

Układ serotonergiczny i oś limbiczno-podwzgórzowo- -przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji

Serotonergic system and limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis (LHPA axis) in depression

Wiesław Jerzy Cubała, Jerzy Landowski

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Katedry Chorób Psychiczych
AM w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Landowski

Summary

Depression is associated with the dysfunction in the serotonergic (5-HT, 5-hydroxytryptamine) transmission and dysregulation of the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis (LHPA axis). In depression, the 5-HT system exhibits impaired presynaptic activity of 5-HT neurones, an increased activity of central postsynaptic 5-HT_{2A} receptors, decreased activity of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors and altered synaptic 5-HT uptake. The coexistent dysregulation of the LHPA axis is predominantly linked to GR (glucocorticoid receptor) dysfunction within the limbic system along with hypercortisolemia, MR (mineralocorticoid receptor) and GR receptors imbalance which results in impaired negative feedback mechanisms in the LHPA axis loops.

Several clinical and animal studies revealed the involvement of 5-HT_{1A} system in LHPA axis regulatory mechanisms. That association seems to be dependent on the corticoid levels. The impaired GR receptor function and MR/GR receptors imbalance alter the negative feedback regulation within the LHPA axis which is followed by its dysregulation and hypercortisolemia that is further associated with the decreased activity of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors resulting in a serotonergic dysfunction.

The aim of this paper is to discuss and review the current data on the existence of the hypothetical relationship between the activity of the serotonergic system, predominantly 5-HT_{1A} receptors, and LHPA axis in depression.

Słowa kluczowe: depresja, układ serotonergiczny, oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, receptor 5-HT_{1A}, receptor MR, receptor GR, glikokortykoidy

Key words: depression, serotonergic system, limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 5-HT_{1A} receptor, MR receptor, GR receptor, glucocorticoids

Wstęp

Układy nerwowy i endokryny stanowią nierozdzielalną, uzupełniającą się całość strukturalno-czynnościową, pełniąc funkcje regulacyjne w organizmie. W depresji

obserwowana jest dysfunkcja przekaźnictwa serotonergicznego oraz wzmożona aktywność i dysregulacja osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (LPPN). Zjawiska te zdają się odgrywać istotną rolę w jej patogenezie.

Badania zwierząt oraz ludzi zdrowych i cierpiących na depresję wskazują na istnienie wzajemnych powiązań między transmisją serotonergiczną poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT_{1A} (5-HT ang. 5-hydroxytryptamine) a mechanizmem sprzężenia zwrotnego osi LPPN. Celem pracy jest przegląd doniesień oraz omówienie wzajemnych relacji dotyczących hipotetycznego istnienia związku zachodzącego pomiędzy układem serotonergicznym a osią LPPN w depresji.

Można przypuszczać, że u chorych z depresją podwyższone stężenie glikokortykoidów i osłabiona transmisja serotonergiczna poprzez receptor 5-HT_{1A} korelują ze sobą. Zależność ta wydaje się łączyć odrębne dotychczas hipotezy powstawania depresji: serotoninową i glikokortykoidową.

Dysfunkcja układu serotonergicznego w depresji – rola receptora 5-HT_{1A}

Rolę układu serotonergicznego w patogenezie depresji podkreśla hipoteza serotoninowa, sformułowana w pierwotnej postaci prawie 40 lat temu. Zakłada ona, że objawy depresji wynikają z obniżonego stężenia serotoniny w transmisji synaptycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednocześnie wiadomo, że mechanizm działania szeregu leków przeciwdepresyjnych polega na zwiększaniu aktywności układu serotonergicznego przez zmniejszenie doneuronalnego wychwytu serotoniny lub hamowanie aktywności monoaminooksydazy (MAO, ang. monoamine oxidase), enzymu rozkładającego serotoninę [1, 2, 3, 4, 5, 6].

W depresji, w zakresie układu 5-HT obserwuje się obniżenie aktywności presynaptycznej neuronów 5-HT, zwiększoną wrażliwość ośrodkowych receptorów postsynaptycznych 5-HT_{2A}, spadek wrażliwości receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} oraz zmiany w wychwycie 5-HT w obrębie synapsy. W myśl zmodyfikowanej hipotezy serotoninowej, w depresji dochodzi do dysregulacji receptorów serotoninowych, polegającej na „up-regulacji” receptorów 5-HT₂ i słabszej transmisji serotonergicznnej poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT_{1A}, co wynikać ma z osłabienia aktywności części presynaptycznej układu 5-HT_{1A} i obniżonej wrażliwości/liczby samych receptorów 5-HT_{1A}. Sugeruje się jednocześnie, że receptory 5-HT₂ powodują zaburzenia transdukcji sygnałów wewnątrzkomórkowych, w związku z czym nawet zwiększenie liczby receptorów 5-HT_{1A} nie umożliwi fizjologicznej odpowiedzi [7].

Pośród receptorów rodziny 5-HT, receptor 5-HT_{1A} wydaje się najistotniejszy w zrozumieniu biologicznych podstaw depresji. Wrażliwość 5-HT_{1A} zmienia się w trakcie farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi [8], a w badaniach pacjentów z depresją przeprowadzonych z użyciem agonistów 5-HT_{1A}, wykazano spadek wrażliwości receptora 5-HT_{1A} [9], co w pewnej mierze może zależeć od stężenia glikokortykoidów. Wiadomo również, że aktywacja serotonergiczna w trakcie farmakoterapii depresji modyfikuje ujemne sprzężenie zwrotne glikokortykoidów na funkcję osi LPPN.

W badaniach dotyczących funkcji receptora 5-HT_{1A}, prowadzonych na myszach pozbawionych w wyniku manipulacji genetycznej tego receptora, obserwowano

zachowania odpowiadające w warunkach modelowych lękowi i depresji [10, 11]. U zdrowych zwierząt, po ekspozycji na stres lub podaniu glikokortykoidów, dochodzi do „down-regulacji” układu serotonergicznego, obniżenia stężenia serotoniny w mózgu i zmniejszenia liczby receptorów serotonergiczných 5-HT_{1A} [12, 13].

Serotonina, przez układ 5-HT_{1A}, ma również wpływ regulujący czynność osi LPPN, modulując wydzielanie kortykoliberyny (CRH, ang. corticotropin releasing hormone) i hormonu adrenokortykotropowego (ACH, ang. adrenocorticotropic hormone) z przysadki mózgowej [14, 15]. Neurony układu serotonergicznego znajdujące się w obrębie jąder szwu wysyłają projekcje tworzące połączenia synaptyczne z neuronami zawierającymi CRH w obrębie jądra przykomorowego podwzgórza (PVN, ang. periventricular nucleus) i mogą tym samym regulować uwalnianie CRH, ACTH oraz glikokortykoidów [14, 16, 17].

