

Neurogenеза dorosłych a depresja

Adult neurogenesis and depression

Paulina Jedynak, Piotr Jahotkowski, Robert K. Filipkowski

Pracownia Neurobiologii Molekularnej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2007; 2, 2: 57–65

Adres do korespondencji:

dr Robert K. Filipkowski, Pracownia Neurobiologii Molekularnej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa, tel. +48 22 589 23 82, faks +48 22 822 53 42, e-mail: r.filipkowski@nencki.gov.pl

Streszczenie

Neurogenеза dorosłych jest procesem powstawania nowych neuronów w mózgu dorosłych ssaków, w tym ludzi, zachodzącym m.in. w zakręcie zębatym formacji hipokampa. Rola nowo powstałych neuronów nie została dotychczas wyjaśniona, choć uważa się, że pełnią one istotne funkcje w procesach uczenia się i pamięci. Wiele obserwacji wskazuje także na to, że proces neurogenезы może wspomagać odpowiedź formacji hipokampa na stres i zapobiegać wystąpieniu depresji. Co więcej, wydaje się również, że nowo powstające neurony odgrywają istotną rolę w działaniu leków przeciwdepresyjnych (LPD). Poniżej przedstawiono wyniki badań, prowadzonych zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi, świadczące o słuszności hipotezy roli neurogenезы w zjawisku depresji, jak również obserwacje kwestionujące tę hipotezę. Nie wyjaśniono dotąd jednoznacznie, czy zahamowanie powstawania nowych neuronów ma wpływ na patogenezę depresji, wydaje się nawet, że inne czynniki są tu decydujące. Jest natomiast bardziej prawdopodobne, że stopień natężenia neurogenезы jest istotny w terapii tego zaburzenia, a przynajmniej niektórych jego postaci. W badaniach na zwierzętach wielokrotnie pokazano, że wzrost neurogenезы dorosłych zachodzi po podawaniu LPD, leków normotymicznych czy też po zastosowaniu innych terapii depresji, a także, że zablokowanie tworzenia nowych neuronów uniemożliwia działanie LPD. Zaczynają się jednak pojawiać prace kwestionujące rolę neurogenезы dorosłych w działaniu LPD. Opisane różnice wyników mogą odzwierciedlać złożoność i różnorodność samego zjawiska depresji, których manifestacją jest odmienna odpowiedź lub jej brak na działanie różnych leków i terapii przeciwdepresyjnych u pacjentów.

Słowa kluczowe: depresja, neurogenеза, BrdU, myszy transgeniczne

Neurogenеза dorosłych

Neurogenеза dorosłych jest procesem powstawania, dojrzwiania, migracji i integracji nowych neuronów w mózgu dorosłych ssaków (Altman 1963), w tym ludzi (Eriksson i wsp. 1998).

Abstract

Adult neurogenesis (ANGE) is a process of generating new neurons in the brains of adult mammals, including humans. It takes place, e.g., in the subgranular zone of the dentate gyrus in the hippocampal formation. The function of the new neurons is not fully explained; however, they are considered to play an important role in learning and memory processes. There is also evidence that ANGE can mediate the response of hippocampal formation to stress, preventing the onset of depression. Besides, newly-generated neurons seem to play an important role in therapeutic action of antidepressants (AD). Results from animal models and human studies, confirming and questioning the hypothesis of a key connection between depression and ANGE, are presented. It is not clear whether the suppression of the production of new neurons influences the pathogenesis of depression and it seems that some other factors are more important. However, it is likely that the level of ANGE is important in treatment of at least some forms of depression. Several experiments, using animal models, have shown that AD, mood stabilizers or other depression therapies increase the level of ANGE. Also, blocking the generation of new neurons abolishes their therapeutic effect. Nevertheless, some recent publications question the significance of ANGE in AD action. The discrepancies described herein, concerning the significance of ANGE in aetiology and treatment of depression, may reflect the complexity of the depressive disorder. This complexity is manifested by the different response (or no response) to various AD and other depression therapies in human patients.

