

# Κυτταρικές διεργασίες στις συναισθηματικές διαταραχές

Μαριέτα Ισιδωρίδου

*Καθηγήτρια Ανατομίας και Κυτταρικής Βιολογίας  
της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιλλινόις,  
Επιστημονική συνεργάτης Ψυχιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

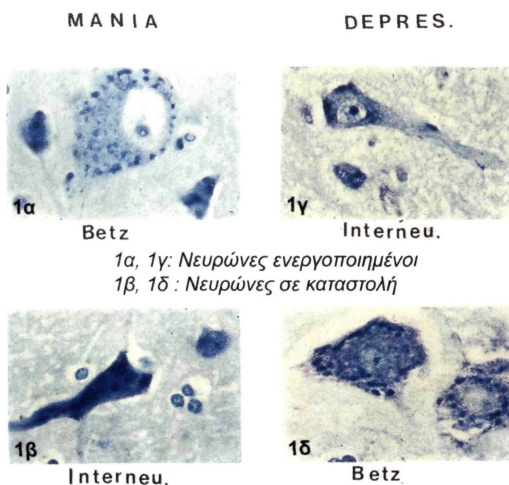
**Η** κατάθλιψη, που συνοδεύεται από εσωτερική τάση για αυτοκαταστροφή και που συχνά καταλήγει σε αυτοκτονία, μπορεί να θεωρηθεί ως δυσλειτουργία των βασικών μηχανισμών επιβίωσης. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι ουσιώδεις για τη διατήρηση της ζωής. Έχουν εξελιχθεί από τις προσαρμοστικές στρατηγικές, που κάθε είδος βρήκε γενετικά ωφέλιμες, στο δικό του οικολογικό περιβάλλον, για τη διατήρηση της σωματικής και κοινωνικής του ακεραιότητας.

Η «ψυχιατρική προσέγγιση» της αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς έχει ως βασικό άξονα την άποψη πως η αυτοκτονία είναι επακόλουθο ή συνοδό χαρακτηριστικό υποκείμενης ψυχοπαθολογικής κατάστασης του ατόμου (συνήθως της κατάθλιψης).

Η «νευροβιολογική προσέγγιση» της αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς στην κατάθλιψη, αναζητά στον ανθρώπινο εγκέφαλο, με διάφορες εργαστηριακές προσεγγίσεις, να χαρακτηρίσει και να ταυτοποιήσει, στο νεκροτομικό υλικό

υγιών και ασθενών, το τοπικό προφίλ μεγαλομοριακών συστατικών, όπως νουκλεϊνικών οξέων (RNA, DNA), πρωτεϊνών και άλλων χημικών συστατικών, σε λειτουργικά καθορισμένες ομάδες νευρώνων, ώστε να είναι δυνατή η εκτίμηση αποκλίσεων και εκτροπών στις παθολογικές καταστάσεις και η συσχέτισή τους με την κλινική εικόνα που παρουσιάζουν οι ασθενείς.

Στον εγκεφαλικό ιστό, η ιστοχημική και δομική μορφή του νευρικού κυττάρου, μεταβάλλεται ανάλογα με τη λειτουργική κατάστασή του. Σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στον πυρήνα, στην πυρηνική μεμβράνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση των σωματιών του Nissl όπου συσσωρεύεται το RNA. Έχουμε παρατηρήσει μορφολογικές αλλοιώσεις που συσχετίζονται με λειτουργικές μεταβολές στους νευρώνες του κινητικού φλοιού του εγκεφάλου σε νεκροτομικό υλικό από μανία ή κατάθλιψη ή υπό την επίδραση φαρμακευτικών ουσιών, όπως το διεγερτικό αμφεταμίνη και το ηρεμιστικό ρεζεργίνη. Στη μανία, τα μεγάλα κινητικά κύτταρα του Betz (εικόνα 1α) είναι διογκωμένα με διευρυμένο πυρήνα και σποραδικές συσσωρεύσεις RNA στο κυτταρόπλασμα, ενώ οι μικροί ενδιάμεσοι νευρώνες (interneurons) που τα αναστέλλουν βρίσκονται σε καταστολή, όπως φαίνεται από τον συρρικνωμένο πυρήνα και τη μεγάλη πυκνότητα του RNA (εικόνα 1β). Η σχέση αυτή αιτιολογεί και ερμηνεύει την υπερκινητικότητα που συνήθως παρατηρείται στα άτομα σε μανία. Αντί-