Oddziaływanie układu serotonergicznego na oś LPPN ma więc charakter dwukierunkowy, a związek osi LPPN i układu 5-HT_{1A} wydaje się mieć kluczowe znaczenie w zrozumieniu patomechanizmu depresji.

Regulacja osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej

Przez lata uważano, że glikokortykoidy oddziałują głównie na poziomie obwodowego układu nerwowego, wiążąc się z wewnątrzkomórkowym receptorem GR, obecnym w większości narządów obwodowych. Hipoteza ta uległa zmianie z odkryciem w 1968 roku przez McEwena receptorów glikokortykoidowych w obrębie hipokampu [18].

Badania psychoneuroendokrynologiczne obejmujące glikokortykoidy dotyczą oznaczeń kortyzolu, obecnego u ludzi, oraz kortykosteronu, badanego w modelach zwierzęcych. Receptory GR i MR w obrębie mózgowia wykazują się różnym rozmieszczeniem i powinowactwem wobec glikokortykoidów. Receptor MR występuje głównie w obrębie układu limbicznego (hipokamp, ciało migdałowe, przegroda), podczas gdy receptor GR występuje w całym mózgu i jego ekspresja jest szczególnie wysoka w rejonach zaangażowanych w mechanizm stresu, jak podwzgórze, hipokamp, ciało migdałowe, szereg jąder pnia mózgu oraz przysadka mózgowa [19, 20]. Receptory MR i GR występują wspólnie w najwyższym stężeniu w hipokampie [21].

Glikokortykoidy docierające z krwią do mózgu przechodzą dzięki właściwościom lipofilnym przez barierę krew–mózg, następnie przez błony komórkowe, trafiając do cytoplazmy, gdzie wiążą się z cytoplazmatycznymi receptorami GR i MR. Kompleks steroid–receptor ulega translokacji z cytozolu do jądra komórkowego, gdzie jako dimer wiąże się ze specyficznymi dla siebie sekwencjami kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA, ang. deoxyribonucleic acid) i działa jako czynnik transkrypcyjny dla białek receptorowych i enzymatycznych. W rezultacie powoduje to wzrost lub spadek transkrypcji genów i zmiany w syntezie białek. Receptory MR i GR mogą tworzyć zarówno homodimery, jak i bardziej aktywne od nich heterodimery, wiążąc się z GRE (ang. glucocorticoid response element) będącym czynnikiem transkrypcyjnym, wpływającym na modulację ekspresji regulowanych przez nie genów [22].

Kortykoidy regulują oś LPPN w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego za pośrednictwem receptorów GR zlokalizowanych w PVN w podwzgórzcu i przednim

placie przysadki mózgowej oraz wzajemnych relacji między receptorami MR i GR w hipokampie [23, 24]. Toniczne działanie hamujące na oś LPPN glikokortykoidów w niskich stężeniach, obserwowanych w rytmie okołodobowym, wywierane jest przez receptor MR na poziomie hipokampu [23, 25], z dodatkowym zaangażowaniem receptora GR w warunkach zwiększonego stężenia glikokortykoidów, powodując supresję transkrypcji genów dla CRH i ACTH [26, 27, 28]. Receptor MR tonicznie hamuje produkcję i wydzielanie CRH w podwzgórzu, podczas gdy receptor GR mediuje odpowiedź na glikokortykoidy w wysokich stężeniach, biorąc udział w zakończeniu reakcji po ekspozycji na stres [25, 29, 30, 31]. W warunkach fizjologicznych, w odpowiedzi na wysokie stężenie glikokortykoidów aktywowane są synergistycznie receptory MR i GR, co prowadzi do supresji osi LPPN [23, 24]. Przy niskim, podstawowym stężeniu glikokortykoidów jest zajętych około 80% receptorów MR, podczas gdy receptor GR jest w sposób znaczący zajęty dopiero przy stężeniu glikokortykoidów występującym w stresie lub w czasie szczytowych stężeń okołodobowych. Powinowactwo receptora MR do glikokortykoidów jest około 10 razy wyższe od receptora GR [30]. Receptor MR determinuje wrażliwość osi LPPN w odpowiedzi na bodziec, biorąc pośrednio udział w jego ocenie i przygotowując organizm na odpowiedź mającą na celu ograniczenie zmian i utrzymanie homeostazy ustroju. Aktywacja receptora GR występuje po uprzedniej aktywacji receptora MR i jest niezbędna do zakończenia odpowiedzi osi LPPN, i powrotu do stanu równowagi po zadziałaniu stresora, ułatwienia adaptacji i przygotowania na następne stresory [27, 32]. Wadliwa funkcja receptora GR prowadzi do dysregulacji osi LPPN, obserwowanej w depresji. W hiperkortyzolemii hipokampalne receptory GR hamują działanie receptorów MR, prowadząc do destabilizacji i niemożności hamowania zwrotnego osi LPPN. W kontekście roli receptorów MR i GR w dysregulacji osi LPPN i utrzymaniu homeostazy ważne jest więc nie upośledzenie funkcji receptora GR, lecz podlegająca wpływowi glikokortykoidów równowaga w aktywności tych receptorów, szczególnie w obrębie hipokampu [27, 29].

Dysregulacja osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w depresji

W 1956 roku Board i wsp. [33] odkryli podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu pacjentów z depresją. W 1964 roku Gibbons [34] opisał podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu pacjentów z depresją, które ulegało normalizacji po uzyskaniu remisji, co stało się początkiem poszukiwań zależności zachodzących między układem nerwowym a endokrynnym.

Nadmierna aktywacja osi LPPN w depresji jest jednym z najlepiej zbadanych mechanizmów w psychiatrii biologicznej [35, 36]. Zaburzenia w obrębie osi LPPN obserwowane u 50–75% pacjentów ze zdiagnozowaną dużą depresją obejmują podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu, moczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany dobowego profilu wydzielania glikokortykoidów z częstszymi i dłuższymi okresami sekrecji, zwiększone wydzielanie glikokortykoidów w odpowiedzi na ACTH, wzrost objętości przysadki mózgowej oraz nadnerczy. Dodatkowo zaobserwowano w tej grupie chorych wzrost stężenia CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym,

wzrost stężenia mRNA CRH w PVN, hipersekreję CRH w podwzgórzcu oraz spadek odpowiedzi ACTH po podaniu CRH [5, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45]. Stwierdzono również zmniejszone wydzielanie glikokortykoidów oraz ACTH po podaniu deksametazonu, w teście deksametazonowym (DST – dexamethasone suppression test), a w jego modyfikacji, łączonym teście deksametazonowym – po podaniu CRH pacjentom obciążonym wstępnie deksametazonem (combined dexamethasone/CRH test; Dex/CRH test) [39, 40, 41, 46]. To ostatnie zjawisko wynika ze zmniejszonej wrażliwości receptorów na kortykoidy w przysadce mózgowej [27, 35, 47].