Key words: depression, neurogenesis, BrdU, transgenic mice

Zachodzi ona w warstwie podziarnistej (polimorficznej) zakrętu zębatego formacji hipokampa oraz w warstwie podkomorowej komory bocznej, skąd nowo powstałe komórki migrują odpowiednio – do warstwy ziarnistej formacji hipokampa i opuszki węchowej. Mimo znacznego zaintereso-

wania naukowców procesem neurogenezy dorosłych, wynikającego z potencjalnych możliwości zastosowania nowo powstałych neuronów w leczeniu chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, rola tego procesu wciąż nie jest jednoznacznie określona. Oprócz funkcji naprawczej, istotnej po uszkodzeniu mózgu, największe znaczenie przypisuje się roli neurogenezy w procesie uczenia się i pamięci. Formacja hipokampa jest odpowiedzialna za nabywanie oraz przywoływanie śladów pamięciowych (Scoville i Milner 1957; Squire 1982), co pozwala sądzić, że to właśnie nowo powstałe neurony pośredniczą w tym procesie (Kempermann 2002). Wśród badaczy nie ma jednak zgodności, jaki jest mechanizm ich działania (praca przeglądowa Leuner i wsp. 2006). Sprzeczne doniesienia dotyczą tego, czy istnieje dodatnia korelacja między liczbą nowych neuronów a uczeniem się, czy uczenie się powoduje wzrost natężenia neurogenezy, i czy nowe neurony są w uczeniu się niezbędne. Jednocześnie część prac sugeruje, że nowo powstałe neurony są preferencyjnie wykorzystywane w procesie uczenia się (Kee i wsp. 2007; Ramirez-Amaya i wsp. 2006).

Ostatnio duże zainteresowanie budzi hipoteza, według której nowo powstałe neurony biorą udział w regulacji odpowiedzi na lęk i stres przez formację hipokampa i mogą zapobiegać wystawianiu depresji, a także pośredniczyć w działaniu LPD (Duman 2004; Santarelli i wsp. 2003). Poznanie przyczyn tej choroby oraz wyjaśnienie mechanizmów działania LPD jest niezbędne do bardziej skutecznego jej diagnozowania i leczenia, a być może umożliwi także zapobieganie temu zaburzeniu.

Hipotezy monoaminergiczne

Większość hipotez dotyczących patogenezy zaburzeń nastroju mówi, iż ich podłożem są zmiany w przekaźnictwie pomiędzy komórkami nerwowymi. Wśród wielu rodzajów neuroprzekaźników, 3 monoaminy – serotonina, noradrenalina oraz dopamina, odpowiedzialne są za kontrolę nastroju oraz emocji. Działanie większości LPD, które, mimo wielu działań niepożądanych, są dziś najszerzej stosowane w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych, polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej bądź na blokowaniu ich rozkładu. Uważa się, iż wpływa to na poprawę stanu emocjonalnego pacjenta przez wydłużenie czasu oraz zwiększenie intensywności oddziaływania neuroprzekaźników na komórki docelowe. Proponowane dotąd hipotezy nie do końca jednak wyjaśniają

procesy zachodzące w organizmie po podaniu LPD, np. część pacjentów pozostaje oporna na działanie leków (Crown i wsp. 2002; Kampf-Sherf i wsp. 2004), a ewentualne ustąpienie objawów depresji następuje dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach podawania LPD (De Nayer i wsp. 2002).

Hipoteza neurogenezy dorosłych

Wielu badaczy uważa, iż kluczową rolę zarówno w patogenezie, jak i leczeniu depresji odgrywa proces neurogenezy (Jacobs i wsp. 2000; Malberg i wsp. 2000). Według pierwszej części tej hipotezy czynniki, takie jak stres (Gould i wsp. 1999; Malberg i Duman 2003) czy nadużywanie leków (Eisch i wsp. 2000) powodują zaburzenia procesu powstawania nowych neuronów, co prowadzi do uszkodzenia formacji hipokampa i rozwoju choroby. Natomiast druga część hipotezy zakłada, że działanie LPD polega głównie na przywróceniu właściwego poziomu neurogenezy.

Hipotezę tę wydają się potwierdzać wyniki badań prowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i wśród ludzi. Wykorzystując nowoczesne techniki obrazowania mózgu, pokazano, iż u chorych na depresję formacja hipokampa ulega zmniejszeniu (Bremner i wsp. 2000; Campbell i wsp. 2004; Thomas i wsp. 2007; Videbech i Ravnkilde 2004) lub zmianie kształtu (Posener i wsp. 2003). Objawy te utrzymują się nawet przez kilka lat po ustąpieniu objawów choroby (Sheline i wsp. 1996), a natężenie zmian jest ściśle związane z długością i częstością występowania epizodów depresyjnych oraz stopniem zaniedbania w leczeniu choroby (MacQueen i wsp. 2003; Sheline 2000). U pacjentów z depresją opisano także zaburzenia pamięci zależnej od formacji hipokampa (Gould i wsp. 2007; MacQueen i wsp. 2003).

