

ELEMENTE NEUROBIOLOGICE IMPLICATE ÎN DECLANȘAREA HTA ȘI SINDROMUL DEPRESIV

Angela DUMITRESCU, D. M. DUMITRESCU, Gabriela ACHIȚEI, Vasile CHIRIȚĂ

Abstract:

Considering the fact that human being is a biopsychosocial entity, irrespective of nature or action's mode of any external factor either noxious, aggressive or beneficial, the individual and his organism react as a whole at all his levels: physical, physiological, neuroendocrinological, psychological, behavioural, social.

The appearance of some mood disorders in connection (more or less direct) with some endocrine modifications (puberty, menstruation, pregnancy, breastfeeding menopause, hyperthyroidism, corticoid therapy, ACTH, anticonceptive drugs, etc.) shows a favourable and even a triggering role that all the hormonal factors are playing it in mood disorders.

In the appearance of the depressive syndrome, we can speak of multiple factors/conditions who have an influence on the human psychic. These "stress-inducing" factors can be of physical, chemical (etc.) nature and can affect the mental state, either directly, through an action on some neurohumoral mechanisms, on the central nervous system and superior nervous activity (the anatomo-functional substrate of psychical activity), or indirectly, as a psychical stress (when the individual perceives the professional factors as an obstacle, difficulty or a threat).

It is known that almost all endocrine systems are regulated by our cortex and as such these systems will have some anomalies in mood disorders.

Key words: mood disorders, endocrine modifications, triggering role

Intervenția factorilor neurogeni în boala hipertensivă are două laturi: pe de o parte, rolul fiziologic al sistemului nervos în reglarea presiunii arteriale și în menținerea homeostaziei circulatorii și, pe de altă parte, un rol etiologic sau fiziopatologic al sistemului nervos, care ar putea participa, ca factor primar sau ca mecanism secundar, la apariția hipertensiunii sau la menținerea unei hipertensiuni deja instalate. La nivelul centrilor nervoși superiori, factorii neurogeni sunt reprezentați de comportamentul social, personalitate, răspunsuri comportamentale la stimulii mediului.

În ce privește formațiunile nervoase centrale, cu rol în reglarea presiunii arteriale, se pare că hipotalamusul este de o mare importanță.

Stimularea electrică sau farmacologică (noradrenalina, acetilcolina) a unor centri diencefalici provoacă stări emoționale însoțite de fenomene vegetative (inclusiv creșterea presiunii arteriale) care nu se mai produc dacă se distruge hipotalamusul. Centrii hipotalamici presori (localizați în nucleul ventro-median) determină o eliberare masivă de catecolamină și, împreună cu cei hipotensori (de pe fața laterală a hipotalamusului dorsal și din nucleii paraventriculari), modulează cronotropismul și inotropismul miocardului, precum și echilibrul ionic plasmatic.

Toate aceste fenomene care concură la homeostazia cardio-vasculară sunt interferate de feedback-ul negativ provenit de la zona reflexogenă sino-carotidiană. Stimularea baro-receptorilor de la acest nivel (de către o presiune arterială crescută) produce nu numai scăderea compensatorie a presiunii arteriale, ci și scăderea tonusului muscular și unele modificări inhibitorii ale activității nervoase centrale, mergând până la aspectul electro-encefalografic caracteristic somnului.

Zona inhibitorie care primește aferențele de la sistemul cardio-vascular se găsește în nucleul tractului solitar din bulb.

Hipotalamusul mai are, în plus, rolul de a regla comportamentul alimentar și aportul de apă și sodiu, fiind cunoscută HTA prin supraîncărcare hidro-salină. S-a demonstrat că stresul psihic (SP) scade excreția urinară de sodiu și apă, mai ales la indivizii cu risc (părinți hipertensivi sau hipertensiune de graniță), probabil, prin intermediul sistemului nervos simpatic.

În ceea ce privește neurobiologia sindromului depresiv, literatura medicală descrie două circuite neuroanatomice, care sunt acreditate cu responsabilități în fiziopatologia tulburărilor afective, și anume: un circuit cortico-talamo-limbic, care include amigdala, nucleul mediodorsal talamic și cortexul prefrontal, și un alt circuit, cel cortico-talamo-pallido-striato-limbic, care include, în principal, striatul și *globus pallidus* [1].