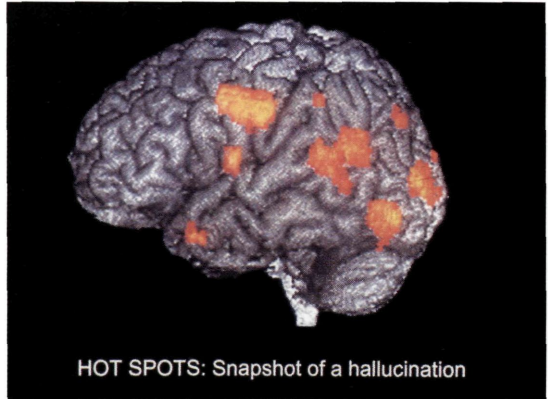


Εικόνα 1

θεται, στην κατάθλιψη, τα κινητικά κύτταρα του Betz (εικόνα 1δ) έχουν συρρικνωμένο πυρήνα και μεγάλη πυκνότητα RNA στο κυτταρόπλασμα, ενώ οι μικροί ενδιάμεσοι νευρώνες που τα αναστέλλουν (interneurons) έχουν διευρμένο πυρήνα και αραιότερο RNA (εικόνα 1γ). Αυτό δείχνει ότι ο ανασταλτικός νευρώνας είναι ενεργοποιημένος και καταστέλλει το κινητικό κύτταρο. Η σχέση αυτή αιτιολογεί και ερμηνεύει την υποκινητικότητα και την εσωστρεφή αδράνεια που παρατηρείται στα καταθλιπτικά άτομα. Την ίδια κυτταρική εικόνα «υπερλειτουργίας», όπως στον κινητικό φλοιό του μανιακού, έχουμε παρατηρήσει και σε περιπτώσεις ατόμων με κατάχρηση αμφεταμίνης, η κλινική εικόνα των οποίων συνοδεύεται με υπερκινητικότητα και παρανοειδή ψύχωση (Snyder, 1972). Από την άλλη πλευρά, παρατηρείται κυτταρική εικόνα «υπολειτουργίας», όπως στον κινητικό φλοιό καταθλιπτικών, σε άτομα με υπερδοσολογία ρεζεργίνης, η κλινική εικόνα των οποίων χαρακτηρίζεται από υποκινητικότητα και κατάθλιψη.

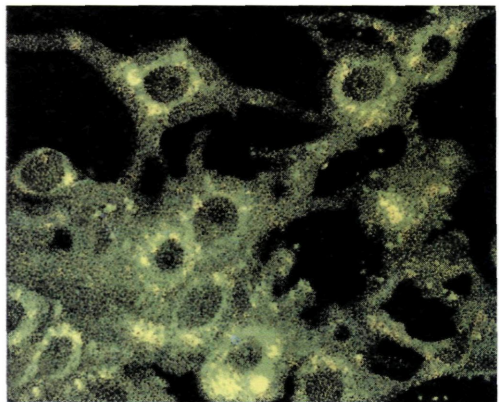
Η επιστροφή στη μελέτη του εγκεφάλου με μορφολογικές μεθόδους κυτταρικής βιολογίας στις ψυχικές διαταραχές, οφείλεται πρώτον, στη συσχέτιση κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών με τη δυσλειτουργία εξειδικευμένων νευρωνικών περιοχών του εγκεφάλου και δεύτερον, στη ραγδαία ανάπτυξη των τεχνικών απεικόνισης, όπως η τομογραφία μαγνητικού συντονισμού, που μας δίνει ανατομικές, δομικές λεπτομέρειες του εγκεφάλου, και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, που μας δίνει πληροφορίες επιπέδων λειτουργικότητας, στοιχεία που συσχετίζονται και συγκεκριμενοποιούν τα κλινικά δεδομένα της συμπεριφοράς. Σαν παράδειγμα, κυτταρικές διεργασίες, σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου απεικονίζονται στις εικόνες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (εικόνα 2, HOT SPOTS, πορτοκαλί χρώμα) και σηματοδοτούν αυξημένη δραστηριότητα των συγκεκριμένων νευρώνων. Στην προκειμένη περίπτωση, η αυξημένη δραστηριότητα οφείλεται σε ακουστικές ψευδαισθήσεις παρανοϊκού σχιζοφρενούς που βρίσκεται υπό μελέτη στην κλίνη του τομογράφου.

Θυμίζουμε, ότι εκτός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, στο οποίο ανήκουν και οι κινητικοί νευρώνες του φλοιού, σημαντικό ρόλο στη συμπεριφορά έχει το διάχυτο δίκτυο των νευρώνων που παράγουν τις βιογενείς αμίνες,



Εικόνα 2

νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη. Στη δεκαετία του 1960 κυριαρχούσαν η κατεχολαμινική και η ινδολαμινική υπόθεση της αιτιολογίας της κατάθλιψης (Schildkraut, 1965 και Corpen, 1967) βασισμένες σε αποτελέσματα βιοχημικών και κλινικών μελετών. Στην ίδια δεκαετία ανακαλύφθηκε μια νέα ιστοχημική μέθοδος, ο ιστοφθορισμός (Dahlström and Fuxe, 1964), που αναδεικνύει την κατανομή των βιογενών αμινών στους ιστούς με ειδικό φθορισμό (εικόνα 3). Έτσι, εντοπίστηκαν οι συγκεκριμένες ομάδες κυτταρικών σωμάτων των κατεχολαμινικών και σεροτονινικών νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος, από το επίπεδο του προμήκους ως το επίπεδο του διεγκεφάλου. Τα κύτταρα αυτά προβάλλουν στον νεοφλοιό, παλαιοφλοιό, στην παρεγκεφαλίδα και στον ωτιαίο μυελό. Η μέθοδος του ιστοφθορισμού είχε θεμελιώδεις προεκτάσεις

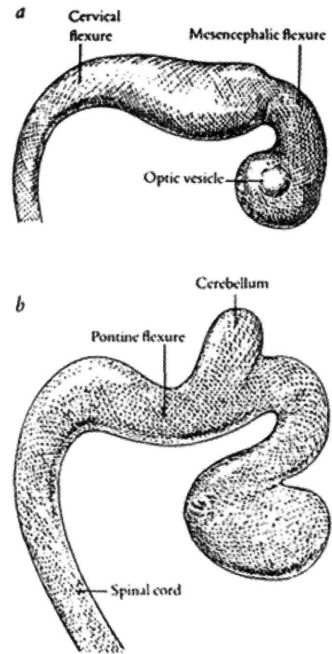


Εικόνα 3

στην Ψυχιατρική διότι, οι νευρώνες προέλευσης των βιογενών αυτών αμινών, καθώς και οι προβολές τους, χαρτογραφήθηκαν στον εγκέφαλο πειραματόζωων και έτσι οι μελέτες ανέδειξαν τις βιογενείς αμίνες ως στόχους των κυριότερων ψυχοφαρμάκων. Επειδή η σημασία των βιογενών αμινών στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών είναι πρωταρχική, η μέθοδος ιστοφθορισμού αποτέλεσε και εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ιστοχημικά εργαλεία της πειραματικής ψυχοφαρμακολογίας.