Kolejnych przesłanek za udziałem procesu neurogenezy w patogenezie depresji dostarcza analiza czynników wywołujących tę chorobę i ich wpływu na tworzenie się lub przeżywalność nowo powstałych neuronów. Również dokładniejsze poznanie mechanizmu działania LPD i innych terapii przeciwdepresyjnych pozwala sądzić, że nowo powstałe neurony mogą pośredniczyć w procesie leczenia depresji.

Czynniki sprzyjające rozwojowi depresji a ich wpływ na neurogenezę

Intensywność procesu neurogenezy może być modulowana poprzez różne czynniki, wśród nich

także te sprzyjające i towarzyszące rozwojowi depresji, jak stres (Duman 2004; Mirescu i Gould 2006; Warner-Schmidt i Duman 2006), starzenie się (Gould i wsp. 1999; Kuhn i wsp. 1996) i nadużywanie substancji (Eisch i wsp. 2000; He i wsp. 2005). Czynniki te powodują spadek intensywności neurogenezy dorosłych. Spadek ten pokazano w wielu zwierzęcych modelach stresu, np. w stresie socjalnym u tupajów (Czeh i wsp. 2001; Fuchs i wsp. 2001) i naczelnych (Gould i wsp. 1998), po chronicznym unieruchomieniu szczurów (Pham i wsp. 2003; Rosenbrock i wsp. 2005), w sytuacji wyuczonej bezradności (ang. *learned helplessness*) (Malberg i Duman 2003), chronicznego łagodnego stresu (Alonso i wsp. 2004) czy po stresie prenatalnym u naczelnych (Coe i wsp. 2003) i szczurów (Lemaire i wsp. 2000).

Stres powoduje zahamowanie aktywności proliferacyjnej komórek zakrętu zębatego lub ich obniżoną przeżywalność (Pham i wsp. 2003; Thomas i wsp. 2007). Właśnie to może być główną przyczyną zmniejszenia się rozmiarów formacji hipokampa i upośledzenia jego funkcji, polegającej na hamowaniu endokrynej aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Wiadomo, że formacja hipokampa posiada receptory dla glikokortykosteroidów i, w przypadku wzrostu ich stężenia, prawdopodobnie hamuje wydzielanie przez podwzgórze kortykoliberyny (CRH) i wazopresyny argininowej (Jacobson i Sapolsky 1991). Hormony te stymulują wydzielanie hormonu przysadki mózgowej, adrenokortykotropiny (ACTH), która pobudza uwalnianie z kory nadnerczy glikokortykosteroidów, odpowiedzialnych m.in. za pobudzenie procesów metabolicznych oraz modulowanie emocji, takich jak strach czy niepokój (Liberzon i wsp. 1997).

Długotrwałe pozostawanie pod wpływem stresu prowadzi więc do uszkodzenia mechanizmu negatywnego sprzężenia zwrotnego kontrolującego oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (Holsboer 2000; Liberzon i wsp. 1997), co dodatkowo zwiększa wydzielanie zarówno CRH, jak i glikokortykosteroidów i prowadzi do dalszego uszkodzenia neuronów, szczególnie tych tworzących strukturę CA3 hipokampa (Duman i wsp. 2001; Kendler i wsp. 1999) i redukcję rozgałęzień neuronalnych (McEwen 2001).

Innym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo zachorowania na depresję jest wiek. Kuhn i wsp. wykazali, że u rocznych i 2-letnich szczurów występują zaburzenia pamięci przestrzennej, zależnej od formacji hipokampa. Ich nasilenie jest negatywnie sko-

relowane z poziomem neurogenezy, który u gryzoni znacząco spada wraz z wiekiem (Kuhn i wsp. 1996). Również u naczelnych obserwuje się zahamowanie neurogenezy zależne od wieku (Gould i wsp. 1999). Z kolei u ludzi obserwuje się zwiększoną zapadalność na depresję wśród osób starszych, np. chorzy stanowią ok. 20% populacji powyżej 85. roku życia (*Older Americans Update* 2006). Przypuszcza się, że występujące u starszych ludzi zaburzenia, związane z procesami zależnymi od prawidłowego funkcjonowania formacji hipokampa, takie jak depresja czy kłopoty z pamięcią, mogą mieć podłoże w zahamowaniu procesu neurogenezy, spowodowanym starzeniem się.

