

2018

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA  
ANTIDEPRESIVI IN NJIHOV VPLIV NA  
NEUROPLASTIČNOST

MIHAELA GROS

GROS

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Antidepresivi in njihov vpliv na nevroplastičnost**

(Antidepressants and their effect on neuroplasticity)

Ime in priimek: Mihaela Gros

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, avgust 2018

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Mihaela GROS

Naslov zaključne naloge: Antidepresivi in njihov vpliv na nevroplastičnost

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 26

Število referenc: 23

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: antidepresivi, nevroplastičnost, depresija, kronični stres, hipokampus, prefrontalni korteks, amigdala

Izvleček:

Depresija je pogosta duševna motnja, ki prizadene ljudi vseh družbenih ravni in je motnja, ki močno vpliva na kakovost življenja prizadetih. Kronični stres povzroča biološke spremembe možganov, ki privedejo do razvoja depresije. Te spremembe so atrofija dendritičnih vršičkov, pomanjšana razvejanost dendritov, pomanjšana število in moč sinaps, ter tudi pomanjšano število glia celic v hipokampusu in prefrontalnem korteksu. Prav tako je bilo okrepljeno delovanje amigdale in učenje strahu povezano z njo. Prav tako kronični stres vpliva na dejavnike, kot so BDNF, CREB, PKA idr. S tem je močno okvarjena nevroplastična sposobnost možganov. Nevroplastičnost je sposobnost možganov, da se fizično in funkcionalno spreminjajo v skladu z notranjimi in zunanjimi dražljaji. Za zdravljenje depresije se večinoma uporabljajo antidepresivna zdravila, katerih zdravilni mehanizmi ležijo v zaviranju določenih vplivov stresa. Zaviranje učinkov stresa in drugi mehanizmi antidepresivnih agentov, so lahko podpora nevrogenezi, ter drugim aspektom nevroplastičnosti. Do kakšne mere imajo antidepresivi vpliv na nevroplastičnost je odvisno od njihovega razreda, načina administracije in časa zdravljenja. Prav tako so zunanji podporni dejavniki, kot sta socialna podpora ali bogato okolje, pokazali vpliv na zdravilne učinke nekaterih antidepresivnih zdravil. Podpiranje nevroplastičnosti bi naj bil eden izmed temeljev zdravljenja depresivnih motenj.

### Key words documentation

Name and SURNAME: Mihaela GROS

Title of the final project paper: Antidepressants and their effect on neuroplasticity

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 26

Number of references: 23

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: antidepressants, neuroplasticity, depression, chronic stress, hippocampus, prefrontal cortex, amygdala

Abstract: Depression is a common psychological disorder, that can occur in all social classes and greatly effects the quality of lifes of the ones who suffer from it. Chronic stress can produce biological changes in the brain, which lead to development of depression. These changes can be atrophy of dendrites, lessening of the branching of dendrites, the number and strength of synapses and the number of glia cells in the hippocampus and prefrontal cortex. Stress in general amplifies the function of amygdala and the fearlearning associated with amygdala. It can also effect factors such as BDNF, CREB, PKA and various others, by which the neuroplastic capabilities of the brain can be compromised. Neuroplasticity is the ability of the brain to functionally and structurally change according to internal and external stimuli. A common treatment for depression is the usage of antidepressant drugs, which underlying mode of action is the blockage of the effects of stress in the brain. This blockage, and other inherent mechanisms of certain substances, are supporting neurogenesis and other aspects of neuroplasticity. To which extend antidepressants work on neuroplasticity is depended on the class of the substance, the manner of administration, and duration of treatment. Furthermore support of external stimuli, as in social support or enriched environment, have show to have some influence. Supporting neuroplasticity is supposed to be one of the main mechanisms in the treatment of depressive disorders.

## KAZALO VSEBINE

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | UVOD.....  | 1  |
| 2     | DEPRESIJA .....  | 2  |
| 3     | BIOLOŠKE POSLEDICE KRONIČNEGA STRESA PRI RAZVOJU DEPRESIJE3                      |    |
| 3.1   | Področja okvare ob kroničnem stresu, ki so vpletena v razvoj depresije .....     | 3  |
| 3.1.1 | Hipokampalne spremembe ob kroničnem stresu in razvoju depresije.....             | 3  |
| 3.1.2 | Spremembe v prefrontalnem korteksu ob kroničnem stresu in razvoju depresije ..   | 5  |
| 3.1.3 | Spremembe v amigdali ob kroničnem stresu in razvoju depresije .....              | 5  |
| 3.2   | Druge spremembe ob kroničnem stresu in razvoju depresije.....                    | 6  |
| 3.2.1 | Spremembe v ekspresiji in delovanju BDNF .....                                   | 6  |
| 3.2.2 | Spremembe v ekspresiji in delovanju CREB.....                                    | 6  |
| 4     | NEVROPLASTIČNOST.....  | 8  |
| 4.1   | Razumevanje pojma nevroplastičnosti .....  | 8  |
| 4.1.1 | Sinaptična plastičnost .....   | 8  |
| 4.1.2 | Nevrogeneza .....  | 10 |
| 4.2   | Inhibicija nevroplastičnosti ob kroničnem stresu in pojavu depresije.....        | 12 |
| 5     | ANTIDEPRESIVI .....  | 13 |
| 5.1   | Antidepresivna zdravila in monoaminska hipoteza depresije .....                  | 13 |
| 5.2   | Razvrstitev antidepresivnih zdravil v razrede in njihovo delovanje.....          | 13 |
| 5.3   | Antidepresivna terapija in njen vpliv na nevroplastičnost .....                  | 15 |
| 5.3.1 | Vpliv antidepresivnih zdravil na nevrogenezo .....                               | 15 |
| 5.3.2 | Antidepresivna terapija in njen vpliv na dejavnike vpletene v nevroplastičnost.. | 17 |
| 5.3.3 | Primeri delovanja nekaterih antidepresivov na mehanizme nevroplastičnosti.....   | 20 |
| 6     | ZAKLJUČEK .....  | 23 |
| 7     | LITERATURA IN VIRI.....  | 24 |

## SEZNAM KRATIC

Ach - acetilholin; nevrottransmitter

AMPA -  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionska kislina; glutamatni receptor

BDNF - Iz možganov izvirajoč nevrotrofični dejavnik

CA1, CA3 - podpodročja hipokampalnega dentatnega girusa

CaMKII - kalcijeva kalmodulin odvisna kinaza II

cAMP - ciklični adenozinmonofosfat; ciklični nukleotid

CREB - vezni protein odzivnega elementa za cAMP

DA - dopamin; nevrottransmitter

ECT - elektrokonvulzivna terapija

ERK - ekstracelularna kinaza

Flk-1 - VEGF receptor

GluA2, GluA1, GluR1, GluR2 - podenote AMPA receptorja

N2A, N2B, NR2B - podenote NMDA receptorja

HPA-os - možganska pot, ki povezuje hipotalamus, hipofizo in nadledvično žlezo

LTD - dolgoročno upadanje ali slabljenje moči sinaps

LTP - sinaptično utrjevanje ali utrjevanje moči sinaps

MAOI - zaviralci monoaminooksidaze

MAPK - mitogen aktivirana protein kinaza

NA - noradrenalin; nevrottransmitter

NMDA - N-metil-D-aspartat; glutamatni receptor

mPFK - mezolimbični prefrontalni korteks

Nacc - nucleus accumbens

PKA - cAMP odvisna kinaza

PFK - prefrontalni korteks

P75 - BDNF receptor

SNRI - serotonin-noradrenalin zaviralci ponovnega privzema

SSRI - zaviralci ponovnega privzema serotonina

TCA - triciklični antidepresivi

TrkB - tirozin kinaza; BDNF receptor

VEGF - vaskularni endoteljni rastni faktor

VTA - ventralno tegmentalno območje

5-HT - serotonin; nevrottransmitter

5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>4</sub> - serotoniniski receptorji

## 1 UVOD

Depresija je zelo pogosta duševna motnja, ki prizadene ljudi vseh družbenih ravni. Je motnja, ki vpliva na kakovost življenja prizadetih in tudi na njihovo produktivnost v družbi. Ta motnja se povezuje z zmanjšano produktivnostjo, poslabšanimi medsebojnimi odnosi, zlorabo alkohola in drog, s povečanjem verjetnosti za obolenjem za drugimi zdravstvenimi težavami, z zmanjšanim kognitivnim delovanjem in povečano tendenco za samomor (Reinecke in Davison, 2006). Mnoge raziskave, ki preučujejo nastanek depresije, se usmerjajo na posledice, ki jih povzroča kronični stres. Eden od načinov, kako se lahko soočamo in zdravimo depresijo, je uporaba antidepresivnih zdravil. Terapija z antidepresivi temelji na monoaminski hipotezi, vendar mnoge raziskave ugotavljajo, da lahko antidepresivi vplivajo tudi na mehanizme nevroplastičnosti, ki so pri depresiji in pri kroničnem stresu močno okvarjeni. Prav tako se ugotavlja, kako so mehanizmi depresije, antidepresivnega odziva, kroničnega stresa in nevroplastičnosti med seboj prepleteni (Pittenger in Duman, 2007). V diplomu bo raziskano, kako so ti fenomeni med seboj povezani. Razumevanje teh mehanizmov lahko pripelje do novih načinov soočanja z depresijo. Namreč mnogi ljudje, ki prejemajo terapijo z antidepresivi, sicer kažejo izboljšanje v simptomih, ni pa popolne ozdravitve (Stahl, 2009).