Σημαντικά ευρήματα από τη δεκαετία του 1970 έδειξαν ότι οι νευροδιαβιβαστές (νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, σεροτονίνη) δρουν επίσης ως ρυθμιστές της ανάπτυξης στους πρωτόγονους οργανισμούς, στα έμβρυα και στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα (Lauder and Krebs, 1978). Αυτές τις δράσεις τις επιτυγχάνουν με το να ενεργοποιούν υποδοχείς και μηχανισμούς μεταγωγής σήματος, όμοιους με αυτούς που χρησιμοποιούνται στη νευροδιαβίβαση. Οι νευροδιαβιβαστές επιδρούν και στη σύνθεση του DNA: οι αμίνες ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και έτσι επηρεάζουν τη μορφογένεση, από το ζυγωτό ως το ώριμο νευρικό σύστημα με διαφορικές μτώσεις. Η αναδίπλωση του νευρικού σωλήνα για τον σχηματισμό του εγκεφάλου, είναι αποτέλεσμα της διαφορικής δράσης της σεροτονίνης στη ραχιαία και κοιλιακή επιφάνεια του νευρικού σωλήνα, δηλαδή με τοπογραφικά διαφορετικό ρυθμό μτώσεων, όπως φαίνεται στην εικόνα 4, η οποία δείχνει τα σημεία επίδρασης της σεροτονίνης στη ραχιαία και κοιλιακή πλευρά του νευρικού σωλήνα για τη μορφογένεση του εγκεφάλου. Όλα τα παραπάνω ευρήματα και πειράματα τονίζουν το διπλό ρόλο των βιογενών αμινών: αυξητικό και νευροδιαβιβαστικό στην ανάπτυξη, λειτουργία και δυσλειτουργία του εγκεφάλου και γενικώς του νευρικού συστήματος.

Τα ψυχωσικά χαρακτηριστικά που απαντώνται στην κατάθλιψη είναι ποικίλα και έχουν συσχετιστεί από όλους τους ερευνητές με τη δυσλειτουργία των κατεχολαμινικών νευρώνων του υπομέλανα τόπου (Locus Coeruleus, LC), που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη συγκέντρωση νοραδρεναλίνης (Bunney and Davis, 1965· Schildkraut, 1965· Arango et al., 1997· Baumann et al., 1999 και Ordway et al., 2003). Παράλληλα, υποστηρίζεται ότι αυξημένα επίπεδα εξω-



**Εικόνα 4.** Οι κάμψεις στον νευρικό σωλήνα αρχίζουν να αναπτύσσονται στην τρίτη εβδομάδα της κύησης στον άνθρωπο. Είναι τρεις στον αριθμό. Η αυχενική και η μεσεγκεφαλική κάμψη λυγίζουν τον σωλήνα έτσι ώστε να είναι ραχιαία κυρτός (a). Μεταξύ των δύο αυτών η γεφυρική κάμψη λυγίζει τον σωλήνα στην αντίθετη κατεύθυνση (b). Η γεφυρική κάμψη αναπτύσσεται μετά την εμφάνιση των δύο πρώτων.

κυττάριας νοραδρεναλίνης στην κατάθλιψη έχουν εντοπιστεί στην περιοχή των σωμάτων των νοραδρενεργικών νευρώνων του LC (Finlay et al., 1997), γεγονός που υποδηλώνει διαρροή της νοραδρεναλίνης, πιθανώς λόγω δυσλειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτά τα δύο στοιχεία καθόρισαν τον κεντρικό στόχο μελέτης μας ως προς τις κυτταρικές διεργασίες και την εκτροπή τους στην κατάθλιψη.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ο LC παρέχει τη μοναδική νοραδρενεργική εννεύρωση των φλοιών του εγκεφάλου (νεοφλοιού, παλαιοφλοιού, παρεγκεφαλίδας), καθώς και πολλών μεταιχμιακών περιοχών. Ο πυρήνας αυτός εννεурώνει περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου από οποιονδήποτε άλλο πυρήνα που έχει μέχρι τώρα περιγραφεί, επειδή οι άξονές του έχουν πολυάριθμες παράπλευρες διακλαδώσεις (μέχρι 100.000/ νευρώνα), έτσι που ένα μόνο κύταρο έχει τη δυνατότητα να προβάλλει σε πολλούς διαφορετικούς φλοιούς. Είναι εκπληκτικό ότι η εκτεταμένη αυτή εννεύρωση προέρχεται από μόνο

44.000 κύτταρα που αποτελούν τον πυρήνα του LC αμφίπλευρα στον άνθρωπο, μεταξύ των 100 δις κυττάρων που αποτελούν τον εγκέφαλο.