Obserwowana dysregulacja osi LPPN doprowadziła do sformułowania hipotezy łączącej depresję z dysfunkcją receptora kortykoidowego, w której upośledzona funkcja receptora stanowi pierwotny mechanizm patogenetyczny depresji. Defekt regulacji osi LPPN ma dotyczyć wadliwej funkcji receptorów GR, które przekazują sygnał hamujący funkcjonowanie osi, prowadząc do niemożności wygaszenia reakcji stresowej w warunkach hiperkortyzolemii, i w konsekwencji do rozwinięcia się stresu przewlekłego, który ujawnia istniejące defekty w obrębie układów monoaminergicznych, powodując wystąpienie depresji [35, 48]. Nadmierna aktywność CRH i współistniejąca dysfunkcja receptorów kortykoidowych może leżeć u podłoża dysregulacji osi LPPN w depresji [49]. Wzrost wydzielania glikokortykoidów spowodowany upośledzonym mechanizmem ujemnego sprzężenia zwrotnego wydzielania glikokortykoidów powoduje wzrost syntezy CRH w obrębie ciała migdałowatego, w którym stymulowana jest ona przez glikokortykoidy [50]. W efekcie powoduje to wzrost stymulacji przez ciało migdałowate PVN, które wpływa pobudzająco na oś LPPN [47]. W takim mechanizmie może wytworzyć się dodatnie sprzężenie zwrotne między ciałem migdałowatym a PVN, dające w rezultacie nadmierną aktywność osi LPPN [49].

Znajduje to potwierdzenie w obserwowanym w depresji wysokim stężeniu CRH i argininowazopresyny (AVP, ang. arginine vasopressin), spowodowanym wadliwą regulacją ekspresji CRH oraz AVP, za którą odpowiedzialny jest receptor GR. Wadliwa funkcja receptora GR jest również widoczna w wynikach testu Dex/CRH zdrowych członków rodzin obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń afektywnych [51, 52]. Hipoteza ta bywa podważana [53, 54], jednak znajduje potwierdzenie w badaniach neuroendokrynologicznych z użyciem testu DST lub testu Dex/CRH [46, 55, 56, 57], które dostarczają danych o czynności receptora GR i stanie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego osi LPPN na poziomie przysadki mózgowej, gdyż oparte są na pomiarze stężenia endogennego glikokortykoidów i ACTH, ulegających supresji deksametazonem, wiążącym się specyficznie z receptorem GR.

U chorych z depresją stwierdzono również zwiększoną aktywność receptora MR, w porównaniu z ludźmi zdrowymi. Świadczy to o zaburzeniu równowagi MR/GR, która wpływa na aktywność serotoninerdyczną i wskazuje na zaburzoną zdolność do utrzymania allostazy oraz podatność na dysregulację osi LPPN [47, 58]. W badaniu z użyciem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wykazano, że poza wzmożeniem przekazywania monoaminergicznego powodują one wzrost ekspresji receptorów kortykosteroidowych w mózgu, w szczególności MR, co towarzyszy normalizacji osi LPPN. W kontekście badań, w których podanie antymineralokortykoidów

upośledzało działanie leków przeciwdepresyjnych, wskazuje to na rolę receptora MR w etiologii depresji [27].

Glikokortykoidowa hipoteza depresji zakłada, że normalizacja autoregulacji osi LPPN wynika ze zwiększonej wrażliwości receptora GR, uzyskiwanej w wyniku stosowania leków przeciwdepresyjnych, i sugeruje, że może to być ich główny mechanizm działania. W hipotezie tej podaje się jako pierwotny mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych stymulację ekspresji genów dla receptorów kortykoidowych, co wtórnie powoduje normalizację osi LPPN [59]. W modelach komórkowych (HT 22) podanie leków przeciwdepresyjnych różnych grup powoduje wzrost wrażliwości receptora GR już po 24 godzinach [60]. W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych powoduje wzrost stężenia mRNA receptora GR i/lub wzrost wiązania receptora GR w obszarach mózgu istotnych dla regulacji osi LPPN, jak hipokamp i podwzgórze [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70], oraz spadek ekspresji genu dla CRH w PVN [66, 71]. U ludzi, w przebiegu terapii lekami przeciwdepresyjnymi, wpływ wywierany na receptory kortykoidowe jest jednoczasowy z normalizacją funkcji osi LPPN i wynika prawdopodobnie z interakcji pomiędzy kortykoidami a układem serotonergicznym [65, 72]. Wykazano również wzrost gęstości receptorów MR w ośrodkowym układzie nerwowym w wyniku długotrwałej terapii lekami przeciwdepresyjnymi [64, 65, 72, 73].

Leki przeciwdepresyjne powodują wzrost translokacji receptora GR z cytoplazmy do jądra komórkowego, wzrost czynności receptora GR (transkrypcji genów związanych z GR) i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia glikokortykoidów. U szczurów szereg leków przeciwdepresyjnych wywołuje inhibicję błonowych transporterów dla steroidów, odpowiedzialnych za aktywny transport steroidów z komórki. Powoduje to wyżej wspomniany wzrost stężenia glikokortykoidów w neuronach. Można postawić hipotezę, że wyższe stężenie kortykoidów aktywuje sprzężenie zwrotne osi LPPN [74], co wskazuje, że normalizacja osi LPPN w depresji wynikająca z terapii lekami przeciwdepresyjnymi związana jest ze wzrostem efektywności transdukcji sygnału przez kortykoidy. Wykazano również skuteczność strategii terapeutycznych w depresji, skierowanych przeciw hiperkortyzolemii, z zastosowaniem inhibitorów syntezy lub antagonistów receptora GR w celu bezpośredniego działania na oś LPPN. Metapyron, inhibitor syntezy glikokortykoidów i kortykosteronu, wykazał swoje działanie przeciwdepresyjne na dwóch modelach zwierzęcych depresji [75]. Ketokonazol, antagonist receptorów GR i inhibitor syntezy GR, w badaniu z podwójnie ślełą próbą, okazał się skuteczny w grupie pacjentów z depresją przebiegającą z hiperkortyzolemią [76]. Mifespiron (RU486), antagonist receptoru kortykoidowego, również ma potencjalne własności przeciwdepresyjne [77]. Jednakże badania te mają charakter eksperymentalny i wymagają dalszego potwierdzenia.