Terapia przeciwdepresyjna a neurogeneza

Leki przeciwdepresyjne należące do wielu klas, leki normotymiczne i inne formy terapii depresji, jak elektrowstrząsy (George i wsp. 2007; Greenberg i Kellner 2005) czy deprywacja snu (Giedke 2004) pobudzają proces neurogenezy w modelach zwierzęcych (tab. 1.–3.). Co więcej, ćwiczenia fizyczne, zalecane chorym w celu złagodzenia objawów depresji oraz poprawienia efektywności działania LPD (Babyak i wsp. 2000; Craft i Perna 2004), zwiększają liczbę nowo powstających neuronów u zwierząt (van Praag i wsp. 1999). U gryzoni stwierdzono także, iż przebywanie we wzbogaconym środowisku zwiększa przeżywalność nowo powstałych neuronów, jak również eliminuje zachowania depresyjne w teście wymuszonego pływania (FST, ang. *forced swimming test*), a także ułatwia zwierzętom adaptację do nowego środowiska, co wykazano w teście otwartego pola (ang. *open field*) (Hattori i wsp. 2007). Dodatkowo wielu autorów podkreśla, że czas, który upływa między pierwszym podaniem LPD a ustąpieniem objawów depresji, odpowiada okresowi potrzebnemu do dojrzwania nowo powstałych neuronów, oraz wbudowania się ich w istniejącą sieć neuronalną (van Praag i wsp. 2002).

Najczęściej stosowanymi dziś LPD są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, których używa się ze względu na stosunkowo niewielkie działania niepożądane. Serotonina jest neuroprzekaznikiem zwiększającym poziom neurogenezy dorosłych (Banasz i wsp. 2004), co potwierdzono, blokując jej syntezę (Brezun i Daszuta 1999) i jej receptor (Radley i Jacobs 2002; Santarelli i wsp. 2003). Myszy, pozbawione genu receptora serotonergicznego 5-HT_{1A}, nie wykazywały zwiększone-

Tabela 1. Przykłady terapii LPD depresji o stymulującym działaniu na neurogenezę dorosłych u zwierząt

Grupa leków	Preparat	Źródło
selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	citalopram	(Jaako-Movits i wsp. 2006)
	escitalopram	(Jayatissa i wsp. 2006)
	fluoksetyna	(Encinas i wsp. 2006; Malberg i wsp. 2000; Manev i wsp. 2001; Santarelli i wsp. 2003)
	fluwoksamina	(Yoshimizu i Chaki 2004)
	paroksetyna	(Vermetten i wsp. 2003)
selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NARI)	reboksetyna	(Malberg i wsp. 2000)
selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)	wenlafaksyna	(Khawaja i wsp. 2004)
leki zwiększające wychwyt zwrotny serotoniny	tianeptyna	(Czéh i wsp. 2001)
inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)	moklobemid	(Li i wsp. 2004)
	tranylcypromina	(Malberg i wsp. 2000)
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)	amitriptylina	(Caldarone i wsp. 2004)
	desipramina	(Chen i wsp. 2006)
	imipramina	(Sairanen i wsp. 2005; Santarelli i wsp. 2003)
inhibitory fosfodiesterazy	rolipram	(Nakagawa i wsp. 2002; Sasaki i wsp. 2007)
antagoniści receptorów noradrenergicznych i serotonergicznymi (NaSSA)	mirtazapina	(Millan 2005)
agoniści receptorów melatoniny i selektywni antagoniści receptora 5-HT _{2C}	agomelatyna	(Banasr i wsp. 2004)

Tabela 2. Przykłady terapii depresji innymi substancjami o stymulującym działaniu na neurogenezę dorosłych u zwierząt

Grupa leków	Preparat	Źródło
kannabinoidy	HU210*	(Jiang i wsp. 2005)
antagoniści receptora MCHR1	SNAP 94847*	(David i wsp. 2005)
leki normotymiczne	lit	(Chen i wsp. 2005)
	kwas walproinowy	(Hao i wsp. 2005)

* zastosowane jedynie w doświadczeniach na zwierzętach

go poziomu neurogenety po podaniu fluoksetyny, podczas gdy u zwierząt o genotypie dzikim obserwowano 2-krotny wzrost nowo powstałych neuronów (Santarelli i wsp. 2003).

Wykazano, że fluoksetyna powoduje nasilenie symetrycznych podziałów progenitorowych komórek neuronalnych (Encinas i wsp. 2006), które dają początek nowym neuronom formacji hipokampa. Przypuszcza się, że do działania LPD niezbędne są również neurotrofiny, takie jak czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), który odpowiedzialny jest za zwiększenie aktywności proliferacyjnej oraz przeżywalności neuronów, a którego ekspresja hamowana jest np. przez stres. Chroniczne podawanie kilku LPD spowodowało zwiększenie syntezy mRNA dla

BDNF i jego receptora (trkB) w formacji hipokampa (Nibuya i wsp. 1995). Wyższe stężenie białka BDNF obserwuje się u pacjentów chorych na depresję leczonych LPD, w porównaniu z osobami nieleczonymi (Czéh i wsp. 2001). Obniżony poziom ekspresji BDNF w formacji hipokampa i korze przedczołowej uważa się za istotny czynnik powodujący atrofię i śmierć komórek neuronalnych w przebiegu depresji.