Έχειδειχθεί ότι η δραστηριότητα του νοραδρενεργικού συστήματος ρυθμίζει τους νευρώνες-στόχους στον νεοφλοιό, ώστε να απαντούν με αύξηση της σχέσης «σίμα/θόρυβος» στα αισθητικά ερεθίσματα που φθάνουν από την περιφέρεια (Foote et al, 1975). Στην κατάθλιψη, η ένδεια νοραδρεναλίνης μειώνει τον λόγο αυτής της σχέσης και έτσι, η αύξηση του «θορύβου» διαστρεβλώνει την αντίληψη των ερεθισμάτων (Van Dogen, 1981), άρα και την αξιολόγηση του περιβάλλοντος.

Σημαντική κυτταρική διεργασία που παρουσιάζει έκπτωση στην κατάθλιψη είναι και η αιματική ροή. Στον ώριμο εγκέφαλο η νευρωνική δραστηριότητα είναι στενά συνδεδεμένη με την τοπική αιματική ροή (rCBF) και τον μεταβολισμό του οξυγόνου και της γλυκόζης (Raichle, 1987). Σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων του εγκεφάλου τα χρώματα στις τελικές λήψεις, αντιστοιχούν στους ρυθμούς μεταβολισμού γλυκόζης –με τους χαμηλότερους ρυθμούς μεταβολισμού να αναπαριστώνται με το μπλε και τους υψηλότερους να αναπαριστώνται με το κίτρινο και κόκκινο χρώμα-. Έτσι, μελέτη του εγκεφάλου διπολικού μανιοκαταθλιπτικού ασθενούς με ταχεία εναλλαγή φάσεων, ελευθέρου φαρμάκων, έδειξε χρωματικά στην τομογραφία, ταχεία αλλαγή του μεταβολισμού της γλυκόζης από τη μια μέρα όπου ο ασθενής βρισκόταν σε κατάθλιψη ως την επομένη μέρα όπου ο ασθενής βρισκόταν σε φάση υπομανίας.

Σημαντικές επίσης κυτταρικές διεργασίες, είναι συνδεδεμένες με τον άξονα του στρες. Απορύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα (HPA) είναι η καλύτερα τεκμηριωμένη νευροβιολογική ανωμαλία στην κατάθλιψη. Αυτή η απορύθμιση μπορεί να είναι καθοριστική παράμετρος για την αυτοκαταστροφική συμπεριφορά (αυτοκτονία) κατά τον Roy (1992). Θυμίζουμε ότι ο άξονας HPA ενεργοποιείται ως απάντηση στο στρες. Το στρες ενεργοποιεί εκλεκτικά –μέσω του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF) του υποθαλάμου– το ντοπαμινικό σύστημα του μεσεγκεφάλου και το νοραδρενεργικό σύστημα του υπομέλανα τόπου (Valentino et al., 1991).



**Εικόνα 5**

Οι επιπτώσεις του στρες στην περιοχή των ντοπαμινικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας στο μεσεγκέφαλο, που εμπλέκονται στο «Σύστημα Αμοιβής» (Wise and Rompré, 1989), φαίνονται στην εικόνα 5. Σε μονιμοποιημένους ιστούς εγκεφάλου, περιπτώσεων κατάθλιψης, χρησιμοποιήσαμε στις μελέτες μας αντισώματα για την εντόπιση της ουμπικουϊίνης (UBQ), που ανήκει στις πρωτεΐνες του στρες –μια επίλεκτη ομάδα πρωτεϊνών, ονομαζόμενων Heat Shock Proteins (HSP)– που αποτελούν έναν ιδιαίτερα σημαντικό μηχανισμό που επιτρέπει στα κύτταρα να επιβιώνουν και να αντεπεξέρχονται σε απότομες, δυσμενείς (στρεσογόνες) παρεμβάσεις, που είναι δυνατόν να συμβούν στο περιβάλλον τους, φυσικές, χημικές ή ψυχοκοινωνικές, όπως συμβαίνει στην κατάθλιψη. Τα «υπό στρες» κύτταρα, λόγω υψηλού CRF στην κατάθλιψη, εκδηλώνουν υψηλά επίπεδα έκφρασης για την ομάδα των πρωτεϊνών του στρες (HSP) (Issidorides et al., 1993), οι οποίες πλέον δραστηριοποιούνται στην κυτταρική ρύθμιση και κυτταροπροστασία των νευρώνων του συστήματος αμοιβής (Lowe και Mayer, 1990). Η UBQ θεωρείται ως ο πλέον αξιόπιστος και ευαίσθητος δείκτης για την ανίχνευση μεταβολικών κυτταρικών διαταραχών, που μπορεί να αποτελούν την αφετηρία νευρωνικής δυσλειτουργίας.

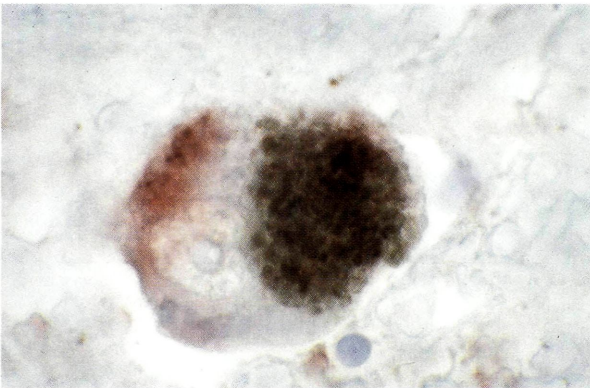
Η υπερδραστηριότητα του HPA άξονα, η οποία καταλήγει σε αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης στην κυκλοφορία, και αποτελεί μια από τις πιο σταθερές βιολογικές μεταβολές που αναφέρονται στους καταθλιπτικούς ασθενείς



