

IMPORTANȚA MECANISMELOR NEUROENDOCRINE ÎN SINDROMUL DEPRESIV

M. F. CÂRLAN, Angela DUMITRESCU,
D. M. DUMITRESCU, Gabriela ACHIȚEI

Abstract:

The intervention of neurogenic factors in hypertensive disease has two sides: on the one hand, the physiological role in the regulation of arterial pressure and the maintenance of circulatory homeostasis and, on the other hand, an ethiological or physiopathological role of our nervous system, which may participate, as primary factor or secondary mechanism, in the appearance or the maintenance of an already installed arterial hypertension. At the superior nervous centres' level, neurogenic factors are represented by the social behaviour, personality, behavioural responses to the environment's stimuli.

Medical literature mentions two types of neuroanatomic circuits (cortico-thalamo-pallido-striato-limbic circuit and cortico-thalamo-limbic circuit) involved in the neurobiology of depressive syndrome.

Major depressive episodes are associated with sympathetic nervous system's disorder. In the unipolar depression, exists a chronic increase in the norepinephrine's concentration and its metabolites. In exchange, their plasmatic and urinary concentration diminish under hypertensive treatment. Therefore, sympathomimetic hyperactivity can be seen as one of the somatic markers for depression.

Key words: neurogenic factors, neuroanatomic circuits, neurobiology of depressive syndrome

Sindroamele depressive reprezintă o categorie nosologică importantă, atât prin paleta largă simptomatică pe care o includ, cât și prin frecvența lor de apariție.

OMS estimează că, până în anul 2020, aceasta va deveni a doua patologie la nivel mondial, după bolile cardio-vasculare.

În declanșarea sindromului depresiv, se poate vorbi despre o multitudine de factori / condiții care își pun amprenta asupra psihicului uman. Acești „factori de stres” pot fi de natură fizică, chimică etc. și pot afecta starea de sănătate mentală (psihică), fie direct, prin acțiune asupra unor mecanisme neuromorale, asupra sistemului nervos central și a activității nervoase superioare (substratul anatomic-funcțional al activității psihice), fie indirect, acționând ca un stres psihic (atunci când omul percepe factorii profesionali ca un obstacol, dificultate sau amenințare).

Având în vedere faptul că ființa umană este o entitate biopsihosocială, indiferent de natura și calea de acțiune a unui factor extern fie el nociv, agresiv sau benefic, omul, organismul său reacționează ca un tot unitar la toate nivelurile sale de manifestare: fizic, fiziologic, neuroendocrin, psihologic, comportamental, social.

Fiziologia și fiziopatologia acțiunii hormonilor asupra psihismului trebuie considerată, în primul rând, ca o acțiune directă a hormonilor asupra creierului și, ca urmare, asupra funcțiilor lui psihice. Hormonii acționează asupra creierului, determinând modificări generale sau locale ale funcțiilor cerebrale, ale neurochimismului cerebral și, în fine, ale structurilor anatomice cerebrale. Într-adevăr, anatomic-patologic, se găsesc, în cele mai multe afecțiuni endocrine grave, modificări și leziuni cerebrale. Literatura de specialitate menționează fenomenele de atrofi locală sau generală existente în creier în cele mai variate afecțiuni endocrine, subliniind astfel că în afecțiunile endocrine grave, se

întâlnesc des modificări de structură în S.N.C. Pe de altă parte, tulburările endocrine modifică deseori traseele electroencefalogramelor.

Apariția unor tulburări de dispoziție în legătură (mai mult sau mai puțin directă) cu unele modificări endocrine (pubertate, ciclul menstrual, graviditate, lactație, menopauză, hipertiroidism, terapia cu cortizonice, ACTH, anticoncepționale etc.) demonstrează rolul favorizant și chiar declanșator pe care-l joacă factorii hormonalți în tulburările dispoziției. În acest sens, putem aminti că, încă din 1914, primul care a făcut corelații între hipertiroidism și manie, respectiv hipotiroidism și depresie a fost C. I. Parhon [1].

Actualmente, cercetările neuroendocrine în depresii se întâlnesc foarte frecvent, fiind direcționate atât asupra testului de supresie la Dexametazona (DST), elaborat în 1981, ca metodă de diagnostic pentru depresia melancolică, cât și spre alte fenomene endocrine [2].

Este știut faptul că aproape toate sistemele endocrine sunt reglate de cortex și, ca atare, în tulburările afective, vor prezenta și acestea unele anomalii.

Mai recent, se susține ideea existenței unei legături între hormoni și catecolamine și că, în depresii, ar fi prezentă o reducere a răspunsului hormonului somatotrop (STH), care ar dereglă balanța celor trei monoamine cerebrale: NA, SA, DA.

Rolul axei hipotalamo-hipofizo-adrenergice

O altă dimensiune a vulnerabilității biologice în depresie este cea corelată cu răspunsul neuroendocrin. Acesta este mediat prin axa hipotalamo-hipofizo-adrenergică (HHA).