Blokowanie neurogenety

Santarelli i wsp. wykazali, że redukcja liczby nowo powstałych neuronów przez napromienianie formacji hipokampa myszy o genotypie dzikim, spowodowała zahamowanie odpowiedzi behawioralnej na działanie fluoksetyny i imi-

Tabela 3. Przykłady innych terapii depresji o stymulującym działaniu na neurogenezę dorosłych u zwierząt

Rodzaj	Źródło
elektrowstrząsy	(Hellsten i wsp. 2002; Madsen i wsp. 2000; Malberg i wsp. 2000; Parent i wsp. 1997; Perera i wsp. 2007; Scott i wsp. 2000)
deprywacja snu	(Grassi Zucconi i wsp. 2006)
ćwiczenia fizyczne	(van Praag i wsp. 1999)
wzbogacone środowisko*	(Hattori i wsp. 2007; Kempermann i wsp. 1997)

* zastosowane jedynie w doświadczeniach na zwierzętach

praminy, podawanych chronicznie (Santarelli i wsp. 2003). Zwierzęta, u których zablokowano neurogenezę, po podaniu LPD wykazywały dłuższą latencję w teście jedzenia hamowanego nowością (ang. *novelty-suppressed feeding* – NSF), w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. W innym eksperymencie, zwierzęta napromieniowane oraz kontrolne poddane były procedurze wywołującej u nich zachowania depresyjne, które oceniano, obserwując czystość i stan sierści, a także mierząc czas, jaki mijał między umieszczeniem słodkiej kropli na pyszczku a rozpoczęciem mycia się. Po podaniu fluoksetyny u zwierząt kontrolnych obserwowano ustąpienie zachowań depresyjnych, co przejawiało się większą dbałością o sierść i większą gotowością do mycia się. Efektu takiego nie obserwowano natomiast u zwierząt z zablokowaną neurogenezą (Santarelli i wsp. 2003). Wyniki te zostały ostatnio potwierdzone na szczurach, u których efekty działania fluoksetyny mierzone w teście wymuszonego pływania (ang. *forced swimming test* – FST) wymagały obecności nowych neuronów (Airan i wsp. 2007). Jiang i wsp. z kolei pokazali, że zablokowanie neurogenezy poprzez napromieniowanie hamuje również przeciwdepresyjne działanie syntetycznego kannabinoidu HU210. W doświadczeniu tym zwierzętom podano HU210, a następnie poddano je testom behawioralnym. Szczury z zablokowaną neurogenezą wykazywały dłuższą latencję w teście NSF, a także dłuższy czas bezruchu w teście FST, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi (Jiang i wsp. 2005). Wyniki te dostarczają dowodów na kluczową rolę procesu neurogenezy w leczeniu depresji.

Neurogeneza a patogeneza depresji – wątpliwości

Mimo wielu argumentów świadczących o roli neurogenezy w procesie patogenezy oraz leczenia depresji, wiele obserwacji świadczy na niekorzyść hipotezy neurogenezy. Nie wiadomo, na ile istot-

na jest neurogeneza dorosłych u ludzi, zwłaszcza że ogromną większość badań dotyczących neurogenezy dorosłych przeprowadzono na dorosłych – ale młodych – myszach i szczurach. Liczba nowych neuronów u młodych gryzoni sięga kilku tysięcy dziennie (Cameron i McKay 2001) i zmniejsza się z wiekiem, u ludzi liczba nowo powstałych w dorosłym życiu neuronów, tak jak u innych naczelnych, jest relatywnie niska (Erikson i wsp. 1998; Gould i wsp. 1999). W jedynym – jak dotąd badaniu – dotyczącym depresji, przeprowadzonym na materiale ludzkim *post mortem* nie stwierdzono niższego poziomu neurogenezy u chorych z depresją. Jednakże wyniki te uzyskano na podstawie badania materiału pochodzącego od pacjentów, których w większości leczono LPD (Reif i wsp. 2006).