Dysregulacja osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w depresji a aktywność układu serotonergicznego – receptora 5-HT_{1A}

Istnieją dwie hipotezy łączące rolę układu 5-HT_{1A} i osi LPPN w depresji. Pierwsza postuluje pierwotny spadek aktywności układu 5-HT_{1A} w obrębie hipokampu,

co wtórnie prowadzić ma do zwiększonej aktywności osi LPPN i jej dysregulacji. W świetle drugiej – podwyższone stężenia glikokortykoidów i obniżona aktywność 5-HT w depresji tworzą ciąg przyczynowo-skutkowy, w którym podwyższone stężenie glikokortykoidów w surowicy powoduje spadek aktywności serotonergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym. Glikokortykoidy mają odgrywać tu kluczową rolę w biologicznym mechanizmie powstawania depresji u ludzi o określonej predyspozycji biologicznej, wynikającej z wadliwej funkcji receptora GR, co uniemożliwiać ma prawidłowe zadziałanie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego i prowadzić do dysregulacji osi LPPN, hiperkortyzolemii, a następnie, wtórnie, do spadku aktywności układu 5-HT_{1A} w części postsynaptycznej [9, 78]. Pomimo że hipotezy te mogą się wydawać sprzeczne, stanowią prawdopodobnie opis jednego zjawiska, w którym nie można mówić o ciągu przyczynowo-skutkowym, lecz raczej o zaburzeniu procesów regulacji w układzie serotonergicznym oraz w obrębie osi LPPN.

Szczególnym miejscem wzajemnego oddziaływania układu serotonergicznego i glikokortykoidów wydaje się hipokamp, w którym receptor 5-HT_{1A}, będący receptorem 5-HT obecnym w tym rejonie w najwyższym stężeniu, występuje wraz z receptorami GR i MR [79]. W hipokampie układ serotonergiczny, przez receptor 5-HT_{1A}, wpływa na regulację osi LPPN poprzez receptory GR i MR, powodując nasilone hamowanie wydzielania CRH, wywierane przez receptor GR. Równoległe glikokortykoidy wpływają w sposób specyficzny na neurotransmisję serotonergiczną w obrębie hipokampu. Glikokortykoidy w średnim zakresie stężeń powodują nasilenie się neurotransmisji serotonergicznego przez receptor 5-HT_{1A}, w wysokich lub niskich stężeniach – jej osłabienie. Osłabione hamowanie zwrotne osi LPPN przez glikokortykoidy, wynikające ze zmniejszonej liczby/wrażliwości receptorów GR, z dysfunkcją serotonergiczną w układzie limbicznym, obrazowaną jako osłabiona transmisja 5-HT_{1A}, mają potencjalnie wzajemnie się wzmacniać, prowadząc do rozwinięcia się zespołu depresyjnego, a inne zaburzenia neuroendokrynne wydają się wtórne w stosunku do nich lub wynikają z zaburzeń w innych układach neuroprzekaźnikowych [80].

Toniczna hipersekrekcja glikokortykoidów u pacjentów cierpiących z powodu depresji oraz w modelach zwierzęcych wydaje się odpowiedzialna za spadek liczby/wrażliwości ośrodkowych receptorów 5-HT_{1A}, spadek ekspresji mRNA dla receptora 5-HT_{1A} w neuronach i limfocytach, osłabienie przebiegu 5-HT_{1A} oraz „up-regulację” receptora 5-HT_{2A} [27, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]. W depresji widoczna jest również obniżona odpowiedź układu neuroendokrynego na stymulację agonistą 5-HT w próbach typu „challenge-studies” z użyciem azapironów. Efekt ten prawdopodobnie spowodowany jest hiperkortyzolemią, która powoduje spadek liczby/wrażliwości ośrodkowych receptorów 5-HT_{1A} [9, 92]. Receptory MR i GR przypuszczalnie odgrywają rolę w regulacji ekspresji receptorów 5-HT. MR ma być głównie zaangażowany w spadek liczby/wrażliwości receptora 5-HT_{1A} obserwowany w ekspozycji organizmu na stres przewlekły, w depresji lub podwyższony poziom glikokortykoidów [94, 95], podczas gdy receptor GR ma odpowiadać za wzrost ekspresji receptora 5-HT_{2A} po ekspozycji na stres lub po egzogennym podaniu glikokortykoidów [93, 96, 97, 98]. W badaniu poświęconym funkcji receptora MR w depresji wykazano, że pomimo hiperkortyzolemii wykazuje on zwiększoną aktywność w stosunku do grupy

kontrolnej, co może tłumaczyć „down-regulację” receptora 5-HT_{1A} widoczną w innych badaniach [58]. Obserwacje te korespondują z hipotezą, dotyczącą czynnościowej opozycji postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}, oraz roli ich zaburzonej wzajemnej równowagi w patogenezie depresji, i mechanizmów towarzyszących efektom działania leków przeciwdepresyjnych [99, 100, 101].

Przeżytnictwo serotonergiczne w obrębie zakrętu zębatego hipokampu ulega zaburzeniu w obecności hiperkortyzolemii wywołanej przewlekłym stresem. W badaniach na wyselekcjonowanych liniach myszy, charakteryzujących się niskim stężeniem glikokortykoidów, wykazano zwiększoną ekspresję receptora 5-HT_{1A}. Wykazano również, że w warunkach przewlekłego stresu z hiperkortyzolemią dochodzi do upośledzenia przeżytnictwa serotonergicznego w obrębie hipokampu, co koresponduje z obserwacjami poczynionymi w depresji [27]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że w wyniku adrektomii, w obrębie hipokampu dochodzi do wzrostu ekspresji genów dla receptora 5-HT_{1A} szczególnie w obszarze zakrętu zębatego, i że zjawisku temu można przeciwdziałać, podając niskie dawki glikokortykoidów [83, 102]. W badaniach elektrofizjologicznych zaobserwowano, że hiperpolaryzacja w obrębie neuronów CA1 oraz zakrętu zębatego, wywołana poprzez 5-HT podlega supresji przez aktywację receptora MR [79]. Wysokie stężenie glikokortykoidów powodujące jednoczesne zajęcie receptorów MR i GR znosi efekt wywierany przez receptor MR i ma powodować znaczną hiperpolaryzację podlegającą mediacji przez receptor 5-HT_{1A} [103]. W przypadku, gdy stężenie glikokortykoidów utrzymuje się w wyniku ich egzogennej podania, depresji lub ekspozycji na stres na wysokim poziomie przez dłuższy okres, dochodzi do mechanizmu „down-regulacji” receptora 5-HT_{1A} [104, 105, 106] oraz do spadku jego wrażliwości [96]. Efekt ten spowodowany jest zwiększoną aktywacją receptora MR [105]. Eksperymentalne „spłaszczenie” dziennego rytmu wydzielania glikokortykoidów powoduje zwiększoną aktywację receptora MR, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia się ekspresji i wrażliwości receptorów 5-HT_{1A} w obrębie hipokampu [105]. Badania powyższe sugerują, że ekspresja mRNA dla receptora 5-HT_{1A} oraz jego czynność są tonicznie hamowane przez glikokortykoidy, gdy hormon ten wiąże się głównie z receptorami MR [107, 108]. Wskazuje to na istotną rolę stężenia kortykoidów w powstawaniu depresji i ma swoje implikacje terapeutyczne [27].