Evenimentele biologice, care au loc de-a lungul acestei axe, se desfășoară în cascadă și implică participarea 5-HT și NA, care acționează la nivel hipotalamic asupra nucleilor paraventriculari (PV), cu eliberarea în sistemul porthipofizar a corticotropin-releasing hormone (CRH) [3], care acționează asupra receptorilor CRH din adenohipofiză. Răspunsul acesteia constă în eliberarea de ACTH care stimulează eliberarea glucocorticoizilor (GC) la nivelul cortexului adrenergic. Sinergic, vasopresina, care este cosecretorie de CRH, stimulează și ea, în situație de stres, receptorii CRH adenohipofizari.

Două ipoteze sunt, în prezent, studiate cu privire la hiperactivitatea HHA în depresie, și anume:

- un nivel central crescut de CRH prin hiperactivitatea HHA [4];
- modificări prin feedback negativ ale CRH hipofizar și ale receptorilor GC centrali [5].

Pornind de la aceste ipoteze, s-a estimat că stabilizarea axei HHA trebuie privită ca o potențială metodă de tratament în depresie [3], ceea ce presupune descoperirea de noi potențiale situsuri pe care să acționeze noile substanțe antidepresive, cum ar fi antagoniștii de GC, inhibitorii sintezei de cortizol, antagoniștii de CRH sau vasopresina. Pe această linie, cele mai importante progrese s-au realizat în studiul GC și al receptorilor acestora. Astfel, la nivel cerebral, s-au identificat două tipuri de receptori:

- receptorii mineralcorticoizi (MR) sau tip I, care sunt localizați în hipocamp și sunt responsabili de controlul bazal al axei HHA;
- receptorii glucocorticoizi (GR) sau tip II, situați în adenohipofiză, care controlează mecanismele de feedback pe axa HHA.

Cercetările neuroendocrine din ultimii ani au evidențiat că disfuncția axei HHA are un rol important în debutul depresiei. Tulburarea funcționalității receptorilor corticosteroizi, ca și hiperactivitatea neuropeptidelor hipotalamice, cum ar fi CRH și vasopresina, sunt considerate ca factori importanți pentru evoluția și persistența simptomelor depresive.

Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană

S-a observat o alterare a ritmului circadian al hormonului TSH, în mod special, în cazul depresiilor unipolare, unde pic-ul nocturn se regăsește pe parcursul zilei sau dispare în contextul unei desincronizări complete a ritmului circadian. S-a observat, de asemenea, și o scădere a fracțiilor libere T₃ și T₄.

Testul de stimulare TRH (tireotrop-releasing-hormon) relevă, în cursul depresiilor endogene, o diminuare a secreției de TSH.

Coexistența depresiei cu hipotiroidismul este cunoscută de mai mult timp și este știut că mulți pacienți prezintă manifestări clinice, care sugerează această asociere (stări disforice, apatie, fatigabilitate, tulburări de atenție și memorie) [6].

Atunci când pacienții cu depresie au o funcție tiroidiană normală și există rezistența la tratamentul cu antidepresive, trebuie să se asocieze și administrarea de hormoni tiroidieni, situație în care aproximativ 25% din cazuri beneficiază pozitiv de această asociere. Normalizarea funcției tiroidiene după utilizarea antidepresivelor poate fi determinată de conversia tiroxinei (T4) în triiodotironină (T3) la nivel cerebral [7], ceea ce are efecte directe asupra TRH din neuronii hipotalamici [6].

Rolul citokinelor

În mod tradițional, depresia este asociată cu o creștere a susceptibilității la infecții și neoplazie. În acest sens, sunt date clinice și experimentale, care au sugerat că există o activare imunitară și, în special, o hipersecreție de citokine (de exemplu, interleukina-6, interleukina-1, alfa-interferonul) atât în debutul, cât și în perioada de evoluție a depresiei [8,9]. Acest fenomen se corelează și cu existența unei hiperactivități a axei HHA, observație care a determinat formularea următoarelor ipoteze:

- hipersecreția de citokine este un mecanism prin care stresul induce depresia [10,11];
- citokinele activează astrocitele și celulele microgliale, care, la rândul lor, produc citokine prin mecanism feedback;
- citokinele stimulează axa HHA, cresc nivelul CRH și perturbă funcționalitatea receptorilor GC;
- NA, 5-HT și DA sunt puternic influențate de citokine, în comparație cu prostaglandinele;
- citokinele perturbă metabolismul monoaminelor în arii cerebrale de maximă importanță pentru depresie și cogniție (hipocampusul și hipotalamusul);
- citokinele induc un sindrom de tipul „comportament maladiv“, caracterizat prin simptome (anhedonie, fatigabilitate, tulburări de atenție, inapetență, tulburări hipnice, izolare socială), care se suprapun celor din depresie [12].