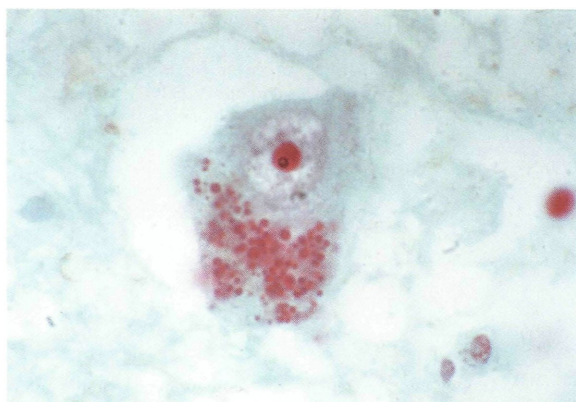
(Austin et al., 2003) έχει ως πρώτο και πιο ευαίσθητο στόχο τον ιππόκαμπο, όπου η παρουσία της UBQ στους νευρώνες αποτελεί ένα δείκτη της μεταβολικής νευρωνικής δυσλειτουργίας του, με επιπτώσεις στη λειτουργία της μνήμης.

Ως προς το νοραδρενεργικό σύστημα της γέφυρας, μεγάλη πώση στα επίπεδα νοραδρεναλίνης στην περιοχή του LC, εμπλέκεται καθοριστικά και ενοχοποιείται στην εκδήλωση κατάθλιψης (Weiss and Simson, 1985). Σταθερό βασικό εύρημα στην κατάθλιψη είναι η βραχεία λανθάνουσα περίοδος της εμφάνισης του σταδίου REM κατά την έναρξη του ύπνου. Παρ' ότι οι διαταραχές του συνόλου των σταδίων του ύπνου παρατηρούνται και σε άλλες ψυχικές καταστάσεις (Soldatos et al., 1987), στην κατάθλιψη η πιο χαρακτηριστική διαταραχή –που πολλοί θεωρούν ότι μπορεί να οδηγήσει στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου– είναι αυτή η βραχεία λανθάνουσα περίοδος εμφάνισης της πρώτης φάσης REM (Akiskal et al., 1982). Στο φυσιολογικό άτομο το στάδιο REM εμφανίζεται σε 90 λεπτά μετά την έναρξη του ύπνου, ενώ στο καταθλιπτικό άτομο το στάδιο REM αρχίζει σχεδόν αμέσως. Άρα, έχουμε βραχεία λανθάνουσα περίοδο ως το χαρακτηριστικό της κατάθλιψης. Είναι γνωστό ότι η εναλλαγή από το προηγούμενο στάδιο ύπνου στο στάδιο REM επέρχεται από την ολική αναστολή εκφορτίσεων των νευρώνων του κατεχολαμινικού LC και συνεπώς αναστολή της νοραδρενεργικής του δραστηριότητας.

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι η διερεύνηση του νοραδρενεργικού LC είναι απαραίτητη για την κατανόηση των κυτταρικών διεργασιών που έχουν



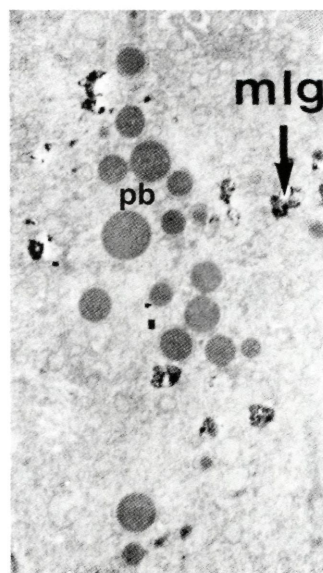
Εικόνα 6



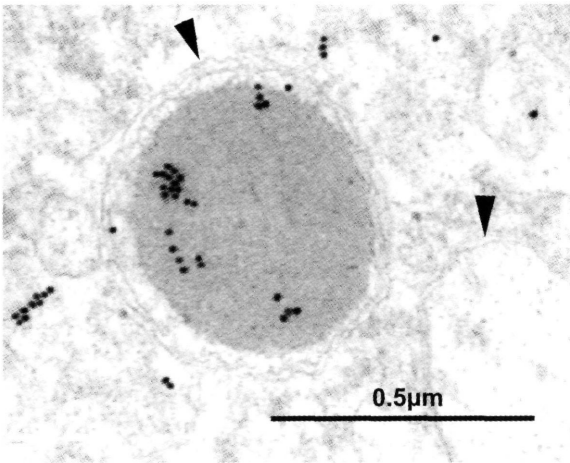
*Εικόνα 7*

άμεση σχέση με την κλινική εικόνα της κατάθλιψης. Γι' αυτό τον λόγο, πριν μελετήσουμε το παθολογικό νεκροτομικό υλικό καταθλιπτικών ατόμων, διερευνήσαμε την περιοχή του LC σε ένα μεγάλο δείγμα φυσιολογικών μαρτύρων.