Istotną wydaje się rola hiperkortyzolemii oraz układu 5-HT_{1A} w kontekście zjawiska neuroplastyczności. Proces remodelingu neuronów hipokampu, obserwowany w warunkach hiperkortyzolemii, może być modulowany za pomocą leków przeciwdepresyjnych. W warunkach stresu przewlekłego, tianeptyna, powodująca zwiększony wychwyty doneuronalny serotoniny, powoduje zatrzymanie remodelingu dendrytów regionu CA3 hipokampu, a leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny promują neurogenezę w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przeciwdziałając wpływowi szkodliwych skutków stresu przewlekłego, głównie hiperkortyzolemii, na ośrodkowy układ nerwowy [109, 110, 111].

Hiperkortyzolemia z towarzyszącym jej spadkiem liczby/wrażliwości receptora 5-HT_{1A} sugeruje potencjalną efektywność terapii antyglikokortykoidowej, która skutkować może działaniem przeciwdepresyjnym na drodze normalizacji funkcji receptora

5-HT_{1A}. W badaniu oceniającym zależność między wrażliwością receptora 5-HT_{1A} a osią LPPN w grupie 21 pacjentów z dużą depresją wysunięto hipotezę, że możliwa dysfunkcja w zakresie przekazywania 5-HT_{1A} może wynikać z hiperkortyzolemii i mieć charakter zależności odwrotnie proporcjonalnej [112].

Podsumowanie

W dotychczasowych koncepcjach patogenezy depresji dominuje hipoteza monoaminergiczna, oparta na dowodach dotyczących mechanizmu działania większości leków przeciwdepresyjnych. Na równorzędną uwagę zasługuje glikokortykoidowa hipoteza depresji, znajdująca wsparcie w modelach eksperymentalnych oraz w nielicznych badaniach klinicznych z użyciem preparatów antyglikokortykoidowych. Obie hipotezy można interpretować jako składowe wspólnego mechanizmu patogenetycznego depresji, w którym zaburzonej czynności osi LPPN i hiperkortyzolemii towarzyszą zaburzenia w obrębie układu serotonergicznego. Oba układy następnie ustalają nowy, patologiczny punkt wzajemnej równowagi.

Badanie mechanizmów regulacyjnych pomiędzy osią LPPN a układem serotonergicznym, głównie receptorem 5-HT_{1A}, w obrębie układu limbicznego pozwala na funkcjonalne powiązanie niedoboru serotoniny w depresji i hiperkortyzolemii. Wydaje się, że opisana zależność istniejąca między dysregulacją osi LPPN, związaną z upośledzoną funkcją receptorów GR i MR a hiperkortyzolemią oraz zaburzeniami w przekazywaniu serotonergicznym stanowi ciekawe połączenie integrujące hipotezy depresji serotonergiczną oraz glikokortykoidową.

Серотонинэргическая система и лимбично-гипофизарно-надпочечниковая ось (ЛГН) при депрессии

Содержание

Депрессия сопровождается дисфункцией серотонинэргического проведения (5-НТ англ. 5-гидрокситриптамиин), а также с увеличенной активностью и дисрегуляцией ЛГН оси. При депрессии в радиусе системы 5-НТ наблюдается снижение пресинаптической активности нейронов 5-НТ, увеличенной чувствительностью постсинаптических рецепторов 5-НТ2А, снижение чувствительности постсинаптических рецепторов 5-НТ1А, а также изменения в захвате 5-НТ в пределе синапса. Одновременно присутствует дисрегуляция оси ЛГН, связанная с нарушенной функцией гликостероидового рецептора (ГР англ. глюкокортикоид рецептор), т.е. в пределе лимбической системы, проявляющейся гиперкортикоземией, нарушенным равновесием минералокортикоида (МР англ. минералокортикоид рецептор) и ГР, а также нарушенным механизмом отрицательной обратной связи в радиусе коротких и длинных петель оси ЛГН.

Экспериментальные исследования на моделях животных, а также и у людей как здоровых, так и страдающих депрессией, указывают на существование взаимных связей между рецепторами 5-НТ1А и механизмом обратной связи оси ЛГН. Эта реляция, по-видимому, в определенной степени зависит от концентрации гликопротеидов. Неправильная функция рецептора ГР, а также нарушенное равновесие рецепторов МР/ГР препятствуют нормальному действию отрицательного механизма обратной связи в радиусе оси ЛГН. При этом появляется дисрегуляция оси ЛГН и гиперкортизолемию которой сопутствует снижение активности системы 5-НТ А11 в постсинаптической части и дисфункции серотонинэргической системы. Заданием настоящей работы является обзор и обсуждение доступных в настоящее время

данных о гипотетическом существовании связей и взаимных реляций, происходящих между серотонинэргической системой, в особенности между рецептором и осью ЛГН у людей, страдающих депрессией.

Serotoninergeres System und limbisch - hypothalamisch - pituitar - adrenale Achse (LHPA - Achse) in Depression

Zusammenfassung

Die Depression ist mit der Dysfunktion der serotoninergeren Transmission (5-HT, engl. 5 - hydroxytryptamine) und mit der erhöhten Aktivität und Dysregulierung der limbisch - hypothalamisch - pituitar - adrenalen Achse (LHPA - Achse) verbunden. In der Depression beobachtet man im 5 - HT - System eine Senkung der presynaptischen Aktivität der Neurone 5 - HT, eine erhöhte Empfindlichkeit der zentralen postsynaptischen Rezeptoren 5 - HT 2A, eine Senkung der Empfindlichkeit der postsynaptischen Rezeptoren 5 - HT 1A und die Veränderungen in der Wiederaufnahme 5 - HT im Bereich der Synapse. Gleichzeitig kann man die Dysregulierung der LHPA - Achse sehen, die mit der benachteiligten Funktion des Glukokortikoid - Rezeptors (GR, engl. glucocorticoid receptor) verbunden ist, hauptsächlich im Bereich des limbischen Systems, die sich in Hyperkortisolemie, gestörtem Gleichgewicht des Mineralkortikoid - Rezeptors (MR, engl. mineralcorticoid receptor) und des GR Rezeptors und dem benachteiligten Mechanismus der negativen Rückkopplung im Bereich der kurzen und langen Ansa der LHPA - Achse äußert. Die Erfahrungsstudien an den tierischen Modellen und bei den Menschen, sowohl gesunden als auch an Depression kranken, zeigen auf das Auftreten der gegenseitigen Verbindungen zwischen den Rezeptoren 5 - HT 1A und dem Mechanismus der Rückkopplung der LHPA - Achse. Diese Relation kann in einem gewissen Maße von der Konzentration der Glukokortikoide abhängen. Eine mangelhafte Funktion des GR - Rezeptors und das gestörte Gleichgewicht der Rezeptoren MR/GR machen die richtige Wirkung vom Mechanismus der negativen Rückkopplung im Bereich der LHPA - Achse unmöglich. Es kommt zur Dysregulierung der LHPA - Achse und zur Hyperkortisolemie, die die Senkung der Aktivität des 5 - HT 1A Systems in dem postsynaptischen Teil und die Dysfunktion des serotoninergeren Systems begleiten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Übersicht und Besprechung der zur Zeit zugänglichen Angaben zum hypothetischen Auftreten des Zusammenhanges und gegenseitigen Relationen zwischen dem serotoninergeren System, insbesondere dem 5-HT1A Rezeptor und der LHPA - Achse in der Gruppe der Personen mit der Depression.