Există mai multe serii de evidențe psihofarmacologice și de neurochimie care evidențiază implicarea neurotransmițătorilor în mecanismele patogenice ale depresiilor, cel puțin ca nivel intermediar.

În tulburările afective, este posibilă o disfuncție în interconectarea acestor circuite, dar și existența unor anomalii structurale cerebrale care, împreună, să determine un anumit deficit în nivelul de funcționalitate. De asemenea, a mai fost semnalat și un deficit în fluxul sanguin cerebral (FSC) și al metabolismului glucozei, tocmai la nivelul ariilor cerebrale și circuitelor neuroanatomice implicate în tulburările afective. Asemenea disfuncții au fost sesizate la nivelul ganglionilor bazali, lobului temporal, hipocampului (implicat în procesele de asimilare a cunoștințelor, în controlul memoriei și al capacității de concentrare), iar reducerea metabolismului în lobul frontal a fost asociată cu modificările cognitive [2]. Există deja observații conform cărora scăderea FSC și a metabolismului glucozei se corelează, adesea, cu severitatea evoluției clinice atât în depresia unipolară, cât și în cea bipolară. Evaluările actuale au stabilit că anomaliile funcționale din structurile frontale, subcorticele și limbice sunt implicate în etiopatogenia tulburărilor afective [3].

În general, la baza ipotezelor aminergice au stat evaluările activității fiecărui sistem monoaminergic, realizate prin măsurarea neurotransmițătorilor, precursorilor sau cataboliților săi, a activității enzimatice de sinteză și de degradare, precum și a vitezei captării sau eliberării sale.

Literatura medicală prezintă o serie de studii experimentale în cazul depresiei majore, centrate pe modificările apărute la nivelul hipocampului: astfel, s-a demonstrat că depresia este asociată semnificativ cu atrofia hipocampală și, simultan, cu inhibarea neurogenezei și reducerea considerabilă a numărului de celule gliale. Atrofia hipocampului se manifestă de timpuriu, la momentul primului episod depresiv și se intensifică odată cu creșterea numărului și a duratei episoadelor [4]. Alte studii au relevat faptul că, în depresie, se produce o hipertrofiere timpurie a amigdalei (implicată în controlul emoțiilor, fricii și anxietății); aceasta (hipertrofierea) poate avea caracter temporar, evoluând spre hipotrofie după avansarea bolii [5]. Studiile imagistice funcționale au arătat activarea structurii amigdalienă în timpul stărilor de tristețe și anxietate. De asemenea, s-a constatat o diminuare a arborizației periferice a dendritelor la nivelul anumitor structuri (cortex prefrontal) [6].

În cazul hipertensiunii arteriale, se poate discuta despre existența unei căi umorale prin intermediul căreia sistemul nervos central reglează presiunea arterială, aceasta fiind reprezentată de hormonii ACTH, ADH, renină și angiotensină II, adrenalină și noradrenalină, hormonii tiroidieni etc.

ACTH influențează presiunea arterială indirect, prin reglarea secreției de hormoni glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Secreția de aldosteron este reglată, în plus, și de concentrația de sodiu și potasiu și, mai ales, de sistemul renină-angiotensină.

Se pare că, pe lângă efectul de retenție hidrosalină, aldosteronul mai are și o acțiune vasoconstrictoare periferică, care s-ar putea datora inhibiției locale a reabsorbției noradrenalinei. Vasopresina (ADH) intervine în reglarea presiunii arteriale atât prin acțiunea antidiuretică la nivel renal, cât și prin efectul direct de constricție a musculaturii netede vasculare.

Ritmul de secreție a reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular este controlat de sistemul nervos central, pe de o parte, prin intermediul nervilor simpatici renali și, pe de altă parte, prin vasopresina și catecolaminele circulante. Noradrenalina eliberată local stimulează secreția de renină prin intermediul receptorilor beta-adrenergici ai celulelor juxtaglomerulare. Stimularea unor zone (pro-

tabil, dopaminergice) din hipotalamusul anterior suprimă eliberarea de renină, pe când stimularea unor regiuni medulare, pontine, mezencefalice și hipotalamice posterioare crește eliberarea reninei [7].

Renina a fost identificată și la nivel cerebral, în epifiza, plexurile coroide și în nucleii paraventricular, periventricular și supraoptic, participând la mecanismele centrale de control al presiunii arteriale.