## 2 DEPRESIJA

Po diagnostičnim statističnim priročniku duševnih motenj (DSM-5) je potrebnih za diagnozo depresivne motnje vsaj pet simptomov, ki trajajo skoraj vsak dan, minimalno dva tedna. Med temi simptomi so: žalost, depresivno razpoloženje, izguba interesa in užitka pri običajnih aktivnostih, problemi v ritmu spanja, spremembe v nivojih aktivnosti, pridobitev ali izguba teže, izguba energije in utrujenost, negativna samopodoba, občutek krivde, problemi v koncentraciji, ponavljajoče misli o samomoru in smrti ipd. (Eyesenk, 2000). Klinična depresija se lahko kaže v generalni, eno-epizodni ali ponavljajoči depresivni motnji, v bipolarni motnji ali v distimični motnji (Reineck in Davison, 2006). Patofiziologija depresije je povezana z zunanjimi socialnimi stresorji in notranjo genetsko ranljivostjo (Serafini, 2012). Tako je ta duševna motnja lahko sprožena z zunanjimi stresorji. Ti lahko povzročijo nevrobiološke spremembe v možganih, ki se nato kažejo v tipičnem depresivnem vedenju (Reineck in Davison, 2006). Sprva so verjeli, da vzrok depresije leži v kemičnem neravnovesju v možganih. Eden ali več od treh glavnih centralno-živčnih monoaminskih sistemov je okvarjen, kar se navzven pokaže kot depresija. Ta teorija (poimenovana tudi monoaminska hipoteza depresije) se je razvijala z opazovanjem, da zdravila, ki delujejo na monoaminske sisteme, zmanjšujejo simptome depresije. Trenutno pa vse bolj prevladuje mnenje, da so specifične in disfunkcionalne biološke spremembe v hipokampusu, prefrontalnem korteksu in amigdali, ter ostalih predelih možganov glavni vzrok za klinične simptome depresije (Andrade in Rao, 2010).



### **3 BIOLOŠKE POSLEDICE KRONIČNEGA STRESA PRI RAZVOJU DEPRESIJE**

Mnoge raziskave se pri depresiji posvečajo posledicam kroničnega stresa na telo. Manjši ali srednji stres je velikokrat povezan z dobrim prilagajanjem na okolje in je povezan s pozitivnimi nevroplastičnimi spremembami v možganih, ki so posledica učenja ob prilagajanju na takšen stres. Vendar, kadar je stres hujši in dalj časa trajajoč ima drugače nevrobiološke spremembe. Našli so korelacije med patološkim stresom in depresijo ter zmanjšanjem števila dendritičnih vršičkov, števila in dolžine dendritov, izgube sinaps in izgube glia celic v hipokampusu in prefrontalnem korteksu (PFK). Zelo podobne nevrobiološke spremembe so našli pri živalskih modelih stresa in depresije ob administraciji kortikosteroidov, brez vpliva zunanjih stresorjev (Andrade in Rao, 2010).

Vsakdanje prilagajanje na stresne faktorje in situacije je nadzorovano s strani več možganskih regij, ki med seboj sodelujejo. Glavne regije so hipokampus, amigdala in prefrontalni korteks. Te regije tudi najbolj utrpijo ob kroničnem stresu in delujejo moteno ob depresiji (Serafini, 2012).

#### **3.1 Področja okvare ob kroničnem stresu, ki so vpletena v razvoj depresije**

Depresija ne more biti locirana na eno področje v možganih in ni le posledica ene okvare, temveč je bolj seštevek motenj iz več predelov in sicer pomanjšanega delovanja hipokampusa in prefrontalnega korteksa, ter povečanega delovanja amigdale (Andrade in Rao, 2010). V nadaljevanju omenjene najdbe podpirajo idejo, da visoki nivoji stresa spreminjajo mehanizme nevroplastičnosti v skupini med seboj povezanih struktur, ki delujejo abnormalno pri depresiji (Pittenger in Duman, 2007).

##### **3.1.1 Hipokampalne spremembe ob kroničnem stresu in razvoju depresije**

Hipokampus je medialna temporalna struktura, ki je bistvena pri procesih učenja in spomina (Breedlove, Watson in Rosenzweig, 2010). Raziskave so pokazale, da šibki stres deluje s fiziološkim glukokortikoidnim signaliziranjem tako, da stresni hormon kortizol stimulira hipokampalne nevrone in stimulira procese učenja in spomina. Vendar je ob prekomernih nivojih kortizola stimulacija pretirana in pride do zmanjšanja števila dendritičnih vršičkov, zmanjšanja števila in dolžine dendritov, izgube sinaps in izgube glia celic. Prav tako je poslabšana nevrogeneza in možna je tudi povečana apoptoza (programirana smrt) celic.

Posledično pride do zmanjšanja velikosti hipokampusa in njegovega delovanja (Andrade in Rao, 2010; Alfonso, Cooper, Fernández, Flugge in Frasch, 2005).

Zmanjšana velikost hipokampusa je ena najbolj pogostih najdb pri depresivnih bolnikih. Daljše kot so depresivne epizode, močnejši je vpliv na velikost hipokampusa. Prav tako je možno zmanjšano velikost hipokampusa opazovati v postmortem živalskih modelih stresa ali depresije (Serafini, 2012).

Hipokampus ima poti do dorzolateralnega prefrontalnega korteksa, ventralnega tegmentalnega območja (VTA) in do hipotalamusa. Tako lahko biološke spremembe povzročene s stresom na hipokampusu motijo delovanje področij, ki se povezujejo z njim. Ker je hipokampus glavna možganska struktura zadolžena za spomin in učenje, še posebej za eksplicitni spomin, lahko depresivni ljudje in živali, ki so pod hudim stresom, kažejo okvaro spomina in učenja. Zanimivo je, da spremembe v hipokampusu ob umiku stresa, počasi izginejo in se stanje vrne nazaj v prvotno. Večinoma so te spremembe reverzibilne, a v pretirani dolgotrajni stimulaciji hipokampalnih nevronov, kjer pride do nevronske apopotoze, so posledice težje popravljive (Andrade in Rao, 2010). Hipokampalne aferentne povezave so regulirane z nucleus accumbens (Nacc) in z VTA. Obstajajo hipoteze, da so nedirektne ekscitatorne projekcije od hipokampusa do VTA ključne za koordinacijo sproženja VTA celic pri odzivu na novosti. Poškodba te hipokampalne povezave povzroča zmanjšanje dopaminergičnega izločanja in tako potencialno vodi do pojave ahedonije. Prav tako hipokampus sodeluje pri negativni modulaciji HPA-osi preko projekcij do hipotalamusa. Poškodba delovanja hipokampusa tako lahko vpliva tudi na poškodbo regulacije stresnega odziva (Pittenger in Duman, 2007).

Ekspresija glikoproteina M6a-Ib, ki je lociran na aksonalni plazemski membrani glutaminičnih nevronov igra pomembno vlogo pri formaciji sinaps. Kronični stres zmanjšuje ekspresijo tega glikoproteina v dentatnem girusu, ter CA3 piramidnih nevronih in povečuje ekspresijo v medialnem prefrontalnem korteksu (Alfonso idr., 2005; Serafini, 2012). Glikoprotein M6a prisostvuje pri nevronske plastičnosti in sodeluje pri rasti nevronov, vršičkov in formaciji sinaps. Kronični stres močno znižuje mRNA M6a nivoje v hipokampusu (Billi, Barocco, Frasch in Monteleone, 2017).

Kronični stres lahko prav tako vpliva na komunikacijo med nevroni in glia celicami, kar lahko vodi do preoblikovanja hipokampalnih dendritov in povečane ekspresije GLT-1 gliaglutamatnega transporterja v dentatnem girusu in CA3 hipokampalnih nevronih (Serafini, 2012).

Hipokampalna sinaptična plastičnost, ki je pomembni del hipokampalnega mehanizma za ustvarjanje spomina v hipokampusu, je v veliki meri modelirna z LTP (sinaptično utrjevanje). Dokazano je bilo, da dolgotrajni hudi stres lahko zelo oslabi LTP pri glodavcih

in utrjuje LTD (dolgoročno upadanje) v hipokampusu glodavcev (Pittenger in Duman, 2007).

### **3.1.2 Spremembe v prefrontalnem korteksu ob kroničnem stresu in razvoju depresije**

Prefrontalni korteks (PFK) regulira pozornost, koncentracijo, učenje in spomin. Prav tako regulira višje mentalne funkcije, kot sta motivacija in presojanje. Vse funkcije so do neke mere okvarjene ob pojavu depresije (Andrade in Rao, 2010; Arnsten, Connor, Raskind in Taylor, 2015).

Kakor pri hipokampusu je bilo v PFK moč opaziti zmanjšanje števila dendritičnih trnov, zmanjšanje števila in dolžine dendritov, izgubo sinaps, izgubo glia celic, poslabšano nevrogenezo in možno apoptozo celic. Zaradi česar lahko pride do zmanjšane kortikalne debeline (Andrade in Rao, 2010; Arnsten idr., 2015). To dokazujejo tudi post-mortem raziskave na podganah, ki so pokazale zmanjšano nevronske gostoto, zmanjšanje prefrontalne debeline in manjše some v PFK. Prav tako je bilo moč opazovati reorganizacijo dendritov piramidnih nevronov mPFK, inhibicijo reprodukcije celic in inhibicijo gliogeneze v istem področju (Serafini, 2012). Pri podganah samcih je po kroničnem stresu dolžina dendritov upadla za 20%. Ti učinki so bili močnejši pri koncih razvejanja dendritnih dreves (McEwen in Morrison, 2014). Učinek kroničnega stresa, ki je podoben učinkom v CA3, je lahko specifičen le za mPFK, saj je orbitalni PFK ohranjen.

Ker so tudi glia celice v tem procesu močno poškodovane in ker so metabolična podpora nevronom, izguba teh celic vpliva na funkcioniranje in morfologijo piramidnih celic mPFK, kot tudi na sintezo in in-aktivacijo glutamata, ki ima osrednjo vlogo pri nevroplastičnosti (Pittenger in Duman, 2007).

Glukokortikoidni agonizem in kronični stres lahko tudi z delovanjem v PFK negativno vpliva na sposobnost učenja in spomina. Ta okvara naj bi nastala zaradi pretiranega vzdraženja dopaminergičnih in noradrenalinskih receptorjev, ki povečajo nivoje cAMP odvisne protein kinaze (McEwen in Morrison, 2014). Stres lahko prav tako zmoti sinaptično plastičnost pri projekcijah od PFK do amigdale. Od amigdale do PFK pa stres premakne ravnotežje od LTD do LTP (Pittenger in Duman, 2007). Kakor v hipokampusu se tudi v PFK motnje do neke mere popravijo ob umiku stresa (McEwen in Morrison, 2014).