Le système sérotoninergique et l'axe limbique-hypothalamique-pituitaire-surrénale (LPPN-LHPS) dans la dépression

Résumé

La dépression se lie avec les troubles de la transmission sérotoninergique (5-HT = 5 hydroxytryptamine-ang.), avec l'activité augmentée et la dérégulation de l'axe limbique-hypothalamique-pituitaire-surrénale (LHPS). Pendant la dépression dans le système 5-HT on observe: diminution de l'activité présynaptique des neurones 5-HT, plus grande activité des récepteurs centrales postsynaptiques 5-HT2A, diminution de l'activité des récepteurs postsynaptiques 5-HT 1A et les changements du ressaisissement de 5-HT dans la synapse. En même temps on voit la dérégulation de l'axe LHPS, liée avec la fonction troublée du récepteur GR (glucocorticoid receptor- ang., surtout dans le système limbique, se manifestant par l'hypercortisolémie, balance dérégulée des récepteurs MR (mineralocorticoid receptor-ang.) et GR ainsi que le mécanisme régulatrice troublé de l'axe LHPS.

Les expériences sur les modèles des animaux et des hommes, sains et souffrant de la dépression, indiquent qu'il y a des corrélations des récepteurs 5-HT1A et du mécanisme régulatrice de l'axe LHPS. Cette corrélation semble dépendre du niveau de la concentration des corticoïdes. La fonction troublée des: récepteur GR et MR /GR rendent impossible le fonctionnement normal de l'axe PHPS – on note sa dérégulation et l'hypercortisolémie qui cause l'abaissement de l'activité du système 5-HT1A et le mauvais fonctionnement du système sérotoninergique.

Ce travail discute et donne une revue des données concernant ces relations mutuelles du système sérotoninergique et l'axe LHPS, et surtout du récepteur 5-HT 1A, chez les patients souffrant de la dépression.

Piśmiennictwo

1. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. Am. J. Psychiatry 1965; 122: 509–522.
2. Coppen A. *The biochemistry of affective disorders*. Brit. J. Psychiatry 1967; 113: 1237–1264.
3. Kuhn R. *Über die Behandlung Depressives Zustände mit einem Iminobenzylderivat (G 22,355)*. Schweiz. Med. Wschr. 1957; 87: 1135–1140.
4. Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. *A clinical and pharmacodynamic evaluation of Iproniazid as a psychic energizer*. Psychiatr. Res. Rep. Amer. Psychiatr. Ass. 1957; 8: 129–141.
5. Suwalska A, Rybakowski J. *Biologiczne mechanizmy lekooporności w depresji*. Psychiatr. Pol. 1996; 30: 713–730.
6. Stahl SM. *Psychopharmacology of antidepressants*. London: Martin Dunitz Publisher; 2000.
7. Stahl SM. *5-HT1A receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs*. Psychopharmacol. Bull. 1994; 30: 39–43.
8. Goodwin GM. *The effects of antidepressant treatments and lithium upon 5-HT1A receptor function*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1989; 13: 445–451.
9. McAllister-Williams RH, Ferreir IN, Young AH. *Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin*. Psychol. Med. 1998; 28: 573–584.
10. Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. *Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1998; 95: 15049–15054.
11. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. *Increased anxiety of mice lacking the serotonin 1A receptor*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1998; 95: 10734–10739.
12. Meijer OC, de Kloet ER. *Corticosterone suppresses the expression of 5-HT1A receptor mRNA in rat dentate gyrus*. Eur. J. Pharmacol. 1994; 266: 255–261.
13. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus V. *Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications*. World J. Biol. Psychiatry 2001; 2: 115–143.
14. Fuller RW. *Serotonin receptors and neuroendocrine responses*. Neuropsychopharmacol. 1990; 3: 495–502.
15. Jorgensen H, Knigge U, Kjaer A, Moller M, Warberg J. *Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression*. J. Neuroendocrinol. 2002; 14: 788–795.
16. Fuller RW, Snoddy HD. *Serotonin receptor subtypes involved in the elevation of serum corticosterone concentration in rats by direct and indirect-acting serotonin agonists*. Neuroendocrinol. 1990; 52: 206–211.
17. Van de Kar LD. *Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1991; 31: 289–320.
18. McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. *Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain*. Nature 1968; 220: 911–912.
19. Van Eekelen JA, Jiang W, de Kloet ER, Bohn MC. *Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus*. J. Neurosc. Res. 1988; 21: 88–94.
20. Chao HM, Choo PH, McEwen BS. *Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat brain*. Neuroendocrinol. 1989; 50: 365–371.