Nieznana jest odpowiedź na podstawowe pytanie, czy zaburzenia neurogenezy stanowią przyczynę, skutek, czy może tylko pośrednio wiążą się z powstawaniem depresji (Gage 2000). Ponadto trudno określić, na ile obniżenie poziomu neurogenezy wpływa na zmiany morfologiczne obserwowane w mózgu, i czy ważniejszej roli nie odgrywają tu procesy, takie jak apoptoza neuronów, zanikanie istniejących połączeń międzykomórkowych i neuropilu, zwłaszcza drzewek dendrytycznych, czy też utrata komórek glijowych (Czeh i Lucassen 2007; McEwen 2005). Nie wydaje się, aby pierwszą przyczyną kaskady obserwowanych zmian była eliminacja nowo powstających neuronów. U myszy nie obserwowano redukcji rozmiarów formacji hipokampa na skutek zablokowania neurogenezy dorosłych. Nie pokazano również u nich zachowań depresyjnych, także po zastosowaniu procedur wywołujących stres (np. Airan i wsp. 2007; Santarelli i wsp. 2003). Zahamowanie procesu neurogenezy nie występowało także w innym modelu depresji – u dorosłych szczurów, które jako oseski odłączano od matki (Greisen i wsp. 2005).

Nie wiadomo, czy obniżony poziom neurogenezy przyczynia się do częstszej zapadalności osób

starszych na depresję. Po pierwsze, nie wiadomo na pewno, czy u ludzi starszych, podobnie jak u zwierząt, następuje znaczące obniżenie natężenia procesu neurogenezy spowodowane wiekiem. Jeśli nawet, to hipoteza, iż jest to powód większej zapadalności osób starszych na depresję, nie zgadza się z obserwacjami, że ludzie starsi doświadczają mniej negatywnych emocji, mniej uwagi poświęcają negatywnym bodźcom, a ich ciało migdałowate, w porównaniu z osobami młodszymi, silniej reaguje na bodźce pozytywne (Mather i wsp. 2004). Jest też wysoce prawdopodobne, że większa zapadalność na depresję wśród osób starszych spowodowana jest raczej przez inne ciężkie choroby, które mogą depresję wywoływać, i których częstość występowania także wzrasta z wiekiem.

Neurogeneza a terapia depresji – wrażliwości

Mimo że większość terapii przeciwdepresyjnych pobudza powstawanie nowych neuronów (tab. 1.–3.), śródczaszkowa stymulacja magnetyczna, stosowana w leczeniu depresji, nie wpłynęła na intensywność procesu neurogenezy, mimo jednoczesnego obniżenia poziomu hormonów stresu (Czeh i wsp. 2002). Wrażliwości budzą też wyniki uzyskane u zwierząt po zablokowaniu neurogenezy przez napromieniowanie (Airan i wsp. 2007; Jiang i wsp. 2005; Santarelli i wsp. 2003). Sceptycy sugerują, że metoda ta jest na tyle drastyczna, że trudno przewidzieć jej oddziaływanie ogólnoustrojowe i potencjalny wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników (Duman 2004).

Ostatnio zaczęły pojawiać się prace, kwestionujące rolę neurogenezy w działaniu LPD. Holick i wsp. wykazali, że myszy szczepu BALB/cJ, mimo napromieniowania, wykazują odpowiedź behawioralną na działanie fluoksetyny, przejawiającą się skróconym czasem bezruchu w teście FST i krótszą latencją w teście hipofagii, powodowanej nowością (ang. *novelty-induced hypophagia*). Autorzy sugerują, iż reakcja na lek nie zależy od procesu neurogenezy, zwłaszcza że sama fluoksetyna nie powodowała wzrostu liczby nowych neuronów u myszy badanego szczepu (Holick i wsp. 2007). Z kolei David i wsp. stwierdzili, że napromieniowane myszy, poddane testowi NSF, uzyskiwały wyniki zbliżone do zwierząt kontrolnych po zastosowaniu SNAP 94847 – antagonisty receptora MCHR1 o działaniu przeciwdepresyjnym. Jednocześnie związek ten stymulował podziały komórkowe w zakręcie zębatym formacji hipokampa (David i wsp. 2007).

Podsumowanie

Kwestia roli neurogenezy dorosłych w patogenezie depresji oraz mechanizmie działania LPD pozostaje nierozstrzygnięta. Wydaje się, że w patogenezie tej choroby spadek liczby nowo powstających neuronów nie odgrywa kluczowej roli. Niemniej heterogenność schorzeń depresyjnych sugeruje istnienie zróżnicowanego podłoża neuralnego, którego podstawą, w pewnym stopniu, mogłoby być złożone genetyczne podłoże zaburzeń neurogenezy dorosłych (por. Filipkowski i wsp. 2005; Kowalczyk i wsp. 2004).