### **3.1.3 Spremembe v amigdali ob kroničnem stresu in razvoju depresije**

Amigdala sodeluje pri čustvenih regulacijah, zaznavi vonja in učenju (Breedlove idr., 2010). Mezolimbični krog regulira odziv na novosti in občutke nagrade. Živali pod stresom kažejo okvarjen odziv na novosti, kar se pri ljudeh kaže v pojavu ahedonije (Andrade in Rao, 2010). Amigdala ima veliko povezav do ostalih regij možganov in tako prične in koordinira odzive

na stres v možganih in telesu. Lahko aktivira HPA-os preko projekcij do hipotalamusa in možganskega debla. Lahko poveča vedenje kot je zmrznitev ali refleksni odziv na strašljiv dražljaj. Lahko poveča proženje noradrenalinskih nevronov v locus coeruleus (LC) in dopaminergičnih nevronov v srednjih možganih. Povečuje tudi kateholaminski odziv v PFK. Amigdala lahko kaže znake stresnega odziva tudi po tem, ko je stresni dražljaj umaknjen (Arnsten idr., 2015). Stres v amigdali povzroči drugačne učinke, kakor jih na primer povzroča v PFK in hipokampusu. Povzroči namreč povečano sinaptogenezo in dentritično razvejanje. Tako je povečana tudi nevrogeneza in posledično tudi povečanje amigdale in okrepitev njenega delovanja. Ker amigdala sodeluje pri socialnem in emocionalnem učenju, je učenje strahu povečano pri živalih pod stresom. Te kažejo povečan, dolgotrajen in bolj generaliziran odziv na anksiozne in škodljive dražljaje, kar je mogoče opazovati tudi pri depresivnih ljudeh. Ob umiku stresa v amigdali spremembe ne izginejo hitro, temveč so lahko vidne tudi dalj časa. Vztrajnost teh sprememb je lahko razlaga, zakaj se depresivni ljudje tudi kasneje pretirano odzivajo na stres in so nagnjeni k ponovnim depresivnim epizodam (Andrade in Rao, 2010). Povečano aktivnost in dendritično razvejanost je moč opazovati predvsem v bazolateralnem nucleusu (Serafini, 2012). Za procesiranje čustvenih spominov je potrebna interakcija amigdala - hipokampus. Interakcija s PFK pa vpliva na amigdalo z utišanjem strahu. Bazolateralna amigdala ima projekcije do PFK, s katerimi regulira nevronske mreže za aktiviranje strahu (McEwen in Morrison, 2014).

## **3.2 Druge spremembe ob kroničnem stresu in razvoju depresije**

### **3.2.1 Spremembe v ekspresiji in delovanju BDNF**

Nevrotrofični faktorji so bistveni za regulacijo formacije in plastičnega preoblikovanja nevronske mreže. BDNF je nevrotrofin povezan s preživetjem nevronov, sinaptičnim signaliziranjem in sinaptičnim utrjevanjem. Pojavlja se v možganih in periferiji, ter je najden tako v serumu kot v krvni plazmi. Raziskave so pokazale upad BDNF ekspresije in aktivnosti v hipokampusu ob stresnih dejavnikih. Prav tako so našli upad BDNF pri ljudeh, ki trpijo za depresivno motnjo. Padec BDNF je asociiran z upadom nevroplastičnosti v možganih, kot tudi posledično povečanim potencialnim tveganjem za samomor (Brunoni idr., 2008; Kim in Lee, 2010).

### **3.2.2 Spremembe v ekspresiji in delovanju CREB**

Kronični stres in depresija pomanjšujeta transkripcijski faktor CREB. Ta aktivira sintezo encimov in proteinov, ki so vključeni v strukturno ekspresijo nevroplastičnosti. CREB

poveča nevrogenezo v odraslem hipokampusu. V ljudeh je možna povezava med genetskim polimorfizmom in CREB genom pri depresiji. Prav tako je možna povezava med CREB polimorfizmom in ekspresijo jeze (in s tem povečanim tveganjem za samomor) pri moških z depresijo. Post-mortem študije so pokazale, da pomanjšano delovanje CREB vpliva na klinično depresijo. CREB fosforilacija je bila pomanjšana pri post-mortem tkivu depresivnih in samomorilnih ljudi (Pittenger in Duman, 2007).

## 4 NEVROPLASTIČNOST

### 4.1 Razumevanje pojma nevroplastičnosti

Nevroplastičnost se razume kot sposobnost elementov možganov, da kažejo strukturne in funkcionalne spremembe v odzivih na zunanje ali notranje dražljaje (Andrade in Rao, 2010). To se lahko dogaja zaradi razvoja možganov v zgodnjih letih življenja, zaradi poškodb (kjer en predel možganov prevzame delo drugega) ali pri učenju. Nevroplastičnost je tako sposobnost nevronov, da spreminjajo svoje sposobnosti komunikacije med seboj (Morris, 2003). Nevroplastičnost se lahko dojema kot pojmovni okvir za različne dogodke, ki zaobsegajo nevronske spreminjanje od molekul vse do celotnega sistema delovanja možganov (Serafini, 2012). Lep primer hitrosti in konstantnosti nevroplastičnosti so dendritski vršički, ki so zmeraj v gibanju in so v nenehnem spreminjanju svojih oblik. Že v času nekaj sekund se lahko število končičev izjemno spremeni (Breedlove idr., 2010). Spremembe v dinamiki vršičkov imajo vlogo tudi pri psihiatričnih motnjah, kot je depresija (Alfonso idr., 2005).

#### 4.1.1 Sinaptična plastičnost

Sinaptična plastičnost je spreminjanje (utrjevanje ali slabljenje) ter nastajanje novih ali umiranje že obstoječih sinaps. Ima dve fazi, ki se delita na kratkoročno in dolgoročno. Kratkoročna faza traja le nekaj ur in rabi le kratkotrajno povečanje količine kalcija. Druga, podaljšana faza, pa nastopi takrat, ko je povečana aktivnost transkripcijskih faktorjev, kot je CREB, zaradi katerega so sintetizirani novi proteini, kot so novi AMPA receptorji ali pa rastni faktorji, ki pomagajo pri rasti novih sinaps. Kratkoročna faza torej vključuje modifikacijo obstoječih proteinov in transport proteinov v sinapsi. Dolgoročna faza pa temelji na sintezi mRNA in proteinov (Bramham in Messaoudi, 2005).

Osrednjo vlogo pri sinaptični plastičnosti ima glutamat. Končni rezultat glutaminične kaskade je tako dolgoročna potenciacija (LTP). LTP je sinaptično utrjevanje (ali krepitev moči sinaps) ob učenju. Dolgoročno upadanje (LTD) pa je obratni proces in sicer gre za sinaptično slabitev. Posledica tega je slabšanje moči spominov ali celo izguba naučenih sposobnosti (Andrade in Rao, 2010). Višje kot je število AMPA receptorjev ali če je podprto njihovo delovanje, višja je moč sinapse. Tako je lahko tudi shranjenih več spominov v možganske mreže. Če pa se število AMPA receptorjev zmanjšuje (LTD), se kaže kot izguba spominov. Sinapse z več AMPA receptorji so fizično večje. Če se AMPA število povečuje, lahko tudi iz dendrita zraste nova sinapsa in tako dve opravljata delo ene.

V nasprotju, ob izgubi AMPA receptorjev, sinapsa postane manjša ali odmre (Morris, 2003). Oba NMDA in AMPA glutamatna receptorja ob njuni aktivaciji regulirata nevroplastičnost. Regulirala bi naj dejavnike, kot so dendritična dolžina, dendritična razvejanost, gostota vršičkov in tudi velikost nekaterih možganskih področij, kot je hipokampalni dentatni girus (Serafini, 2012).

#### 4.1.1.1 Mehanizem nastanka kratkoročne sinaptične plastičnosti

Nevroplastičnost je lahko aktivirana z ekscitatornim nevrottransmitterjem glutamatom. Vsi glutamatni receptorji so vpleteni v procese plastičnosti, vendar lahko le receptorje AMPA in NMDA poimenujemo tudi spominske molekule, saj o njih vemo največ glede vpletenosti pri nevronski plastičnosti in pri mehanizmih učenja. Receptorji NMDA so tisti, ki vzpostavljajo plastičnost in se aktivirajo le, če je sinapsa močno aktivirana (visoka frekvenca dražljajev). Namreč ob nizki frekvenci dražljajev magnezijev ion blokira delovanje tega receptorja. Ob »normalnem stanju« informacije prenašajo le AMPA receptorji, ki z razliko od NMDA receptorjev, delujejo zelo hitro in so namenjeni prenosu informacij med nevroni. Ob visokih frekvencah dražljajev pa AMPA receptorji omogočajo dovolj priliva natrija v celico tako, da postane depolarizacija dovolj močna, da se magnezijev kation odcepi. Ko se ob tem glutamat veže tudi na post-sinaptične receptorje NMDA, se s tem odprejo tudi kalcijevi kanalčki. NMDA tako zaznava aktivnost na postsinaptični in pred-sinaptični celici (Morris, 2003). Vstop kalcija v post-sinaptično celico aktivira vrsto sprememb, med drugim poveča ciklični AMP (cAMP), ki nato poveča cAMP odvisno kinazo (PKA), ter posledično tudi aktivira kalcijevo kalmodulin odvisno kinazo II (CaMKII), ki je ključna za zgodnji LTP. Obe kinazi zaznavata nivoje kalcija (direktno ali posredno) in sta poznani, da fosforilirata proteine za ekspresijo LTP. Fosfazi, kot sta Kalcineurin in PP1, ki sta prav tako občutljivi na kalcij v manjših odmerkih, pa lahko de-fosforilirata enake ali druge proteine, kar zmanjšuje LTP in vodi do LTD. Pri LTP in LTD gre za kompleksne odnose med različnimi kinazami in fosfazami, ki lahko vplivajo tudi na delovanje druge na drugo (Bliss in Cooke, 2011; Bramham in Messaoudi, 2005; Pittenger in Duman, 2007).