Ιστοχημικές και υπερμικροσκοπικές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει στους νοραδρενεργικούς νευρώνες του ανθρώπινου LC πολυάριθμα και μεγάλου μεγέθους πρωτεϊνικά σωματίδια (pb), που περιέχουν πρωτεΐνες πλούσιες σε



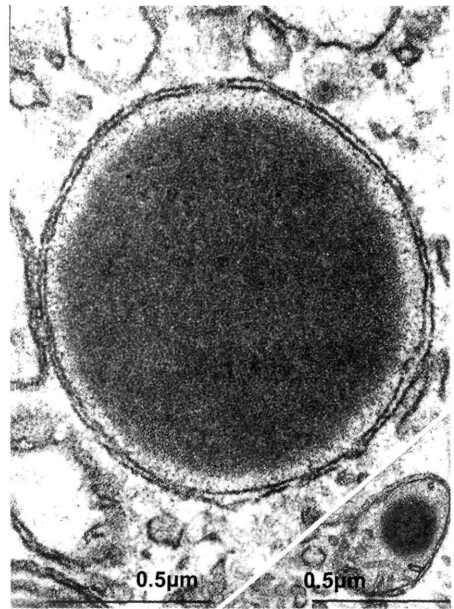
*Εικόνα 8*



Εικόνα 9

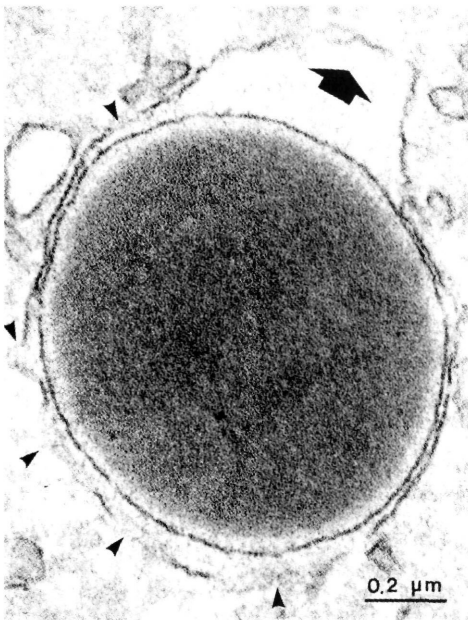
αργινίνη, τύπου ιστονών (εικόνα 7), τα οποία εμφανίζονται, στο οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (εικόνα 8), ως πυκνές σφαιρικές δομές (Issidorides et al., 1978· Issidorides and Pappas, 1988· Issidorides et al., 1996 και Issidorides et al., 2000). Αυτά τα πρωτεϊνικά σωμάτια αποτελούν ειδικό και αποκλειστικό φαινότυπο των ανθρώπινων νοραδρενεργικών νευρώνων. Σε μελέτη εγκεφαλικού στελέχους 25 φυσιολογικών ατόμων, αποδείχθηκε ότι σε αυτά τα πρωτεϊνικά σωμάτια του LC εντοπίζεται το ένζυμο β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης (DBH), που μεταβολίζει την ντοπαμίνη σε νοραδρεναλίνη και είναι το διαγνωστικό –ένζυμο σηματοδότης– της νοραδρενεργικής ταυτότητας του κυτάρου. Αυτό το εύρημα πιστοποιεί ότι τα πρωτεϊνικά σφαιρικά σωμάτια του LC στον άνθρωπο αποτελούν θέσεις σύνθεσης και αποθήκευσης νοραδρεναλίνης. Η εντόπιση του ενζύμου, αναδείχθηκε με τη μέθοδο του κολλοειδούς χρυσού (εικόνα 9, μαύρα στίγματα) (Issidorides et al., 2004). Επιπλέον, αναδείχθηκε και η διπλή μεμβράνη που περιβάλλει τα σωμάτια, κάτι που ενισχύει προηγούμενες εργασίες μας σχετικά με την προέλευσή τους από μιτοχόνδρια (Issidorides et al., 1996).

Η τρέχουσα μελέτη σε νεκροτομικό υλικό από περιπτώσεις αυτόχειρων καταθλιπτικών ατόμων και αντίστοιχων φυσιολογικών μαρτύρων εστιάζει στις περιβάλλουσες μεμβράνες και στην περιεκτικότητα νοραδρεναλίνης με τη