21. Trapp T, Rupprecht R, Castren M, Reul JM, Holsboer F. *Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor: a new principle of glucocorticoid action in the CNS.* *Neuron* 1994; 13: 1457–1462.
22. Trapp T, Holsboer F. *Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increases the functional diversity of corticosteroid action.* *Trends Pharmacol. Sc.* 1996; 17: 145–149.
23. Ratka A, Sutanlo W, Bloemers M, de Kloet ER. *On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation.* *Neuroendocrinol.* 1989; 50: 117–123.
24. Bradbury MJ, Akana SF, Dallman MF. *Roles of type I and type II corticosteroid receptors in regulation of basal activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the diurnal trough and peak: evidence for a nonadditive effect of combined receptor occupation.* *Endocrinol.* 1994; 134: 1286–1296.
25. Dallman MF, Levin N, Cascio CS, Akana SF, Jacobson L, Kuhn RW. *Pharmacological evidence that inhibition of diurnal adrenocorticotropin secretion by corticosteroids is mediated via type I corticosterone-preferring receptors.* *Endocrinol.* 1989; 124: 2844–2850.
26. de Kloet ER, Reul JM. *Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems.* *Psychoneuroendocrinol.* 1987; 12: 83–105.
27. de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. *Brain corticosteroid receptor balance in health and disease.* *Endocr. Rev.* 1998; 19: 269–301.
28. Meaney MJ, Viau V, Bhatnagar S, Betito K, Iny LJ, O'Donnell D, Mitchell JB. *Cellular mechanisms underlying the development and expression of individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response.* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991; 39: 265–274.
29. de Kloet ER. *Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control.* *Front. Neuroendocrinol.* 1991; 12: 95–164.
30. Reul JM, de Kloet ER. *Two receptor systems for corticosterone in the rat brain: microdistribution and differential occupation.* *Endocrinol.* 1985; 117: 2505–2511.
31. Bradbury MJ, Akana SF, Cascio CS, Levin N, Jacobson L, Dallman MF. *Regulation of basal ACTH secretion by corticosterone is mediated by both type I (MR) and type II (GR) receptors in rat brain.* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991; 40: 133–142.
32. de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. *Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity.* *Cell Mol. Neurobiol.* 1993; 13: 433–455.
33. Board F, Persky H, Hamburg DA. *Psychological stress and endocrine functions* *Psychosom. Med.* 1956; 18: 324–333.
34. Gibbons JL. *Cortisol secretion rate in depressive illness.* *Arch. Gen. Psychiatry* 1964; 10: 572–575.
35. Holsboer F. *The corticosteroid receptor hypothesis of depression.* *Neuropsychopharmacol.* 2000; 23: 477–501.
36. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. *The cellular neurobiology of depression.* *Nat. Med.* 2001; 7: 541–547.
37. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL. *Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls.* *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 328–336.
38. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. *Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2).* *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 413–420.
39. Owens MJ, Nemeroff CB. *The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies.* *Ciba Found. Symp.* 1993; 172: 296–308.

40. Holsboer F, Barden N. *Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation*. *Endocr. Rev.* 1996; 17: 187–205.
41. Nemeroff CB. *The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions*. *Mol. Psychiatry* 1996; 1: 336–342.
42. Twardowska K, Rybakowski J. *Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa w depresji*. *Psychiatr. Pol.* 1996; 30: 741–756.
43. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. *Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients*. *Science* 1984; 226: 1342–1344.
44. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. *Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988; 45: 577–579.
45. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stain FC, Tilders FJ, Swaab DF. *Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients*. *Neuroendocrinol.* 1994; 60: 436–444.
46. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. *The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders*. *J. Psychiatr. Res.* 1994; 28: 341–356.
47. Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, Bilang-Bleuel A, Holsboer F, Linthorst AC. *The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function*. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 405: 235–249.
48. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. *The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders*. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 1–12.
49. Reul JM, Holsboer F. *Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002; 2: 23–33.
50. Schulkin J, Gold PW, McEwen BS. *Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load*. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 23: 219–243.
51. Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. *Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders*. *Neuroendocrinol.* 1995; 62: 340–347.
52. Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F. *Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients*. *Neuroendocrinol.* 1997; 65: 216–222.
53. Strickland PL, Deakin JF, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. *Biosocial origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission*. *Brit. J. Psychiatry* 2002; 180: 168–173.
54. Cowen PJ. *Cortisol, serotonin and depression: All stressed out?* *Brit. J. Psychiatry* 2002; 180: 99–100.
55. Zhou DF, Shen YC, Shu LN, Lo HC. *Dexamethasone suppression test and urinary MHPG X SO4 determination in depressive disorders*. *Biol. Psychiatry* 1987; 22: 883–891.
56. Rybakowski JK, Twardowska K. *The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness*. *J. Psychiatr. Res.* 1999; 33: 363–370.
57. von Bardeleben U, Holsboer F. *Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pre-treated with dexamethasone*. *Biol. Psychiatry* 1991; 29: 1042–1050.
58. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. *Mineralocorticoid receptor function in major depression*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 24–28.
59. Barden N, Reul JM, Holsboer F. *Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system?* *Trends Neurosc.* 1995; 18: 6–11.

60. Herr SA, Tsolakidou AF, Yassouridis A, Holsboer F, Rein T. *Antidepressants differentially influence the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor in vitro*. *Neuroendocrinol.* 2003; 78: 12–22.
61. Pfeiffer A, Barden N. *Glucocorticoid receptor gene expression in rat pituitary gland intermediate lobe following ovariectomy*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1988; 55: 115–120.
62. Przegalinski E, Budziszewska B. *The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats*. *Neurosc. Lett.* 1993; 161: 215–218.
63. Przegalinski E, Budziszewska U, Siwanowicz J, Jaworska L. *The effect of repeated combined treatment with nifedipine and antidepressant drugs or electroconvulsive shock on the hippocampal corticosteroid receptors in rats*. *Neuropharmacol.* 1993; 32: 1397–1400.
64. Seckl JR, Fink G. *Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo*. *Neuroendocrinol.* 1992; 55: 621–626.
65. Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F. *Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system*. *Endocrinol.* 1993; 133: 312–320.
66. Shelton RC. *Intracellular mechanisms of antidepressant drug action*. *Harv. Rev. Psychiatry* 2000; 8: 161–174.
67. Brady LS, Gold PW, Herkenham M, Lynn AB, Whitfield HJ Jr. *The antidepressants fluoxetine, idazoxan and phenelzine alter corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat brain: therapeutic implications*. *Brain Res.* 1992; 572: 117–125.
68. Pepin MC, Govindan MV, Barden N. *Increased glucocorticoid receptor gene promoter activity after antidepressant treatment*. *Mol. Pharmacol.* 1992; 41: 1016–1022.
69. Peeters BW, van der Heijden R, Gubbels DG, Vanderheyden PM. *Effects of chronic antidepressant treatment on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of Wistar rats*. *Ann. NY Acad. Sc.* 1994; 746: 449–452.
70. Rossby SP, Nalepa I, Huang M, Perrin C, Burt AM, Schmidt DE, Gillespie DD, Sulser F. *No-epinephrine-independent regulation of GR11 mRNA in vivo by a tricyclic antidepressant*. *Brain Res.* 1995; 687: 79–82.
71. Brady LS, Whitfield HJJ, Fox RJ, Gold PW, Herkenham M. *Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications*. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 831–837.
72. Reul JM, Labeur MS, Grigoriadis DE, de Souza EB, Holsboer F. *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in the rat after long-term treatment with the reversible monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide*. *Neuroendocrinol.* 1994; 60: 509–519.
73. Yau JL, Olsson T, Morris RG, Meaney MJ, Seckl JR. *Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expression and antidepressant treatment: relationship with spatial learning in young and aged rats*. *Neurosc.* 1995; 66: 571–581.
74. Pariante CM. *The in vitro effects of antidepressants on the glucocorticoid receptor and the potential relevance for the mechanism of action of this class of drugs*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 1: 123.
75. Healy DJ, Harkin A, Cryan JF, Kelly JP, Leonard BE. *Metapyrone displays antidepressant-like properties in preclinical paradigms*. *Psychopharmacol.* 1999; 145: 303–308.
76. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J. *Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole*. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1070–1074.
77. Murphy BEP, Filipini D, Ghadirian AM. *Possible use of glucocorticoid receptor antagonist in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486*. *J. Psychiatr. Neurosc.* 1993; 18: 209–213.