#### 4.1.1.2 Mehanizem nastanka dolgoročne sinaptične plastičnosti

CaMKII je eden od dejavnikov za ohranjanje mehanizmov dolgoročnega LTP. CaMKII lahko fosforilira samega sebe in tako ostane aktiviran neodvisno od časa povišanega kalcija. Ugotavlja se, da lahko ostane povišan tudi nekaj minut po tem, ko je bil LTP inducirani in bi s tem naj pomagal novo sintetiziranim proteinom pri vzpostavitvi dolgoročnega LTP (Bliss in Cooke, 2011). Ta fosforilacija posledično poveča število AMPA receptorjev na post-

sinaptični membrani CA1 in CA3 celic in tudi utrdi delovanje že obstoječih receptorjev. Med drugimi kalcijevih-kalmodulin kinazami, ki vplivajo na

LTP, je tudi CaMKIV. Ta se nahaja predvsem v nevronskih jedrih in je pomemben aktivator transkripcijskih faktorjev, kot je CREB. Inhibicija CaMKIV poškoduje kot LTP, kot učenje povezano s hipokampusom (Pittenger in Duman, 2007).

Veliko signaliziranja od sinapse do jedra celice za novo transkripcijo genov je kontrolirano s PKA, MAPK in posledično s CREB. CREB je lahko aktivirana s strani več signalnih poti, kot sta na primer PKA signalna pot ali pa v MAPK kaskadi. Modulatorni transmiterji (DA, NA, 5-HT in Ach) in kalcij lahko aktivirajo PKA signaliziranje v nevronih in imajo tako vlogo pri reguliranju dolgoročne nevroplastičnosti. Ach in DA sta bila prav tako povezana z regulacijo proteinske sinteze in dendritov. CAMP, ki je lahko povečana preko  $\beta$ -adrenalinskimi, serotoninскими 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> in 5-HT<sub>7</sub> ter dopaminskim D1 receptorji, v PKA signalni poti nato aktivira CREB (Bramham in Messaoudi, 2005; Pittenger in Duman, 2007). Ko je CREB aktivirana, nato aktivira sintezo encimov in proteinov, ki so vključeni v strukturno ekspresijo nevroplastičnosti. Končni rezultat tega signaliziranja je stimulacija nevrogeneze v dentatnem girusu. Prav tako je rezultat povečanje števila glia celic ter sinaps in povečanje dendritičnega razvejanja v PFK in hipokampusu. Genska ekspresija in produkcija novih proteinov vodi do bolj robustnih in dolgotrajnejših sprememb v moči sinaps, ki trajajo dalj časa kot le nekaj ur (Bliss in Cooke, 2011; Bramham in Messaoudi, 2005; Pittenger in Duman, 2007).

Pri LTP sodeluje tudi BDNF. BDNF deluje z več mehanizmi, ki vplivajo tako na zgodnje kot na pozne faze sinaptične plastičnosti in deluje v presinaptični in post-sinaptični celici.

Vloga BDNF v sinaptični plastičnosti je zelo kompleksna in raznolika. BDNF je na novo sintetiziran kot rezultat MAPK in CREB signaliziranja in je shranjen v glutamatnih receptorjih. Ob sprostitvi se veže na post-sinaptična receptorja tirozin kinazo B (TrkB) in P75. TrkB pospešuje LTP in se nahaja na obeh straneh sinapse, P75 aktivacija pa spreminja podenote NMDA receptorjev, kar tudi promovira indukcijo LTP. V poznih fazah LTP pa BDNF sodeluje pri strukturnih spremembah, ki se kažejo v velikosti sinaps ali v številu aktivnih mest na obeh straneh sinapse (Andrade in Rao, 2010; Bliss in Cooke, 2011; Bramham in Messaoudi, 2005; Pittenger in Duman, 2007).

#### 4.1.2 Nevrogeneza

Nevrogeneza je nastajanje novih nevronov in vpeljevanje teh v že obstoječe mreže. Vedno bolj je sprejeto in dokazano, da se nevrogeneza pojavlja tudi v možganih odraslega človeka, predvsem v dentatnem girusu hipokampalne formacije in je močno vpletena v mehanizme



učenja. Mehanizmi, ki inducirajo LTP, so lahko prav tako pomembni pri regulaciji nevrogeneze. Na primer aktivacija CREB promovira nevrogenezo in blokiranje CREB znižuje nevrogenezo. Prav tako rastni faktorji regulirajo povečevanje števila celic (VEGF) in preživetje (BDNF) novih hipokampalnih nevronov (Pittenger in Duman, 2007). Vloga odrasle nevrogeneze ni zgolj omejena na splošno kondicionalno učenje, temveč se povezuje tudi z učenjem strahu, rekognicije, prostorskega učenja, ločevanjem vzorcev, raziskovalnim vedenjem, inhibicijo vedenja, tesnobnostnim vedenjem in reguliranjem HPAosi. Pozitivni ojačevalci nevrogeneze so bogati okoljski dražljaji, telovadba, estrogeni in rastni faktorji (VEGF in BDNF). Negativni vplivi pa so staranje, aktuni ali kronični stres, glutamatni (NMDA) receptorji in glukokortikoidi (Barsky, Bingel, Doering, Rief, Swarting, Schweiger in Wöhl, 2016).

Nevrogeneza odraslega človeka ima štiri stopnje in sicer: proliferacijo (nastajanje nevronov), diferenciacijo, maturacijo (»odraščanje« nevronov) in preživetje (Eliwa idr., 2017). Dentatni girus vsebuje »stem« celice, katerih populacijsko število in proliferacija sta dokaj konstantna. Te se nato v procesu diferenciacije razvijejo v različne vrste možganskih celic, ki se nato v procesu migracije premaknejo na »svoja mesta«. Nato se razvijajo dalje v procesu maturacije. V tem stadiju je, tudi z apoptozo, regulirano preživetje novonastalih celic. Celice pričnejo z intenzivno sinaptično plastičnostjo in postanejo popolnoma funkcionalne odrasle celice. Novonastali nevroni naj bi imeli prednost pri shranjevanju novih spominov (Hanson idr., 2011).

Nevrotrofični faktorji, še posebej BDNF, imajo močno vlogo pri regulaciji nevrogeneze v hipokampusu. Nevrotrofini bi naj imeli največji vpliv preko inhibicije apoptoznih poti. Direktna infuzija BDNF v hipokampus drastično poveča preživetje novo nastalih nevronov, kot tudi administracija v periferijo. BDNF poveča ekscitatorno sinaptično plastičnost CA1 piramidnih celic, kar namiguje na neposredne vplive BDNF - TrkB signalne poti na učenje in spomin. Neodrasli nevroni bi naj imeli Trk receptorje in pomanjkanje TrkB gena v teh celicah, bi naj imelo negativne učinke na proliferacijo, preživetje, aksonsko in dendritsko rast, ter na sposobnost ustvarjanja LTP. Prav tako bi pomanjkanje tega gena zaviralo pozitivne učinke imipramina in fluoksetina na proliferacijo in preživetje celic (Hanson idr., 2011).

VEGF receptorji Flk-1 se nahajajo v odraslem hipokampusu. Direktna administracija VEGF v centralno živčevje poveča proliferacijo in poveča število neodraslih nevronov v dentatnem girusu. Miši z izbitim genom za VEGF imajo zmanjšano proliferacijo in število neodraslih nevronov (Hanson idr., 2011).

## 4.2 Inhibicija nevroplastičnosti ob kroničnem stresu in pojavu depresije

Nevrogeneza hipoteza o depresiji pravi, da stres negativno vpliva na nevrogenezo, še posebej v dentatnem girusu in da je zdravljenje nevrogeneze eden glavnih mehanizmov zdravljenja depresije. Patološki stres bi naj zmanjševal proliferacijo, zmanjšal preživetje neodrskih nevronov, ter zmanjšal rast in razvoj novih nevronov. Tudi stres v zgodnjem in v prenatalnem obdobju ima vpliv na nevrogenezo in na njen negativni odziv na stres v kasnejšem življenju. Lahko je kontrolirana z nivojem glukokortikoidov preko regulacije »Granule« celic. Tudi pretirano blokiranje ali aktiviranje NMDA naj bi imelo negativni vpliv na proliferacijo (Hanson idr. 2011). Pri nižjih nivojih lahko glukokortikoidi pospešijo AMPA ekscitatorno sinaptično transmisijo. Pri višjih nivojih pa povzročijo znižanje ekspresije NMDA podenot NR2B in AMPA podenot GluR1 in GluR2 (Hanson idr., 2011; Pittenger in Duman, 2007). Nekatere raziskave so pokazale, da blokiranje sproščanja glutamata pri NMDA receptorjih, ustavlja plastično preoblikovanje, saj so NMDA receptorji vpleteni v sinaptične spremembe. Vendar, prav tako sam glutamat ob določenih višjih koncentracijah in pod vplivom povečanih količin glukokortikoidov, usmerja strukturno preoblikovanje nevronov na način, ki vodi do pomanjšane nevrogeneze, nevrnskega skrajševanja in pomanjšane rasti nevronov (Serafini, 2012). NMDA receptorji imajo lahko negativno regulacijo glede na lokacijo, kjer se nahajajo. NMDA receptorji, ki so locirani na sinapsi povzročijo LTP in pozitivno regulirajo MAPK, CREB in BDNF, kar vse vpliva na dolgotrajne plastične spremembe in preživetje celic. Če pa so aktivirani izven-sinaptični NMDA receptorji, ti zavirajo CREB aktivacijo, ter produkcijo BDNF. Verjetno lahko izven-sinaptični NMDA receptorji vplivajo tudi na apoptozo celic. Neravnovesje med stimuliranjem sinaptičnih in izven-sinaptičnih NMDA receptorjev, morda lahko tako vodi do patoloških stanj, kot je depresija (Pittenger in Duman, 2007).