Εικόνα 10

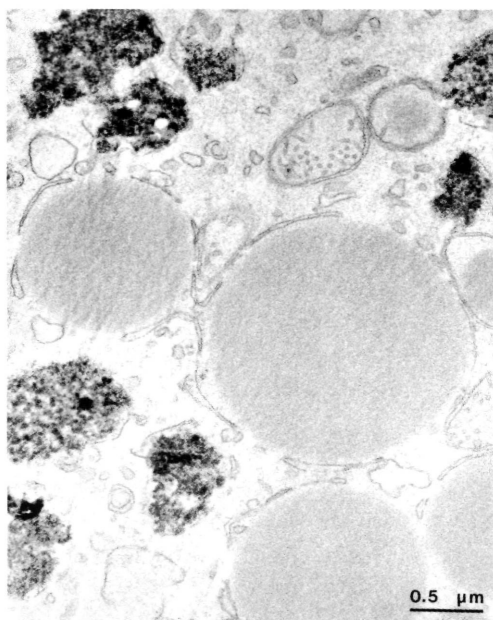
μέθοδο Hökfelt (1968) υπερμαγνητικού καλίου, που μονιμοποιεί ειδικά μεμβράνες και σχηματίζει ίζημα με τη νοραδρεναλίνη (Issidorides et al., 2005). Σε φυσιολογικούς μάρτυρες, με τη μέθοδο αυτή, τα σφαιρικά έγκλειστα αποτελούνται από ομοιογενές, πυκνό σφαιρικό κέντρο που περιβάλλεται από δύο παράλληλες μεμβράνες, όμοιες με αυτές των μιτοχονδρίων (εικόνα 10). Η ηλεκτρονιοπυκνότητα της κεντρικής μάζας αντιπροσωπεύει ίζημα νοραδρεναλίνης και υπερμαγνητικού καλίου και είναι μέτρο της περιεκτικότητας του νευροδιαβιβαστή. Στα αντίστοιχα έγκλειστα του LC των καταθλιπτικών ατόμων παρατηρήσαμε ότι το εξωτερικό σκέλος της διπλής μεμβράνης παρουσίασε αποδιοργάνωση και διαταραχές, όπως: ρευστοποίηση ενός τμήματος της μεμβράνης, εκπτώχωση προς το κυτταρόπλασμα και μικρές αποσυμπυκνώσεις και διακοπές κατά μήκος της περιφέρειας (εικόνα 11, βέλη). Επίσης παρατηρήσαμε διαφορετική, σε κάθε ασθενή, μείωση της πυκνότητας της κεντρικής μάζας των σωματίων, που δηλώνει ελάττωση του ιζήματος νοραδρεναλίνης/ υπερμαγνητικού καλίου, λόγω ένδειας νευροδιαβιβαστή. Από τη μελέτη των σωματίων του LC στους καταθλιπτικούς αυτόχειρες αποδεικνύεται ότι η μείωση της πυκνότη-



Εικόνα 11

τας του κεντρικού ισήματος νοραδρεαλίνης/υπερμαγγανικού συσχετίζεται με τη διαταραχή της ακεραιότητας των μεμβρανών που τα περιβάλλουν, γεγονός που αιτιολογεί την έλλειψη νοραδρεαλίνης που περιγράφεται στην κατάθλιψη (Schildkraut, 1965 και Ordway et al., 2003). Μία ακραία κατάσταση αυτού του ευρήματος εμφανίζεται στα σωμάτια του LC ενός καταθλιπτικού ατόμου (εικόνα 12), όπου έχει σχεδόν εξαφανιστεί το πυκνό σύμπλοκο νοραδρεαλίνης/υπερμαγγανικού καλίου και συγχρόνως παρατηρείται εκτεταμένη έλλειψη των διπλών μεμβρανών που τα περικλείουν.

Τα παραπάνω ευρήματα της λεπτής δομής των μεμβρανών υποδεικνύουν βασικά ρευστοποίηση που συνοδεύεται με απώλεια της μεμβρανικής χοληστερίνης (Chattopadhyay et al., 2005), που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση ειδικής δέσμευσης αγωνιστών σε ειδικούς υποδοχείς. Έτσι, στο κυτταρικό επίπεδο, η χοληστερίνη είναι απαραίτητο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών για τη φυσιολογική τους λειτουργία. Η ελάττωσή της, που προκαλεί διαταραχή της δομής αυτών των μεμβρανών, οδηγεί και σε απώλεια των υποδοχέων της



**Εικόνα 12**

σεροτονίνης. Είναι γνωστό ότι η ανικανότητα δέσμευσης της σεροτονίνης στους υποδοχείς της και τα χαμηλά της επίπεδα είναι χαρακτηριστικό της κατάθλιψης (Asberg et al., 1987). Πράγματι, εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες χρήσης φαρμάκων, που μειώνουν τα επίπεδα χοληστερίνης σε καρδιοπαθείς (Lancet, 344: 1383-1389, 1994), έδειξαν ότι ενώ μειώθηκαν οι θάνατοι από εμφράγματα, το σύνολο θανάτων παρέμενε το ίδιο λόγω θανάτων από αυτοκτονία (Muldoon et al., 1993), εξαιτίας ανάδυσης κατάθλιψης στον πληθυσμό (Sullivan et al., 1994). Η μείωση των επιπέδων χοληστερίνης σε αυτόν τον πληθυσμό οδήγησε σε ένα μεγάλο βαθμό σε κατάθλιψη και αυτοκαταστροφική συμπεριφορά (Law et al., 1994 και Modai et al., 1994).

Η παρούσα συνοπτική θεώρηση της νευροβιολογικής προσέγγισης της κατάθλιψης κατέθεσε τα σημαντικότερα δεδομένα, τα οποία πιστοποιούν κυτταρικές αποκλίσεις και εκτροπές στο βιολογικό υπόστρωμα με κάποιο αντίκρισμα στην κλινική εικόνα, ώστε να συνδέονται με την αιτιολογία της νόσου.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συγγραφέας ευχαριστεί τις συνεργάτιδες, βιολόγους Δρ. Μ. Χρυσάνθου-Πτερού και Δρ. Σ. Χαβάκη για την πολύτιμη συμβολή τους στα ερευνητικά προγράμματα και στην επιμέλεια του κειμένου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Akiskal HS, Lemmi H, Yerevanian B, King D, Belluomini ., “The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis: a study of 81 depressed outpatients”, *Psychiatry Res.*, 7(1982), 101-10.

Arango V, Underwood MD, Mann JJ, “Biologic alterations in the brainstem of suicides”, *Psychiatr. Clin. North. Am.*, 20(1997), 581-593.

Asberg M, Thoren P, Traskman L, “«Serotonin depression» - a biochemical subgroup within the affective disorders”, *Science*, 191(1987), 478-480.

Austin MC, Janosky JE, Murphy HA, “Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men”, *Mol. Psychiatry*, 8(2003), 324-32.