Wydaje się także, że w leczeniu niektórych postaci depresji kluczową rolę mogą odgrywać nowo powstające neurony. Nie wiadomo nadal, w jaki sposób nowe neurony miałyby przyczynić się do sukcesu terapeutycznego – czy poprzez odbudowę masy formacji hipokampa i liczby jego neuronów, czy też dzięki wykorzystaniu specyficznych właściwości dojrzewających nowych komórek nerwowych. Wykazano, że nowe neurony cechuje niższy próg indukcji długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (ang. *long-term potentiation* – LTP) i mniejsza wrażliwość na hamowanie GABA-ergiczne (Bischofberger 2007; Ge i wsp. 2007; Schmidt-Hieber i wsp. 2004; Snyder i wsp. 2001; Wang i wsp. 2000). Wydaje się, że cechy te sprzyjać mogą ewentualnym, pożądanym zmianom neuroplastycznym.

Pozornie sprzeczne wyniki mogą też świadczyć o istnieniu odrębnych szlaków działania LPD – zależnych i niezależnych od neurogenezy dorosłych (Sahay i Hen 2007). Należy również zaznaczyć, że hipotezy monoaminergiczne i hipoteza neurogenezy wzajemnie się nie wykluczają. Mechanizmy synaptyczne i neurogeneza dorosłych mogą się uzupełniać i żaden z wymienionych czynników może nie mieć decydującego wpływu na proces powstawania oraz leczenia depresji.

Podziękowanie

Praca została sfinansowana w ramach sieci naukowej MNiSW.

Piśmiennictwo

1. Airan RD, Meltzer LA, Roy M, et al. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 2007; 317: 819-823.
2. Alonso R, Griebel G, Pavone G, et al. Blockade of CRF (1) or V (1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 278-286, 224.
3. Altman J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat Rec* 1963; 145: 573-591.
4. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000; 62: 633-638.

5. Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 450-460.
6. Bischofberger J. Young and excitable: new neurons in memory networks. *Nat Neurosci* 2007; 10: 273-275.
7. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-118.
8. Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999; 89: 999-1002.
9. Caldarone BJ, Harrist A, Cleary MA, et al. High-affinity nicotinic acetylcholine receptors are required for antidepressant effects of amitriptyline on behavior and hippocampal cell proliferation. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 657-664.
10. Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001; 435: 406-417.
11. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598-607.
12. Chen G, Rajkowska G, Du F, et al. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 2000; 75: 1729-1734.
13. Chen H, Pandey GN, Dwivedi Y. Hippocampal cell proliferation regulation by repeated stress and antidepressants. *Neuroreport* 2006; 17: 863-867.
14. Coe CL, Kramer M, Czéh B, et al. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1025-1034.
15. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 104-111.
16. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 963-971.
17. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 250-260.
18. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12796-12801.
19. Czéh B, Welt T, Fischer AK, et al. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1057-1065.
20. David DJ, Klemenhagen KC, Holick KA, et al. Efficacy of the MCHR1 antagonist N-[3-(1-[[4-(3,4-difluorophenoxy) phenyl] methyl](4-piperidyl))-4-methylphenyl]-2-methylpropanamide (SNAP 94847) in mouse models of anxiety and depression following acute and chronic administration is independent of hippocampal neurogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 237-248.
21. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 115-120.
22. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 2004; 56: 140-145.
23. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-844.
24. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, et al. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7579-7584.
25. Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8233-8238.
26. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-1317.
27. Filipkowski RK, Kiryk A, Kowalczyk A, Kaczmarek L. Genetic models to study adult neurogenesis. *Acta Biochim Pol* 2005; 52: 359-372.
28. Fuchs E, Flügge G, Ohl F, et al. Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiol Behav* 2001; 73: 285-291.
29. Gage FH. Structural plasticity: cause, result, or correlate of depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 713-714.
30. Ge S, Yang CH, Hsu KS, et al. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron* 2007; 54: 559-566.
31. George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, et al. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 250-254.
32. Giedke H. The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J Affect Disord* 2004; 78: 85-86.
33. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 5263-5267.
34. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, et al. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3168-3171.
35. Gould NF, Holmes MK, Fantie BD, et al. Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 516-519.
36. Grassi Zucconi G, Cipriani S, Balgouranidou I, Scattoni R. "One night" sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Res Bull* 2006; 69: 375-381.
37. Greenberg RM, Kellner CH. Electroconvulsive therapy: a selected review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 268-281.
38. Greisen MH, Altar CA, Bolwig TG, et al. Increased adult hippocampal brain-derived neurotrophic factor and normal levels of neurogenesis in maternal separation rats. *J Neurosci Res* 2005; 79: 772-778.
39. Hao Y, Creson T, Zhang L, et al. Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. *J Neurosci* 2004; 24: 6590-6599.
40. Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, et al. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi. *Behav Brain Res* 2007; 180: 69-76.
41. He J, Nixon K, Shetty AK, Crews FT. Chronic alcohol exposure reduces hippocampal neurogenesis and dendritic growth of newborn neurons. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 2711-2720.
42. Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, et al. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 283-290.
43. Holick KA, Lee DC, Hen R, Dulawa SC. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/c mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology* 2007.
44. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477-501.
45. Jaako-Movits K, Zharkovsky T, Pedersen M, Zharkovsky A. Decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy is reversed by repeated citalopram administration. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 1559-1570.

46. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262-269.
47. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118-134.
48. Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingström A, et al. Hippocampal cytochrome c correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2395-2404.
49. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3104-3116.
50. Kampf-Sherf O, Zlotogorski Z, Gilboa A, et al. Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. *J Affect Disord* 2004; 82: 453-459.
51. Kee N, Teixeira CM, Wang AH, Frankland PW. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2007; 10: 355-362.
52. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis – implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* 2002; 4: 17-33.
53. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-495.
54. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 837-841.
55. Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE. Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: Implications for depressive disorders and future therapies. *J Neurosci Res* 2004; 75: 451-460.
56. Kowalczyk A, Filipkowski RK, Rylski M, et al. The critical role of cyclin D2 in adult neurogenesis. *J Cell Biol* 2004; 167: 209-213.
57. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16: 2027-2033.
58. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11032-11037.
59. Leuner B, Gould E, Shors TJ. Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus* 2006; 16: 216-224.
60. Li YF, Zhang YZ, Liu YQ, et al. Moclobemide up-regulates proliferation of hippocampal progenitor cells in chronically stressed mice. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 1408-1412.
61. Liberzon I, Krstov M, Young EA. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 443-453.
62. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1387-1392.
63. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1043-1049.
64. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1562-1571.
65. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
66. Manev R, Uz T, Manev H. Fluoxetine increases the content of neurotrophic protein S100beta in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 2001; 420: R1-2.
67. Mather M, Canli T, English T, et al. Amygdala responses to emotionally valenced stimuli in older and younger adults. *Psychol Sci* 2004; 15: 259-263.
68. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 265-277.
69. McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism* 2005; 54: 20-23.
70. Millan MJ. Serotonin 5-HT2C receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005; 60: 441-460.
71. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 2006; 16: 233-238.
72. Nakagawa S, Kim JE, Lee R, et al. Localization of phosphorylated cAMP response element-binding protein in immature neurons of adult hippocampus. *J Neurosci* 2002; 22: 9868-9876.
73. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15: 7539-7547.
74. Older Americans Update 2006: Key Indicators of Well-Being. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Government Printing Office. Washington, DC, USA, may 2006.
75. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 3727-3738.
76. Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci* 2007; 27: 4894-4901.
77. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 879-886.
78. Posener JA, Wang L, Price JL, et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 83-89.
79. Radley JJ, Jacobs BL. 5-HT1A receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res* 2002; 955: 264-267.
80. Ramirez-Amaya V, Marrone DF, Gage FH, et al. Integration of new neurons into functional neural networks. *J Neurosci* 2006; 26: 12237-12241.
81. Ebert PJ, Campbell DB, Levitt P. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 514-522.
82. Rosenbrock H, Koros E, Bloching A, et al. Effect of chronic intermittent restraint stress on hippocampal expression of marker proteins for synaptic plasticity and progenitor cell proliferation in rats. *Brain Res* 2005; 1040: 55-63.
83. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1110-1115.
84. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25: 1089-1094.
85. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
86. Sasaki T, Kitagawa K, Omura-Matsuoka E, et al. The phosphodiesterase inhibitor rolipram promotes survival of newborn hippocampal neurons after ischemia. *Stroke* 2007; 38: 1597-1605.

87. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004; 429: 184-187.
88. Scott BW, Wojtowicz JM, Burnham WM. Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol* 2000; 165: 231-236.
89. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21.
90. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 791-800.
91. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3908-3913.
92. Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2423-2431.
93. Squire LR. The neuropsychology of human memory. *Annu Rev Neurosci* 1982; 5: 241-273.
94. Thomas RM, Hotsenpiller G, Peterson DA. Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *J Neurosci* 2007; 27: 2734-2743.
95. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266-270.
96. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415: 1030-1034.
97. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, et al. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 693-702.
98. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957-1966.
99. Wang S, Scott BW, Wojtowicz JM. Heterogenous properties of dentate granule neurons in the adult rat. *J Neurobiol* 2000; 42: 248-257.
100. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 2006; 16: 239-249.
101. Yoshimizu T, Chaki S. Increased cell proliferation in the adult mouse hippocampus following chronic administration of group II metabotropic glutamate receptor antagonist, MGS0039. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 493-496.