Angiotensina II, care rezultă din angiotensinogen, sub acțiunea reninei și enzimei de conversie, are efecte presoare atât prin mecanisme periferice (vasoconstricție și stimularea secreției de aldosteron), cât și prin acțiunea ei cerebrală. În doze fiziologice, angiotensina injectată în circulația cerebrală are efecte dipsogene și de creștere a presiunii arteriale, acționând direct la nivelul ariei postrema, iar în doze mari, farmacologice, stimulează și secreția de ADH și ACTH.

Locus coeruleus este un nucleu mezencefalic situat în protuberanța ce conține aproximativ jumătate din neuronii noradrenergici centrali și produce majoritatea noradrenalinei din SNC.

Locus coeruleus primește, de asemenea, numeroase proiecții, mai ales de la nivelul substanței reticulate a trunchiului cerebral și a nucleilor senzoriali și trimite eferențe la majoritatea structurilor cerebrale. Experiențele clasice ale lui Redmond, pe model animal, susțin ideea că *locus coeruleus* ar interveni în reglarea comportamentelor de alarmă, de frică și de trezire și demonstrează faptul că această activitate se însoțește de creșterea concentrației de noradrenalină și de acid 3-metoxi 4-hidroxi-fenil-glicolic (MHPG, principalul său metabolit) la nivelul SNC [8].

Hiperactivitatea simpatomimetică contribuie la dezvoltarea BCV prin efectele catecolaminei (CA) asupra inimii, vaselor și trombocitelor. De fapt, hipersecreția CA se traduce prin efecte hemodinamice nocive (vasoconstricție, HTA etc.). Sistemul nervos central reglează presiunea arterială și pe cale nervoasă, prin intermediul mediatorilor simpatici.

Adrenalina, care produce un tablou clinic asemănător cu cel al reacției de frică, ridică TA, crescând forța de contracție și frecvența cordului, prin receptorii beta. Noradrenalina, cu efecte similare mâniei, crește TA prin vasoconstricție periferică, punând în joc receptorii alfa-1. Se pare, totuși, că hipertensivii tineri au o noradrenalinemie crescută moderat, dar semnificativ. Deși acțiunea presoare directă a adrenalinei este mult mai redusă decât a noradrenalinei, ea are un efect facilitant de lungă durată, prin mecanisme de feedback asupra activității simpatice.

Rolul sistemului nervos parasimpatic este, desigur, de importanță mult mai mică, dar s-au constatat la hipertensivi anomalii ale inervației vagale a cordului, ceea ce ar putea indica o tulburare a reglării vegetative la nivel central.

Concentrația noradrenalinei în LCR este mai mare la hipertensivi și mai scăzută la bolnavii cu hipotensiune idiopatică, decât la indivizii normali.

Disfuncțiile neurotransmițătorilor la nivel central par să fie un factor de primă importanță în HTAE, fie că este vorba de noradrenalină, fie de serotonină, acetilcolină, GABA sau endorfine.

În sinteză, mecanismele neurogene care stau la baza (HTA) pot fi, după J.L. Reid [9], următoarele:

- o anomalie de reglare centrală a SNV, determinând creșterea activității simpatice, cu modificări vasculare progresive, mergând spre o hipertensiune permanentă,
- o creștere a activității simpatice periferice, prin intermediul adrenalinei circulante și al receptorilor beta-presinaptici, în raport cu stresul psihologic,
- o creștere sau o diminuare a numărului de receptori adrenergici, ca răspuns la variația activității simpatice sau a ingestiei de sodiu.

În ceea ce privește sindromul depresiv, ipoteza neurobiologică a acestuia mai aduce în discuție și interacțiunea celor 3 sisteme monoaminergice (5-HT, NA, DA), având ca bază activitatea neuronilor 5-HT-ergici, care controlează reactivitatea neuronilor NA-ergici. Neuronii NA-ergici în poziție de intermediari, între neuronii 5-HT-ergici și DA-ergici, controlează amplitudinea și frecvența activității neuronilor DA-ergici din aria tegmentală ventrală, arie puternic implicată în reglarea timiei, rezultând, astfel, că cele 3 sisteme de NT se controlează reciproc, printr-un mecanism de cascadă [1].

