)
    - Trójcykliczne (imipramina) blokuja wychwyt zwrotny NE i 5HT
    - Selektywne blokery wychwytu serotoniny (fluoxetyna) (neurogeneza w hipokampie ?)
    - Selektywne blokery wychwytu NE (reboxetine)
    - Inhibitory MAO (fenelezyna)
  - Antagoniści receptora CRH (jak w sch. lękowych)?
  - Sole litu (przypadkowe odkrycie efektu moczanu i innych soli litu w manii oraz schorzeniu dwubiegunowym)
    - Lit przechodzi przez kanały sodowe
    - Zapobiega przekształceniu PIP_2 (prekursora dla IP_3)
    - Wymaga długotrwałego podawania, a zatem powoduje zmiany adaptacyjne, ale jakie …!?

Leczenie schorzeń afektywnych