78. Dinan TG. *Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model.* Brit. J. Psychiatry 1994; 167: 365–371.
79. Joëls M, Heslen W, de Kloet ER. *Mineralocorticoid hormones suppress serotonin-induced hyperpolarization of rat hippocampal CA1 neurons.* J. Neurosci. 1991; 11: 2288–2294.
80. Landowski J. *Neuroendokrynologia W:* Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*, t. I: Wrocław: U&P; 2002, s. 191–203.
81. Bagdy G, Calogero AE, Charanjit SA, Szemeredi K, Murphy DL. *Long term cortisol treatment impairs behavioral and neuroendocrine responses to 5-HT1 agonists in rat.* Neuroendocrinol. 1989; 50: 241–247.
82. Biegon A, Rainbow TC, McEwen BS. *Corticosterone modulation of neurotransmitter receptors in rat hippocampus: A quantitative autoradiography study.* Brain Res. 1985; 332: 309–314.
83. de Kloet ER, Sybesma H, Reul HM. *Selective control by corticosterone of serotonin1 receptor capacity in raphe-hippocampal system.* Neuroendocrinol. 1986; 42: 513–521.
84. Young AH, MacDonald LM, St John H, Dick H, Goodwin GM. *The effects of corticosterone on 5-HT receptor function in rodents.* Neuropharmacol. 1992; 31: 433–438.
85. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, Chen JJ, Mann JJ. *Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims.* Neuropsychopharmacol. 2001; 25: 892–903.
86. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C. *PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression.* Biol. Psychiatry 1999; 46: 1375–1387.
87. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Greer PJ, Mathis C. *Serotonin type-1A receptor imaging in depression.* Nucl. Med. Biol. 2000; 27: 499–507.
88. Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ. *Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims.* Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 1038–1047.
89. Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M. *5-HT uptake sites and 5-HT2 receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT2 sites in cortex and amygdala.* Brain Res. 1993; 614: 37–44.
90. Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN. *5-HT2 receptor changes in major depression.* Biol. Psychiatry 1990; 27: 489–496.
91. Deakin JF, Pennell I, Upadhyaya AJ, Lofthouse R. *A neuroendocrine study of 5-HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation.* Psychopharmacol. 1990; 101: 85–92.
92. Lesch KP, Mayer SM, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. *5-HT1A receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls.* Biol. Psychiatry 1990; 28: 620–628.
93. Kuroda Y, Mikuni M, Ogawa T, Takahashi K. *Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT2 receptor binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT2 receptor-mediated wet-dog shake behaviors.* Psychopharmacol. 1992; 108: 27–32.
94. Kuroda Y, Watanabe Y, Albeck DS, Hastings NB, McEwen BS. *Effects of adrenalectomy and type I or type II glucocorticoid receptor activation on 5-HT1A and 5-HT2 receptor binding and 5-HT transporter mRNA expression in rat brain.* Brain Res. 1994; 648: 157–161.
95. Meijer OC, de Kloet ER. *Corticosterone suppresses the expression of 5-HT1A receptor mRNA in rat dentate gyrus.* Eur J Pharmacol. 1994; 266: 255–261.
96. Karten YJ, Nair SM, van Essen L, Sibug R, Joëls M. *Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons.* Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1999; 96: 13456–13461.

97. Kuroda Y, Mikuni M, Nomura N, Takahashi K. *Differential effect of subchronic dexamethasone treatment on serotonin-2 and beta-adrenergic receptors in the rat cerebral cortex and hippocampus*. Neurosc. Lett. 1993; 155: 195–198.
98. McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. *Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress*. Biol. Psychiatry 1995; 37: 383–393.
99. Schreiber R, de Vry J. *Neuronal circuits involved in the anxiolytic effects of the 5-HT1A receptor agonists 8-OH-DPAT ipsapirone and buspirone in the rat*. Eur. J. Pharmacol. 1993; 249: 341–351.
100. Berendsen HH. *Interactions between 5-hydroxytryptamine receptor subtypes: is a disturbed receptor balance contributing to the symptomatology of depression in humans?* Pharmacol. Ther. 1995; 66: 17–37.
101. Borsini F. *Balance between cortical 5-HT1A and 5-HT2 receptor function: hypothesis for a faster antidepressant action*. Pharmacol Res. 1994; 30: 1–11.
102. Chalmers DT, Kwak SP, Mansour A, Akil H, Watson SJ. *Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT1A receptor mRNA expression*. J. Neurosc. 1993; 13: 914–923.
103. Joëls M, de Kloet ER. *Coordinative mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mediated control of responses to serotonin in rat hippocampus*. Neuroendocrinol. 1992; 55: 344–350.
104. Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. *Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT1A and 5-HT2 receptors and transport sites for serotonin*. Brain Res. 1993; 615: 87–94.
105. Meijer OC, van Oosten RV, de Kloet ER. *Elevated basal trough levels of corticosterone suppress hippocampal 5-hydroxytryptamine (1A) receptor expression in adrenalectomized rats: implication for the pathogenesis of depression*. Neurosc. 1997; 80: 419–426.
106. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. *Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression*. Biol. Psychiatry 1998; 43: 547–573.
107. Meijer OC, de Kloet ER. *A role for the mineralocorticoid receptor in a rapid and transient suppression of hippocampal 5-HT1A receptor mRNA by corticosterone*. J. Neuroendocrinol. 1995; 7: 653–657.
108. Chaouloff F. *Serotonin, stress and corticoids*. J. Psychopharmacol. 2000; 14: 139–151.
109. Duman RS. *Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity*. Eur. Psychiatry 2002; 17, suppl. 3: 306–310.
110. McEwen BS. *Effects of adverse experiences for brain structure and function*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 721–731.
111. Fujita M, Charney DS, Innis RB. *Imaging serotonergic neurotransmission in depression: hippocampal pathophysiology may mirror global brain alterations*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 801–812.
112. Pichot W, Herrera C, Anseau M. *HPA axis dysfunction in major depression: relationship to 5-HT1A receptor activity*. Neuropsychobiol. 2001; 44: 74–77.

Otrzymano: 22.08.2005

Zrecenzowano: 11.10.2005

Przyjęto do druku: 2.11.2005

Adres: Wiesław Jerzy Cubała

Klinika Chorób Psychiczych

i Zaburzeń Nerwicowych Katedry Chorób
Psychicznych AM

80–952 Gdańsk, ul. Dębinki 7, bud. 25