## 5 ANTIDEPRESIVI

### 5.1 Antidepresivna zdravila in monoaminska hipoteza depresije

Možgani so nevro-biološki sistem, ki uporablja elektrokemične potencialne za medsebojno komunikacijo, zaradi česar večina substanc vpliva na živčni sistem s spreminjanjem kemičnega ravnovesja in sinaptičnega prenosa. Pri tem so antidepresivi substance ali natančneje razred zdravil, ki s svojim delovanjem na možganski sistem zmanjšujejo simptome depresije (Breedlove idr., 2010). Terapija z antidepresivi povzroča nevroplastične spremembe v možganih. Začne se z nadomeščanjem nevrottransmiterjev ali kot je velikokrat rečeno »s ponovnim vzpostavljanjem kemičnega ravnovesja« (Andrade in Rao, 2010). Monoaminska hipoteza je bila ustvarjena z opazovanjem delovanja tricikličnih antidepresivov (TCA) in zaviralcev ponovnega prevzema serotonina (SSRI). Ta predpostavlja, da je depresija povezana s serotoninskim, noradrenalinskim in /ali dopaminskim pomanjkanjem. Pri depresivnih pacientih so opazovali pomanjkanje monoaminov, kar se je pokazalo tudi ob ponovni depresivni epizodi. Obnovitev normalnih nivojev monoaminov bi naj vodila do zmanjšanja simptomov depresije. Vendar pomanjkanje serotoninskih in noradrenalinskih prekurzorjev pri zdravih osebah ne vzpostavlja depresivnega razpoloženja. Različne študije so pokazale, da zgolj pomanjkanje monoaminov ni dovolj za bolezensko stanje. Vendar, ker imajo antidepresivi časovni zamik pri zdravljenju, to namiguje, da so terapevtske spremembe vendarle povezane s sinaptično aktivnostjo (Brunoni, Lopes in Fregni, 2008). Ker vsi dostopni antidepresivi delujejo na modulatorni monoaminski sistem, je bilo to dejstvo podlaga za bistvo monoaminske hipoteze o patofiziologiji depresije. Zadnje čase pa so ljudje pričeli opazovati sekundarne mehanizme delovanja antidepresivov. Iz tega vedenja so pričela nastajati nove teorije o patofiziologiji depresije, ter tudi nove potencialne tarče za nove antidepresivne terapije (Pittenger in Dunam, 2007).

### 5.2 Razvrstitev antidepresivnih zdravil v razrede in njihovo delovanje

Antidepresivi, poznani kot zaviralci monoaminoooksidaze (MAOI), zavirajo delovanje te oksidaze. Monoaminske oksidaze razgrajujejo monoaminske nevrottransmitorje pri sinapsah, ter tako zmanjšujejo njihovo delovanje. Z zaviranjem tega procesa zaviralci monoaminske oksidaze povečajo delovanje monoaminskih nevrottransmitorjev, zaradi povečanega števila le teh. Povečana dostopnost monoaminov v sinapsah, bi naj bil glavni ključ delovanja tega razreda antidepresivov (Breedlove idr., 2010). Mednje prištevamo fenelzin, tranilcipromin, isokarboksazid in transdermalni obliž seleginil. Pogosti stranski učinki teh so nespečnost,

hipotenzija, anorgasmija, povečana telesna teža, toksični odzivi pri kombiniranju s SSRI idr. (Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson in Loscalzo, 2009). Druga generacija antidepresivov so bili triciklični antidepresivi (TCA), ki so svoje ime dobili po njihovi triciklični molekularni zgradbi. Ti so povečevali nivoje noradrenalina in serotonina z zaviranjem ponovnega prevzema v pre-sinaptični nevron (Breedlove idr., 2010). Mednje spadajo venlafaksin, duloksetin in mirtazapin, ki imajo vsi mešane noradrenergične in serotonergične učinke, bupropion, ki je novejši in ima vpliv bolj na noradrenergični sistem, ter trazodon in nefazodon, ki imata mešane učinke na receptorje za serotonin in druge neurotransmitske receptorje. Prav tako med triciklične antidepresive prištevamo amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin, doksepin in klomipramin. Stranski učinki so antiholinergični (suha usta, zaprtost, tahikardija, zamegljen vid in zastajanje urina), potenje, tremor, zamik srčnega krčenja, sedacija, pridobitev na teži idr. (Fauci idr., 2009). Za tem so bili razviti antidepresivi, kot so zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI). Njihovo ime izvira iz njihovega delovanja, namreč selektivno zavirajo ponovni prevzem serotonina v presinaptični nevron. Ta generacija antidepresivov ima manj stranskih učinkov, kot prvi dve, vendar lahko traja 6-8 tednov preden začnejo delovati s polno močjo (Breedlove idr., 2010). Mednje prištevamo fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, citalopram in escitalopram.

Pogosti stranski učinki so glavobol, slabost, nespečnost, seksualna disfunkcija, lahko vplivajo na plazemske nivoje drugih zdravil, idr. (Fauci idr., 2009). Prav tako na podoben način delujejo serotonin-noradrenalin zaviralci ponovnega prevzema (SNRI), ki zavirajo ponovni prevzem serotonina in noradrenalina (Breedlove idr., 2010). Obstajajo pa tudi atipični antidepresivi, kot so tianeptin, mirazapin in agomelatin, ki imajo drugačen način vplivanja na neurotransmisijo (Andrade in Rao, 2010).

Vpliv antidepresivov na med-sinaptično komunikacijo je takojšen in sicer že nekaj ur po administraciji. Vendar je odziv celotnega telesa na antidepresive zakasnen za tedne. To zakasnitev razlaga več hipotez med drugim monoaminska receptorska hipoteza, ki pravi, da so učinki vidni tako pozno zaradi regulacije receptorjev v sinapsah. Antidepresivi povečajo število neurotransmitorjev v medceličnih špranjah, kar povzroči zmanjšanje števila monoaminskih receptorjev za te neurotransmitorje. To vodi do zmanjšanja aktivnosti post-sinaptičnih nevronov in zmanjšana števila zaviralnih avto-receptorjev na pre-sinaptičnem nevronu, kar poveča aktivnost le tega. Za takšne spremembe je potreben čas več dni. S tem mehanizmom se nato vzpostavi ravnovesje delovanja nevronov (Andrade in Rao, 2010). Torej, če depresija deluje z povečanjem števila monoaminskih post-sinaptičnih receptorjev, deluje antidepresivna terapija z zmanjševanjem le teh (Stahl, 2009).

### 5.3 Antidepresivna terapija in njen vpliv na nevroplastičnost

Medtem, ko stres moti delovanje nevroplastičnosti, terapija z antidepresivi povzroča obratne učinke tistim, ki jih povzroča stres in povečuje delovanje nevroplastičnosti (Pittenger in Duman, 2007). Na nevronske nivoje je nevroplastičnost, kot posledica zdravljenja z antidepresivi, v obliki sprememb, kot so sinaptično utrjevanje, rast in razvejanost dendritov in formuliranje novih sinaps, nevrogeneza in gliogeneza, povečanje vaskularne endoteljne podpore in inhibicija mehanizmov apoptoze (Andrade in Rao, 2010; Kim in Lee, 2010). Nekateri antidepresivi lahko povečajo nevrotrofično signaliziranje, ki spreminja nevronske in sinaptične modeliranje, kot tudi formacijo novih nevronov v hipokampusu in PFK. Antidepresivi lahko delujejo pozitivno na nevroplastične mehanizme in obnavljajo poškodovane povezave med nevroni do njihovega normalnega stanja, utrjujejo specifične sinapse ali pa normalizirajo glutamatno izločanje (Serafini, 2012). Antidepresivna terapija bi naj blokirala morfološke spremembe v CA3 piramidnih nevronih (Alfonso idr., 2005). Nekateri raziskave pa so ugotovile, da se takšne spremembe pojavijo tudi v PFK. Načeloma pa naj antidepresivi ne bi imeli vpliva na učinke stresa v amigdali tako, da ranljivost na stres ostaja. Zaradi zmanjšanja večine slabih vplivov stresa, so lahko antidepresivi sredstvo za zaščito pred ponovnim nastankom depresije. Podprta nevroplastičnost je lahko prav tako podlaga za ponovno »beleženje« zdravih kognicij, aktivnih odzivov in pozitivnega vedenja, kar omogoča lažji mehanizem učenja zdravih kognicij in mehanizmov soočanja (Andrade in Rao, 2010). Ugotavlja se, da je velik del učinka antidepresivnega odziva bolj posledica interakcije med nevroplastičnimi spremembami in okoljskimi dražljaji. Nevroplastične spremembe omogočijo organizmu boljšo odpornost na stresne dejavnike in boljšo regulacijo emocij in so bistvo za učinkovito terapijo psiholoških motenj (Barsky idr., 2016).

#### 5.3.1 Vpliv antidepresivnih zdravil na nevrogenezo

Spremenjeni monoaminski nivoji, kot rezultat antidepresivnega zdravljenja, dajejo močno podporo nevrogenizi v odraslih možganih. Nevrogenzna hipoteza depresije predpostavlja, da je nevrogeneza negativno regulirana s stresom in pozitivno z antidepresivno terapijo, kar igra ključno vlogo pri zdravljenju depresije (Hanson idr., 2011). Na te procese lahko nato vplivajo tudi individualni faktorji in okoljski vplivi. Vsi razredi antidepresivov bi naj modulirali nevrogenezo (pri živalskih modelih) in se zdi, da je nevrogeneza bistvena za njihov terapevtski učinek (Barsky idr., 2016). Vedno več dokazov nakazuje, da monoaminski antidepresivi, kot so TCA, MAOI, SSRI in SNRI vplivajo na nevrogenezo v odraslem hipokampusu. Povečevali bi naj število progenitor celic v anteriornem dentatnem

girusu. Druga psihoaktivna zdravila, kot so na primer antipsihotiki in benzodiazepini, tega učinka niso pokazala. Serotonin bi naj bil pomemben pri učinku spodbujanja nevrogeneze z antidepresivi. Nivoji serotonina so pozitivno korelirani s proliferacijo progenitor celic in s preživetjem nevronov. Verjetno to delovanje poteka preko 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub> in 5-HT<sub>4</sub> receptorjev, ki so locirani na progenitor celicah in na neodraslih nevronih. Tudi z vplivanjem na noradrenalinski sistem, lahko do neke mere spodbujamo nevrogenezo.