Încă din 1984, James W. Maas, sintetizând datele existente atunci, a putut observa două profile neurochimice de depresii: serotoninergice și noradrenergice. Acele observații s-au concretizat, ulterior, în agenți terapeutici extrem de eficienți.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotonininei sunt activi, mai ales, în depresiile endogene neli-niștite, acompaniate de anxietate. Inhibitorii selectivi ai recaptării noradrenalinei sunt activi, mai ales, în depresiile endogene inhibitate psihomotor. S-a demonstrat că cele două subsisteme de transmisie sunt implicate în patogenia depresiei, dând profile cu nuanțe simptomatologice diferite [10].

Înainte lor, inhibitorii monoaminooxidazei, enzima care participă la metabolizarea mono- aminelor de transmisie (serotonina, noradrenalina și dopamina), s-au dovedit eficienți în tratamentul depresiilor.

Existența acestui cuplaj explică de ce o disfuncție în unul sau două sisteme de NT determină o reacție a celui de al treilea. Această ipoteză a heteroreglării în neurotransmisie permite interpretarea că, în depresie, o disfuncție 5-HT-ergică și NA-ergică determină o disfuncție consecutivă DA-ergică. Conceptul de heteroreglare are, în acest context, consecințe importante în tratamentul farmacologic al depresiei.

Sistemul serotoninergic (5 HT) este cunoscut ca o componentă majoră în dezvoltarea tulburărilor depresive, ca și în eficacitatea substanțelor antidepressiv, în timp ce sistemele noradrenergic (NA) și dopaminergic (DA), deși au un rol mai mic sub raport etiopatogenic, totuși sunt importante în dezvoltarea efectelor secundare ale antidepressivelor.

Două observații importante sunt sugestive pentru implicarea 5-HT și NA în fiziopatologia și tratamentul depresiei. Prima observație se referă la acțiunea rezerpinei, o substanță antihipertensivă, care scade disponibilitatea atât a NA, cât și a 5-HT la nivelul SNC, precipitând apariția depresiei într-o proporție, totuși, relativ scăzută la subiecții aflați în tratament cu această substanță pentru hipertensiune arterială.

A doua observație se referă la faptul că majoritatea antidepressivelor, incluzând antidepressivele triciclice (ADT) și IMAO, cresc disponibilitatea sinaptică pentru NA, DA sau 5-HT [11]. Cercetările ulterioare și o serie de observații au încercat să stabilească relația dintre acești NT și acțiunea antidepressivelor.

Deși de mai mulți ani, ipoteza monoaminergică în depresie a fost anticipată și susținută, această teorie continuă să fie evaluată și în prezent, fiind cunoscută ca una din principalele ipoteze neurobiologice în apariția depresiei [12, 13]. Această ipoteză sugerează că, în depresie, există o deficiență centrală de 5-HT, NA și DA.

Deficitul 5-HT-ergic se asociază cu simptome importante din spectrul depresiv, cum ar fi dispoziția și ideea depresivă, anxietatea, impulsivitatea, panica și fobia, iar strategiile de tratament farmacologic au rolul de a normaliza nivelul 5-HT accesibil la nivelul sinapsei 5-HT-ergice [14].

Sindromul deficitului NA-ergic determină inhibiție psihomotorie și disfuncții cognitive, iar strategiile de tratament își propun să crească accesibilitatea NA pe receptorii specifici [15].

În ceea ce privește implicarea deficitului DA-ergic în etiopatogenia depresiei, acesta este mai puțin definit, deși perturbarea acestui NT a fost implicată la subgrupul de pacienți cu depresie bipolară sau/și tulburări psihotice [16].

Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală este activată ca reacție la stres. Eliberarea de CRF (factor de eliberare a corticotropinei) din hipotalamus crește sinteza și eliberarea de ACTH, beta-endorfine și pro-opio-melanocortin (POMC) de către partea anterioară a hipofizei. Ca rezultat, se mărește sinteza steroizilor care au o acțiune favorabilă asupra aterosclerozei (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, HTA, leziuni endoteliale).

Disociația între stimularea sistemului simpato-adrenergic și hipofizo-corticosuprarenalian este evidentă în cazul stresului ocupațional. Astfel, eustressul (efort cu anumite motivații, interes față de muncă) produce creșterea CA, pe când distressul (anxietate, lipsă de motivație în muncă) determină creșterea cortizolului, cele două sisteme fiind diferite ca sensibilitate la diverse aspecte ale stimulării psihice. Un element cheie pentru rezistența la stresul ocupațional este controlul exercitat de individ asupra propriei activități.