Implicarea hipocampusului

Majoritatea cercetărilor au evidențiat o vulnerabilitate specială a neuronilor hipocampici din aria CA3, determinată de creșterea nivelului GC. Există deja observații care au evidențiat faptul că, sub acțiunea unui stres cronic și a unei hiperkortizolemii persistente, se produce o scădere de volum a hipocampusului, fenomen evidențiat prin studii de neuroimagică și în depresie [13, 14]. Atrofia ariei CA3 din hipocampus, indusă de stres, este interpretată ca un răspuns adaptativ la acțiunea cronică a stresului în sine și a GC în fapt, proces care poate fi prevenit prin facilitarea recaptării 5-HT și care are drept consecință realizarea neuroprotecției (de exemplu, prin administrare de tianeptină).

Studii de neuroimagică

S-a constatat la tomografie computerizată că accidentele vasculare care afectează partea anterioară a emisferului stâng sunt mai însoțite de disforie și depresie, probabil prin deconectarea releelor noradrenergice care se proiectează pe cortexul prefrontal [15].

Aspecte ale metabolismului hidroelectrolitic

Cea mai importantă modificare pare a fi cea a sodiului intracelular. De altfel, litiul, util în prevenirea recăderilor la bipolari, acționează tocmai prin intermediul pompei transmembranare de sodiu. S-a mai observat că ATP (adenozintrifosfataza) care oferă fundament energetic pompelor ionice transmembranare de Na și K, este modificată în membrana eritocitară a bolnavilor, iar transportul de Na și K se accelerează în perioadele de remisie. Aceste mecanisme au rol important în transmitia biocurentului prin fibra nervoasă [16].

S-a demonstrat că disfuncțiile endocrine minore constituie factori predispozanți pentru dezvoltări nevrotice ale personalității și însoțesc astfel de stări nevrotice.

Acțiunea stărilor emoționale asupra funcțiilor endocrine este complexă. Stările de agitație emoțională duc la creșterea funcțiilor și a secrețiilor medulo- și corticosuprarenale. Aceleași stări

anxioase pot inhiba creșterea staturală prin acțiunea lor de frenare a secreției hormonilor hipofizari somatotropi; este binecunoscută amenoreea psihogenă, considerată de mulți autori ca o afecțiune psihogenă endocrină, întrucât emoțiile pot inhiba funcția gonadotropă a hipofizei.

Sindromul depresiv constituie o disfuncție mentală frecventă, care provoacă tulburări importante în ceea ce privește calitatea vieții. Cauza apariției acestuia reprezintă subiectul a numeroase studii și cercetări, atât în domeniul biologicului la nivel de receptor, enzime și mediatori chimici, cât și în domeniul psiho-dinamic și social, la nivelul structurilor psiho-relaționale.

Conchidem, astfel că, acțiunea stărilor afective asupra sistemului endocrin, ca și acțiunea acestuia asupra afectivității este considerabilă, și că nici un alt sistem sau aparat din organism, cu excepția S.N.C., nu este în corelație atât de strânsă cu procesele afective cum sunt glandele endocrine.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. Chiriță R., Chiriță V., Papari A., *Manual de psihiatrie și Psihologie medicală*, Editura Fundației „Andrei Șaguna”, Constanța, 2002
2. Carrol B. J., Feinberg, M. Greden, J. F.Tarika, J. Albala, A, & Haskett, R.F., *A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia*. Arch. Gen. Psychiat., 1981, 38:15-22.
3. Dinan T.G., *Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 2001, 16:89-93.
4. Nemroff C.B., *The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions*. Mol Psychiat, 1996, 1:336-342.
5. Young E.A. și colab., *Loss of glucocorticoid fast feedback in depression*. Arch Gen Psychiat, 1991, 48:693-699.
6. Jackson I.M., *The thyroid axis and depression*. Thyroid, 1998, 8:951-956.
7. Campos-Barros A. și colab., *The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain*. J Pharmacol Exp Ther, 1994, 268:1143-1152.
8. Song C., *The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: possible mechanism of antidepressant treatments*. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 2000, 15:199-211.
9. Maes M., *The immunoregulatory effects of antidepressants*. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 2001, 16:95-103.
10. Connor T.J., Leonard B.E., *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders*. Life Science, 1998, 62:583-606.
11. Miller A. H., *The role of the immune system in depression*. WPA Bulletin on Depression, 2000, 4;20:3-6.
12. Dantzer R. și colab., *Cytokines and sickness behavior*. Ann Aca Sci, 1998, 840:586-590.
13. Bremner J.D. și colab., *Hippocampal volume reduction in major depression*. Am J Psychiat, 2000, 157:115-118.
14. Sapolsky R.M., *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. Arch Gen Psychiat, 2000, 57:925-935.
15. Andreasen Nancy C., Donald W. Black, *Introductory Textbook of psychiatry*, Third Edition, Am. Psych. Publishing, Washington, pp. 269-315, 2001.
16. Gelder M., Gath D., Mayon R., *Tratat de Psihiatrie*, Oxford, Ed. A.P.L.R., București, 1994, pp. 173-213.

M. F. CÂRLAN, medic primar psihiatru, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola” Iași
Angela DUMITRESCU, medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola” Iași
D. M. DUMITRESCU, medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola” Iași
Gabriela ACHIȚEI, medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola” Iași