Noradrenalin vpliva zgolj na število progenitor celic. Višji nivoji noradrenalina povečujejo število in aktivirajo progenitor celice, predvsem preko beta dva in beta tri receptorjev. Za takšno vplivanje sta že bila uporabljena imipramin ali desipramin. Prav tako je ima litij vpliv preko monoaminskih poti, saj promovira izpust serotonina in ima vpliv na sekundarne sporočevalce pri več signalnih poti. Čas vpliva antidepresivov na nevrogenezo je prav tako skladen z vidnimi zdravilnimi učinki, kar je lahko še ena razlaga, zakaj imajo antidepresivi zamudni učinek. Antidepresivi vplivajo na proliferacijo, maturacijo in preživetje nevronov (Eliwa idr., 2017).

Mnogi avtorji so mnenja, da je nevrogeneza bistvena za učinkovitost antidepresivov. Vendar se prav tako predpostavlja, da je učinek antidepresivov bolj povezan z ohranjanjem razvejana dendritov, kakor s samo nevrogenezo. Prav tako obstajajo dokazi, ki govorijo proti nevrogenezni hipotezi, saj zgolj zmanjšanje nevrogeneze naj ne bi privedlo do depresivnega stanja ali naredilo živali bolj občutljive na stres. Mnogi antidepresivi so sicer pokazali pozitivne učinke na več aspektov nevrogeneze. Naprimer fuloksetin (po 14 dneh), citalopram ali escitalopram, imipramin in litij so pokazali izboljšanje v proliferaciji in preživetju nevronov. Vendar so različne študije pokazale, da nimajo vsi antidepresivi enakih učinkov na proliferacijo (Hanson idr., 2011).

Antidepresivi lahko promovirajo nevrogenezo, vendar je za terapevtski učinek potrebna tudi zunanja terapija oziroma, pozitivni okoljski (tudi socialni) dražljaji. Z živalmi so preverjali terapevtske učinke antidepresivov pri testih naučene nemoči, socialnega poraza, nepredvidljivega stresa ipd. Torej pri modelih, ki se močno povezujejo z nevrogenezo. Za SSRI delovanje je nujno potreba povečana nevrogeneza v dentatnem girusu saj miši, ki so jim z obsevanjem poškodovali nevrogenezo, niso več kazale vedenjskega odziva na antidepresive. SSRI bi naj povzročili plastično stanje podobno tistim v mlajših organizmih, ter povečali nivo BDNF. Antidepresivi bi naj pomagali ojačati organizem pri pozitivnih odzivih na stres in omogočili boljšo regulacijo emocij in s tem omogočili lažje soočanje z negativnim zunanjimi dražljaji. Na primer fluoksetin sam ni pokazal inhibicijo strahu, je pa pokazal izjemno izboljšanje, kadar je bil dodan terapiji za utišanje strahu. Vendar pri antidepresivih, kot sta nortoptilin in mirtazapin, takšnega potenciranja utišanja strahu niso našli. Pri zdravljenju živali s citalopramom so ugotavljali, da se pri miših, ki živijo v

skupnosti, poveča izpust serotonina (verjetno zaradi desentitizacije serotonin avtoreceptorjev), kar pa se ni pokazalo pri socialno izoliranih miših. Ko so nato testirali iste miši v različnih testih tesnobe, je citalopram pri socialno izoliranih miših celo povečal tesnobe odzive. To se navezuje tudi na dejstvo, da ljudje, ki imajo stresno okolje in so brez socialne podpore, lahko kažejo odpornost na zdravljenje z antidepresivi. Zanemarjanje interakcije antidepresivna terapija - dražljaji iz okolja, lahko tudi pojasnjuje variabilnost nepopolne učinkovitosti antidepresivnega zdravljenja (Barsky idr., 2016).

Druge antidepresivne terapije, ki niso povezane z zdravili, vendar imajo antidepresivne učinke, prav tako pozitivno vplivajo na nevrogenezo. To so terapije, kot sta na primer elektrokonvulzivna terapija in telovadba. Iz tega se sklepa, da stres in antidepresivi sicer imajo učinke na nevrogenezo, vendar ti učinki niso intrinzična lastnost vseh oblik stresa in antidepresivnega zdravljenja. (Hanson idr., 2011).

### **5.3.2 Antidepresivna terapija in njen vpliv na dejavnike vpletene v nevroplastičnost**

Nevroplastične spremembe, ki so povzročene z antidepresivno terapijo so izjemno podobne tistim, ki so baza za učenje in spomin. Ker gre do ti učinki v obratno smer, kakor tisti, ki so povzročeni s stresom, je možno sklepati, da imajo antidepresivi terapevtski učinek zaradi indukcije mehanizmov učenja in spomina (Andrade in Rao, 2010). Antidepresivi različnih klasifikacij delujejo na fosforilacijo CaMKII (Serafini, 2012).

Kronična administracija antidepresivnih zdravil in ne akutna, poveča CaMKII encimsko aktivnost v somah celic v hipokampusu, zaradi povečanja avto-fosforilacije CaMKII pri Thr286. Terapija z antidepresivi poveča CaMKII ekspresijo, encimsko aktivnost in fosforilacijo tudi v sinaptičnih veziklih v hipokampusu in PFK, vendar povzroči pomanjšanje fosforilacije v sinaptičnih terminalih in sinaptičnih membranah. SSRI in SNRI povzročijo distribucijo CaMKII od sinaptičnih membran do veziklov. In ker so vezikli tesno povezani z glutamatom, ki je pripravljen na izločanje, lahko ta regulacija razlaga, kako antidepresivi manjšajo potencialni glutamatni izpust. Prav tako lahko utrjevanje delovanja CaMKII v celičnih telesih, v nasprotju s pre-sinaptičnimi terminali, vodi do drugih tipov plastičnosti in zaščite nevronov (Pittenger in Duman, 2007).

#### **5.3.2.1 Vpliv na BDNF**

Povečanje monoaminov vpliva na kaskade, ki nato vplivajo na ekspresijo pomembnih genov in njihovih produktov, kot je BDNF (Stahl, 2009). Iz tega je nastala nevrotrofična hipoteza, ki prav tako razlaga zamik vidnih zdravilnih učinkov antidepresivov, zaradi potrebnega časa

za spremembe v ekspresiji nevrotrofinov in posledične sinaptične plastičnosti (Cavender idr., 2014).

Terapija z antidepresivi lahko vpliva na nevroplastičnost preko nevrotrofičnih faktorjev, kot je BDNF, ki je nujen za indukcijo LTP. Je bistven za mnoge oblike nevroplastičnosti in je zmanjšan s kroničnim stresom in ob depresiji. Kronična terapija z antidepresivi poviša nivoje BDNF v hipokampusu in v PFK. Antidepresivi lahko tako blokirajo s stresom inducirani upad BDNF in lahko obnovijo ekspresijo BDNF. BDNF je enako odzivna na stres, kot na terapijo z antidepresivi, ki se kaže kot upad ali povečanje mRNA v dentatnem girusu in CA3 (Kim in Lee, 2010; Hanson idr., 2011). Plazemski ali serumski nivoji BDNF so lahko klinični pokazatelj izboljšanja pri depresivnih osebah. Serumski nivoji BDNF - ja so sicer višji pri zdravih osebkih, kakor pri tistih, ki so zdravljeni z antidepresivi, vendar je razlika majhna. Je pa bil dokazan porast BDNF pri zdravljenju z antidepresivi (Brunoni idr., 2008).

Različni faktorji vplivajo na BDNF, kot je način administracije, razred antidepresivov in količina zdravila, ter čas zdravljenja (Kim in Lee, 2010). Tip antidepresivov je povezan z magnitudo povzročenih nevroplastičnih sprememb. Vendar lahko, ne glede na njihove prvotne tarče, v roku nekaj dni, vsi aktivirajo TrkB signalne poti in povečajo ekspresijo BDNF (Eliwa idr., 2017). Pri kroničnem (21 dni) in ne akutnem zdravljenju s TCA, si bili povišani nivoji BDNF. SSRI IN MAOI so povečali BDNF za 10-30% v PFK. Prav tako so miši, ki so jim dali antidepresivne agente, pokazale povečano fosforilacijo CREB in fosforilacijo TrkB (Kim in Lee, 2010). Tudi atipičnih antidepresivih in ECT bi naj povišali BDNF. Indukcija BDNF je odvisna od 2-3 tednov dolge kronične terapije. BDNF povzroči antidepresivni odziv pri testih prisilnega plavanja in naučene nemoči. Miši, ki imajo blokiran antidepresivni odziv imajo specifične motnje v prednjih možganih ali pa pri BDNF receptorju TrkB (Pittenger in Duman, 2007). Tako je BDNF polimorfizem asociiran tudi z odporom na terapijo (Eliwa idr., 2017). Zaviralci ponovnega prevzema monoaminov načeloma stimulirajo ekspresijo BDNF in LTP. Zdravljenje s fluoksetinom ali z mapritilinom je povečalo ekspresijo BDNF in LTP. Vendar zdravljenje s kombiniranim serotoninskim in noradrenalinskim inhibitorjem prevzema (venlafaksin in imipramin), ni vplivalo na BDNF, je pa zdravljenje negativno vplivalo na LTP, zaradi sprememb v signalnih poteh pri post-sinaptični depolarizaciji in pri prilivu kalcija (Cavender, Cooke, Grover in Lima, 2014). BDNF ne le vpliva na preživetje celic, temveč tudi na proliferacijo in maturacijo. Miši, ki so imele primanjkljaj TrkB receptorjev so imele pomanjšano celično proliferacijo (Eliwa idr., 2017). Prav tako ima BDNF lahko že sam po sebi antidepresivnim podobne učinke. Ob direktni bilateralni infuziji v dentatni girus zmanjšuje učinke naučene nemoči in poveča aktivnosti ob testu prisilnega plavanja. Tudi kronična periferna administracija kaže anksiolitične in antidepresivne učinke. Transgene miši, ki kažejo povečano ekspresijo BDNF v prednjih možganih, kažejo izboljšano aktivnost pri prisilnem



plavanju in imajo povečano zaščito pred CA3 dendritično atrofijo ob kroničnem stresu. Prav tako kažejo manj tesnobe obnašanja v testu odprtih prostorov (Hanson idr., 2011).