Episoadele severe de depresie sunt însoțite de disfuncția sistemului nervos simpatic. În depresia unipolară, există o creștere cronică a concentrației de noradrenalină și a metaboliților acesteia. În schimb, concentrațiile acestora în plasmă și urină scad sub influența tratamentului antihipertensiv. Astfel, hiperactivitatea simpatomimetică poate fi considerată ca fiind unul din markerii somatici ai depresiei.

Hiperactivitatea simpatomimetică contribuie la dezvoltarea bolii cardiovasculare prin efectele catecolaminelor asupra inimii, vaselor și trombocitelor. De fapt, secreția catecolaminelor se traduce prin efecte hemodinamice nocive (vasoconstricție, creșterea ratei cardiace, hipertensiune arterială etc.). Activarea sistemului nervos simpatic are, de asemenea, o acțiune directă și indirectă asupra funcției trombocitelor (factori hemodinamici).

Sindromul depresiv poate declanșa o serie de probleme psihologice care pot fi implicate într-o evoluție nefavorabilă a suferinței cardio-vasculare, prin afectarea capacității individului de a se adapta la un anumit tip de comportament, pentru o evoluție favorabilă a bolii, prin reducerea compliancei la tratamentul medicamentos și la terapia recuperatorie, prin creșterea comorbidității medicale prin reducerea activității fizice și menținerea unui comportament nociv (adicția de nicotină, cofeină, alcool, abuz polimedicamentos etc.).

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Ghcorghe M. D., *Bazele neurobiologice și psihofarmacologice în depresie*, 2003.
2. Miha S., *Depresia – Principala cauză de invaliditate pe Glob!* <http://www.presspro-psihiatru.ro/arhiva.php>.
3. Soares J.C., Mann J.J., *The Functional Neuroanatomy of Mood Disorders*. J Psychiat res, 1997, 3 1:393-432.
4. Chiriță V., Papari A., *Tratat de psihiatrie*, vol. I + II, Ed. Fundației Andrei Șaguna, Constanța, 2002, 8: pp. 305 – 399.
5. McEwen B.S., Olie J.P., *Neurobiology of mood, anxiety and the emotions revealed by the study of a unique antidepressant: stablon*, Molecular Psychiatry, 2005.
6. Fuchs E., *Mecanismele neuroplasticității și implicațiile farmacologice*, J. Clin Psychiatry., 2005.
7. Chiriță R., *Depresie și suicid*, 2002, 1: pp.9-40.
8. Mihăilescu R., *Anxietate, stres, depresii și boli cardiace*, Editura Rotech Pro, București.
9. JLLReid - *Les facteurs neurogènes dans hypertension artérielle*, Triangle-Sandoz, 24, nr.3, 1984.
10. Cornuțiu G., *Căi și capcane în biochimia depresiei* – Simpoz. Național de Psihiatrie – X 1986, Tg. Mureș, *Actualități și perspective în cunoașterea și asistența stărilor reactive* – sub red. G. Grecii pp. 399-406.
11. Coppen A., *The biochemistry of affective disorders*. 1967 Brit J Psychiat, 113:1237-1264.
12. Delgado PL. și colab., *Serotonin and the neurobiology of depression: effects of tryptophan depletion in drug free depressed patients*, Arch Gen Psychiat, 1994, 51:865-74.
13. Berman RM. și colab., *Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker?* Arch Gen Psychiat, 1999, 56:395-403.
14. Stahl S.M., *The selective serotonin reuptake inhibitors*. In: Stahl SM, Psychopharmacology of Antidepressants. Martin Dunitz, London, 1997, 39-60.
15. Anand A., *Norepinephrine dysfunction in depression*. J Clin Psychiat, 2000, 61 (Suppl 10):16-24.
16. Jimerson D.C., *Role of dopamine mechanism in the affective disorders*. In: Psychopharmacology, The third generation of progress. Raven Press, New York, 1987, pp. 505-511.

Angela DUMITRESCU, medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola“ Iași

D.M. DUMITRESCU, medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola“ Iași

Gabriela ACIHIȚEI, medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola“ Iași

Vasile CHIRIȚĂ – Profesor consultant, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“ Iași