Baumann B, Danos P, Diekmann S, Krell D, Bielau H, Geretsegger C, Wurthmann C, Bernstein HG, Bogerts B, “Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus is reduced in depressed non-suicidal patients but normal in depressed suicide patients”, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 249(1999), 212-219.

Bunney WE, Davis JM, “Norepinephrine in depressive reaction: A review”, *Arch. Gen. Psychiat.*, 13(1965), 483-494.

Coppen A, “The biochemistry of affective disorders”, *Br. J. Psychiatry*, 113(1967), 1237-64.

Chattopadhyay A, Jafurulla M, Kalipatnapu S, Pucadyil TJ, Harikumar KG, “Role of cholesterol in ligand binding and G-protein coupling of serotonin 1A receptors solubilized from bovine hippocampus”, *Biochem Biophys Res Commun*, 327(2005), 1036-41.

Dahlström A, Fuxe K, “Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons”, *Acta Physiol. Scand.*, 61(1964), 1-55.

Finlay JM, Jedema HP, Rabinovic AD, Mana MJ, Zigmond MJ, Sved AF, "Impact of corticotropin-releasing hormone on extracellular norepinephrine in prefrontal cortex after chronic cold stress", *J Neurochem*, 69(1997), 144-50.

Foote SL, Freedman R, Oliver AP, "Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex", *Brain Res.*, 86(1975), 229-42.

Hökfelt T, Jonsson G, "Studies on reaction and binding of monoamines after fixation and processing for electron microscopy with special reference to fixation with potassium permanganate", *Histochemie*, 16(1968), 45-67.

Issidorides MR, Havaki S, Arvanitis DL, Chrysanthou-Piterou M, "Noradrenaline storage function of species-specific protein bodies, markers of monoamine neurons in human locus coeruleus demonstrated by dopamine-β -hydroxylase immunogold localization", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(2004), 829-847.

Issidorides MR, Havaki S, Chrysanthou-Piterou M, "Noradrenaline-storing bodies of human locus coeruleus in depression", *World J Biol Psychiatry*, (in press) 2005.

Issidorides MR, Havaki S, Chrysanthou-Piterou M, Arvanitis DL, "Ultrastructural identification of protein bodies, cellular markers of human catecholamine neurons, in a temporal lobe ganglioglioma", *Ultrastruct. Pathol.*, 24(2000), 399-405.

Issidorides MR, Kasti M, Chrysanthou-Piterou M, "Ubiquitin-like immunoreactivity in nigral dopaminergic neurons in major depression", *Biol. Psychiatry*, 33(1993), 77A.

Issidorides MR, Kriho V, Pappas GD, "The fine structure of large dense-core organelles in human locus coeruleus neurons", *Neurol. Res.*, 18(1996), 57-63.

Issidorides MR, Mytilineou C, Whetsell WO Jr., Yahr MD, "Protein-rich cytoplasmic bodies of substantia nigra and locus coeruleus. A comparative study in parkinsonian and normal brain", *Arch. Neurol.*, 35(1978), 633-637.

Issidorides MR, Pappas GD, "Fine structure of neuronal spherical arginine-rich bodies of substantia nigra and locus coeruleus in the human brain", *Human Neurobiol*, 6(1988), 239-246.

Lauder ER, Krebs H, "Serotonin as a differentiation signal in early neurogenesis", *Dev. Neurosci.*, 1(1978), 15-30.

Law MR, Thompson SG, Wald NJ, "Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol", *BMJ*, 308(1994), 373-379.

Lowe J, Mayer RJ, "Ubiquitin, cell stress and diseases of the nervous system", *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 16(1990), 281-91.



Modai I, Valevski A, Dror S, Weizman A, "Serum cholesterol levels and suicidal tendencies in psychiatric inpatients", *J. Clin. Psychiatry*, 55(1994), 252-254.

Muldoon M, Rossouw JE, Manuck SB, Glueck CJ, Kaplan JR, Kaufmann PG, "Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma", *Metabolism*, 42(1993), 45-56.

Ordway GA, Schenk J, Stockmeier CA, May W, Klimek V, "Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression", *Biol. Psychiatry*, 53(2003), 315-323.

Roy A, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression, *Biol. Psychiatry*, 32(1992), 812-6.

Schildkraut JJ, "The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence", *Am. J. Psychiat.*, 122(1965), 509-522.

Snyder SH, "Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis", *Arch. Gen. Psychiatry*, 27(1972), 169-179.

Soldatos CR, Vela-Bueno A, Kales A, "Sleep in psychiatric disorders", *Psychiat. Med.*, 4(1987), 119-132.

Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM, Mulder RT, Oakley-Browne M, "Total cholesterol and suicidality in depression", *Biol. Psychiatry*, 36(1994), 472-477.

Valentino RG, Page ME, Curtis AL, "Activation of noradrenergic locus coeruleus neurons by hemodynamic stress is due to local release of corticotropin-releasing factor", *Brain Res.*, 551(1991), 25-34.

Van Dongen PAM, "The central noradrenergic transmission and the locus coeruleus: a review of the data, and their implication for neurotransmission and neuromodulation", *Prog. Neurobiol.*, 16(1981), 117-143.

Weiss JM, Simson PG, "Neurochemical basis of stress-induced depression", *Psychopharmacol. Bull.*, 21(1985), 447-457.

Wise RA, Rompré PP, "Brain dopamine and reward", *Ann. Rev. Psychol.*, 40(1989), 191-225.