### 5.3.2.2 Vpliv na VEGF

Antidepresivna terapija poviša ekspresijo VEGF. VEGF je nevtrofični faktor, ki je reguliran z nevronske aktivnostjo in poveča hipokampalni LTP in sinaptično transmisijo. Kronična administracija SSRI, SNRI ali ECT povečajo ekspresijo VEGF mRNA v hipokampusu. Infuzija VEGF v lateralne vezikle poveča nevrogenezo in povzroči antidepresivni odziv pri štirih različnih vedenjskih modelih: pri prisilnem testu plavanja in testu naučene nemoči, ki sta odzivna že na kratkotrajno terapijo, ter pri testih, ki sta odzivna šele na daljšo terapijo, kot sta test zmanjšane preference za sladkobo in zmanjšano prehranjevanje ob soočenju z novitetami. Če je VEGF signaliziranje blokirano preko blokiranja receptorja VEGF-R2 (poznani tudi kot Flk-1), je blokirani vedenjski učinek antidepresivov pri vseh štirih vedenjskih modelih. VEGF je tako vpleten v kratkotrajne in dolgotrajne antidepresivne odzive. Možno je, da so hitri učinki VEGF in antidepresivov rezultat regulacije nevroplastičnosti in sinaptične transmisije. Medtem, ko dolgoročni učinki nastanejo preko regulacije nevrogeneze (Pittenger in Duman, 2007).

### 5.3.2.3 Vpliv na CREB

Veliko molekularnih in celičnih mehanizmov pri delovanju antidepresivov in pri delovanju nevroplastičnosti se prekriva. Ena podobnost je transkripcijski faktor CREB, ki je vpleten v mehanizme učenja in pri antidepresivnem odzivu v hipokampusu. Antidepresivi bi naj regulirali delovanje cAMP-PKA-CREB kaskade, ki ima centralno vlogo v mnogih oblikah nevroplastičnosti. Na tak način se lahko delovanje antidepresivov povezuje s povečano LTP in utrjevanjem spomina. Različni razredi antidepresivov bi naj povišali cAMP produkcijo in s tem nivoje PKA, kar posledično vpliva na fosforilacijo in transkripcijsko aktivnost CREB-a. Povišujejo jih predvsem TCA, MAOI in ECT, vendar nanje vplivajo tudi SSRI in SNRI. Vsi (kronično in ne akutno) bi naj poviševali mRNA CREB v hipokampusu. Večja ekspresija CREB v hipokampusu povzroči antidepresivne učinke pri živalskih, vedenjskih modelih obupa in pri testih prisilnega plavanja in naučene nemoči. Vendar se je ugotovilo, da imajo mutirane miši, ki so CREB hipomorfične, normalen antidepresivni odziv pri prisilnem testu plavanja. Ta neskladnost je morda lahko delno rezultat prilagoditve knock-out miši na delni CREB knock-out čez možgane in čez razvoj. Substance, ki bolj direktno aktivirajo cAMP-CREB kaskade, kot je rolipram, ki je cAMP specifični inhibitor fosforesteraze tipa IV

(PDE4), prav tako povzročijo antidepresivne učinke pri živalskih vedenjskih modelih (Pittenger in Duman, 2007; Serafini, 2012).

#### 5.3.2.4 Vpliv na MAPK in ERK

Antidepresivi tudi povečujejo delovanje MAPK kaskade. Ta kaskada je vpletena v nekatere oblike dolgoročne nevroplastičnosti. Prav tako je ta signalna pot lahko aktivirana z BDNF, ki se veže na TrkB receptor, ali z drugimi nevrotrofičnimi faktorji. Antidepresivi tudi vplivajo na ekspresijo ali fosforilacijo kinaz v tej signalni poti. Agenti, ki zavirajo MAPK pot, povečajo obup, ki ga je možno opazovati v vedenju, ter tudi občutek nemoči pri živalskih testih prisilnega plavanja in naučene nemoči in s tem blokirajo antidepresivne učinke pri glodavcih (Pittenger in Duman, 2007).

Ekstracelularna kinaza 1/2 (ERK  $\frac{1}{2}$ ) je kaskada, ki je vpletena v centralno signalno pot, ki regulira različne celične procese, ki so lahko med seboj celo nasprotni. Močno je vpletena v procese, kot so proliferacija, diferenciacija in preživetje celic, ter tudi v apoptozo in odziv na stres. Je vpletena v delovanje MAPK signalne poti in je aktivirana pri različnih receptorjih kot je RTK, GPCR, ionskimi kanalčki in drugih. Lahko se nahaja v citoplazmi, v različnih organelih ali v jedru celice (Wortzel in Sege, 2011). Post-mortem študije so pokazale, da sta aktivnost in ekspresija ERK pomanjšani pri samomorilnih pacientih. Znižan je bil ERK5 pri teh osebah in prav tako tudi druge kinaze, ki so zadolžene za aktivacijo ERK. Administracija različnih razredov antidepresivov poveča nivoje ERK1 in ERK2. Nivoji fosfo-ERK pa niso bili spremenjeni. Prav tako naj bi bil, pod nekaterimi pogoji, tudi povišan nivo fosfo-ERK1/2 v jedrih celic. Kar namiguje, da lahko ERK signaliziranje prispeva k povečanju fosforilacije in aktivacije CREB. Vendar je lahko situacija bolj kompleksa kakor to. Obstajajo nasprotna poročila vpliva antidepresivov na fosfo-ERK1/2, glede na možgansko regijo, na lokacijo v celicah in vrsto antidepresiva, ki je bil uporabljen. Na primer ena raziskava je pokazala, da Fluoksetin zniža nivoje fosfoERK1/2 v jedrih in/ali citoplazmah celic hipokampusa in PFK. Imipramin pa lahko poveča nivoje fosfo-ERK, vendar samo v PFK. Zanimivo je, da administracija atipičnega antipsihotika (Olanzapin) zniža delovanje SSRI v kliničnih študijah in poveča nivoje ERK1 in ERK2 v prefrontalnih celicah (Pittenger in Duman, 2007).

### 5.3.3 Primeri delovanja nekaterih antidepresivov na mehanizme nevroplastičnosti

Raziskave antidepresivnega vpliva na LTP pri živalskih modelih imajo mešane rezultate. Ene raziskave kažejo povečanje LTP, druge zmanjšanje in tretje, da ni sprememb. Vendar, če se osredotočimo na regije in vrste antidepresivov, postanejo rezultati bolj konsistentni (Pittenger in Duman, 2007).

Triciklični antidepresiv načeloma direktno blokirajo NMDA receptorsko poro. Kronična terapija spremeni komformacijo NMDA receptorja in tako povzročijo nevroplastične spremembe na sinaptičnem nivoju (Serafini, 2012). Zgodnje raziskave CA1 piramidnih celic so pokazale, da kronična terapija s tricikličnimi antidepresivi, kot sta imipramin in triipramin, zmanjšuje LTP zaradi antiholinergičnih učinkov, ki lahko zamaskirajo zboljšanje depresije ali povečano nevroplastičnost. Druga študija je pokazala, da desipramin povzroči povečanje LTP dentatnega girusa. Ta povečana plastičnost je lahko rezultat povečanih novonastalih granule celic. Študija, ki je uporabljala amitriptilin, je ugotovila, da ta blokira zmanjševanje gostote vršičkov v dentatnem girusu, v CA3 in CA1 (Pittenger in Duman, 2007).

Kronično zdravljenje s SSRI ima učinke na hipokampalne-prefrontalne povezave in zmanjšujejo s stresom poškodovan LTP in povečan LTD. Ena raziskava je opazovala učinke fluoksetin na podganah, ki so jim odstranili jajčnike. Po petih dnevih je bilo povečano število sinaps v nivoju CA1 piramidnih celic. Daljše zdravljenje (14 dni) je povečalo število sinaps tudi v CA3 nivoju piramidnih celic. Fluoksetin sicer lahko zmanjša inhibicijo LTP v hipokampusu in v PFK, ne more pa preprečevati povečanja glutamata v bazolateralnem nucleusu v amigdali. Vpliva tudi na delovanje AMPA receptorjev in sicer s povečanjem fosforilacije pri Ser845 na podenoti GluR1 (Serafini, 2012). Raziskave so pokazale, da kronično zdravljenje z fluoksetinom izboljša spomin pri starejših pacientih z manjšimi kognitivnimi okvarami. Ena raziskava je pokazala izboljšanje v verbalnem spominu pri zdravljenju s fluoksetinom. Druga raziskava je pokazala izboljšanje v spominu in pozornosti pri zdravljenju s ali fluoksetinom ali z reboksetinom. Vendar ti dve raziskavi nista imeli placebo kontrole. Fluoksetin naj ne bi izboljšal diskriminacije v labirintu s stranskimi rovi in naj ne bi povečal preživetja novo nastalih celic v ventralnem delu hipokampusa (Pittenger in Duman, 2007). Ponavljajoča administracija fluoksetina je povečala sinaptogenezo in sinaptično maturacijo v CA1. Ni pa vplivala na oddaljeno dendritično preoblikovanje v CA1 piramidnih nevronih (Ampuero, Pancetti, Rubio, Sandoval in Wyneken, 2013) Zdravljenje s SSRI fluoksetinom po 14 ali več dnevih je povišali proliferacijo in preživetje neodrskih nevronov. Citalopram ali escitalopram sta pokazala podobne učinke. Sertralin je povečal nevronske diferenciacije in promoviral nevronske maturacije pri človeških hipokampalnih progenitor celicah skozi mehanizem odvisen od glukokortikoidnih receptorjev. Opazovano je bilo, da je ta učinek možno videti zgolj kadar je sertralin prisoten med fazo proliferacije. Možno je, da lahko kompleksna regulacija nevrogeneze z antidepresivi z drugačnimi glukokortikoidno odvisnimi mehanizmi, vodi do proliferacije brez sprememb v nevronske diferenciaciji, ali ob povečani nevronske diferenciaciji ob prisotnosti zmanjšane celične proliferacije. Nevrogeneza in vedenjski odzivi na SSRI so popolnoma zavrti pri miših brez 5HT<sub>1a</sub> receptorjev (Serafini, 2012).

Tianeptin je zmanjšal inhibicijo LTP v hipokampusu in v PFK. Lahko je tudi ustavil zmanjševanje števila hipokampalnih astrocitov. Preprečil je skrčenje apikalnih dendritov v hipokampalnem CA3 piramidnih nevronih in povečal proliferacijo granula celic. Lahko je preprečil povečanje glutamata v bazolateralnem nucleusu v amigdali, ter obnovil s stresom povzročene spremembe v ekspresiji glutamatnih receptorjev, okvaro nevrogeneze in zmanjšal apoptozo v hipokampusu in temporalnem korteksu. Lahko je zmanjšal c-fos nivoje, kaj je obratno od učinkov stresa (Serafini, 2012). Prav tako je lahko izboljšal diskriminacijo v labirintu s stranskimi rovi (Pittenger in Duman, 2007). Tianeptin (in klomipramin) povečuje pomanjšane transkripcijske nivoje M6b v hipokampusu (Alfonso idr., 2005).

Agomelatin bi naj pomagal nevrogenezi v hipokampusu. Selektivno povečuje celično proliferacijo in nevrogenezo v hipokampusu in povečuje preživetje na novo nastalih celic na področju celotnega hipokampusa (v podganah) pod normalnimi in stresnih pogojih. 3 do 6 tednov terapije z agomelatinom (40-50mg/kg dnevno) lahko obrne zmanjšane nivoje fosfolizirane CREB v hipokampusu pri odraslih podganah, ki so bile v prenatalnem obdobju izpostavljene stresu. Terapija lahko obrne tudi znižane nivoje mGlu2/3 in mGlu5 metabotropnih glutamatnih receptorjev, skupaj s pomanjšano nevrogenezo v ventralnem hipokampusu pri istih podganah. Terapija z agomelatinom normalizira nevronske aktivnosti in pospešuje nevrogenezo tudi v hipokampusu podgan, ki so bile soočene s kroničnim stresom (s šokom na tačke). Kronična terapija z agomelatinom bi naj povrnila nevronske aktivnosti v normalno stanje, ter tudi utrdila proliferacijo hipokampalnih celic in povečala njihovo preživetje. Povečal je preživetje novo nastalih celic v ventralnem delu hipokampusa, brez spreminjanja fenotipske diferenciacije nevronov. Utrjeval je proliferacijo celic in ekspresijo BDNF mRNA. Zmanjšal je tudi glutamatni izpust v PFK, ki je bil povečan zaradi stresa. Agomelatin je antagonist 5-HT<sub>2C</sub> receptorjev. S tem antagonističnim delovanjem, bi naj promoviral mitozo progenitor celic v dentatnem girusu. Prav tako bi naj imel vpliv na ekspresijo BDNF mRNA v PFK preko funkcionalne povezave MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> in 5-HT<sub>2C</sub> receptorjev (Serafini, 2012; Eliwa idr., 2017).

## 6 ZAKLJUČEK

Mehanizmi nevroplastičnosti, depresije, kroničnega stresa in delovanja antidepresivov so močno prepleteni. Z razumevanjem interakcij med temi fenomeni se lahko razvijajo nove potencialne tarče antidepresivnega zdravljenja. Predvsem področja hipokampusa, prefrontalnega korteksa in amigdale povezujejo mehanizme teh pojmov. Ob kroničnem stresu in ob razvoju depresije je nevroplastičnost v PFK in hipotalamusu močno okvarjena, v amigdali pa okrepljena. Spremenjeni mehanizmi v teh področjih se navzven kažejo kot depresivni sindrom. Načeloma se je vzpodbujanje mehanizmov nevroplastičnosti izkazalo, kot poglavitna podpora zdravljenju depresije in pri soočenju s stresnimi dejavniki. Pojem nevroplastičnost sicer opisuje proces nenehnega anatomskega in funkcionalnega preoblikovanja možganov, ki je voden skozi normalni razvoj možganov in je lahko reguliran z notranjimi in zunanjimi vplivi. Učenje in spomin gresta z roko v roki z nevroplastičnimi spremembami, predvsem v hipokampusu in se povezujeta s LTP

(sinaptično utrjevanje) in LTD (sinaptično upadanje). LTP je med drugim regulirano z AMPA in NMDA glutamatnimi receptorji, PKA in MAPK signalnimi poti, ter posledično tudi s CREB in BDNF. Tudi nevrogeneza ali nastajanje novih nevronov je del nevroplastičnosti, ki se na eni strani povezuje z učenjem in na drugi z depresijo. Nanjo prav tako, med drugimi dejavniki, vplivata BDNF in VEGF. Antidepresivi bi naj ohranjali nevroplastičnost v smislu nevrogeneze in okrepljenih mehanizmov LTP-ja, ravno s podpiranjem delovanja NMDA, PKA, MAPK, CREB, BDNF, VEGF in povečevanjem števila AMPA receptorjev. Čeprav vsi mehanizmi delovanja antidepresivov in nevroplastičnosti še niso popolnoma razumljeni, je več virov potrdilo, da antidepresivi načeloma ustavljajo atrofijo in pomanjšano razvejanje dendritov, atrofijo glia celic in LTD, ter podpirajo LTP v hipokampusu in v PKA. Zanimivo je, da so nekatere raziskave poudarile bistvo socialnih vplivov na uspešno delovanje antidepresivov, kot je fluoksetin (SSRI). Morda bi se lahko nadaljnje raziskave natančneje usmerile na posamezne elemente z antidepresivi inicirane nevroplastičnosti, ter kako na to vplivajo tudi zunanji dražljaji, kot je socialna podpora, za razvoj novih tarč in za uspešnejše zdravljenje depresije.

## 7 LITERATURA IN VIRI

Alfonso, S., Cooper, B., Fernández, M.E., Flugge, G. in Frasch, A.C. (2005). The stressregulated protein M6a is key modulator for neurite outgrowth and filopodium/spine formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(47), 17196-17201.

Ampuero, E., Pancetti, F., Rubio, F.J., Sandoval, R, Toledo, J. In Wyneken, U. (2013). Long-term fluoxetine treatment induces input-specific LTP and LTD impairment and structural plasticity in the CA1 hippocampal subfield. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7.

Andrade, C. in Rao, N.S.K. (2010). How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(4), 378-386.

Arnsten, A.F.T., Connor, D.F., Raskind, M.A. in Taylor, F.B. (2015). The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Stress* 1, 89-99.

Barsky, A.J., Bingel, U., Doering, B.K., Rief, W., Schwarting, R., Schwiger, U. In Wöhr, M. (2016). Rethinking psychopharmacotherapy: The role of treatment context and brain plasticity in antidepressant and antipsychotic interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 60, 51-64.

Belzung, C., Eliwa, H. In Surget, A. (2017) Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action?. *Biochemical Pharmacology* 141, 86-99.

Billi, S.C., Brocco, M.B., Frasch, A.C. in Monteleone, M.C. (2017). Neural glycoprotein M6a is released in extracellular vesicles and modulated by chronic stressors in blood. *Scientific Reports*, 7.

Bliss, T.V.P., in Cooke, S.F. (2011). Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics* 66 (1), 3-17.

Bramham, C.R. in Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology* 76, 99-125.

Breedlove, s. M., Rosenzweig, M.R., in Watson, N.V. (2010). *Biological Psychology, an introduction to behavioral, Cognitive, and Clinical Neuroscience*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates inc.

Cavender, H.M., Cooke, J.D., Grover, L.H. in Lima, H.K. (2014). Antidepressants that inhibit both serotonin and norepinephrine reuptake impair long-term potentiation in hippocampus. *Psychopharmacology* 231(23), 1129-1441.

Cui, R., Fan, J., Ge, T., Leng, Y., Lui, W., Pan, Z. In Yang, W. (2017). The role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*.

Duman, R.S. in Pittenger, C. (2007) *Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms*. *Neuropsychopharmacology*, 33, 88–109.

Eysenck, M.W. (2000). *Psychology, a students handbook*. East Sussex: Psychology Press Ltd.

Fauci, A.S., Braunwald E., Kasper, D.L., Hauser, S.L. Longo, D.L., Jamerson, J.L. in Loscalzo, J. (2009). *Harrison's principles of internal medicine*. USA: The McGraw-Hill Companies.

Fillenz, M. in Morris, R. (2007). *Prvi koraki v nevroznanosti, znanost o možganih*. Ljubljana: Sinapsa, slovensko društvo za nevroznanost : Izobraževalni in raziskovalni inštitut Ozara.

Hanson, N.D., Michael, J.O. in Nemenoff, C.B. (2011). Depression, Antidepressants, and neurogenesis: A Critical Reappraisal. *Neuropsychopharmacology* 36(13), 2589-2602.

Kaariainen, I.T. (2002) *Psychopharmacology of Major depression*. V Davison, M.R. in Reinecke, M.A. (ur.) *Depression* (str. 427-446). New York: Springer publishing company.

Kim, Y. In Lee, B. (2010) *The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment*. *Psychiatry investigation* 7(4), 231-235.

McEwen, B.S. in Morrison, J.H. (2014). *Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex Over the Life Course*. *HSS Author Manuscripts* 79 (1),16-29.

Reinecke, M.A. (2002) Foreword. V Davison, M.R. in Reinecke, M.A. (ur.) Depression (str. ix-xiv). New York: Springer publishing company.

Serafini, G. (2012). Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. World J Psychiatry, 2(3), 49-57.



---

Stahl, S.M. (2009) *Atidepressants*. New York: Cambridge University Press.