

Στρες, Κατάθλιψη και Alzheimer: Το τρίγωνο της λήθης;

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ *

Περίληψη

Η νόσος του Alzheimer αποτελεί τη συχνότερη αιτία νευροεκφύλισης και άνοιας στον ηλικιωμένο πληθυσμό και χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών με παράλληλη εκδήλωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων όπως η ψύχωση και η κατάθλιψη.

Η κατάθλιψη αποτελεί μια συχνότατη νοσολογική οντότητα από την οποία υπολογίζεται ότι θα νοσήσει το 5 με 20% περίπου του γενικού πληθυσμού. Ο μηχανισμός δημιουργίας της, παραμένει εν μέρει μόνο κατανοητός παρ' όλες τις μέχρι στιγμής προταθείσες θεωρίες. Η φθίση των γνωστικών λειτουργιών είναι συχνά παρούσα και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.

Από τους μηχανισμούς που θεωρείται ότι ενοχοποιούνται για την παθογένεια της κατάθλιψης, ένας αριθμός φαίνεται να είναι κοινός και στη νόσο του Alzheimer. Μάλιστα ένας αυξανόμενος αριθμός δεδομένων συνηγορεί στο ότι η εμφάνιση κατάθλιψης στο ατομικό ιστορικό, μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer, δίνοντας παράλληλα έμφαση τόσο στον αριθμό των καταθλιπτικών επεισοδίων, όσο και στην ηλικία έναρξής τους. Μια πιθανή εξήγηση φαίνεται να είναι και το ότι το χρόνιο στρες που απαντάται συχνά στους καταθλιπτικούς ασθενείς, ενεργοποιεί τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer.

Στόχος της παρουσίασης αποτελεί η ανάδειξη της μέχρι σήμερα γνώσης, όσον αφορά στους συσχετισμούς και στους κοινούς βιοχημικούς μηχανισμούς, ανάμεσα στη νόσο Alzheimer και στην κατάθλιψη, προσπαθώντας μ' αυτό τον τρόπο να κατανοήσει το κατά πόσο η κατάθλιψη αλλά και το χρόνιο στρες, αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer.

Λέξεις κλειδιά: χρόνιο στρες, φλεγμονή, παθογένεια κατάθλιψης, άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, γλυκοκορτικοειδή.

* Ειδικευόμενος Ψυχίατρος, Υποψήφιος Διδάκτωρ, Β' Νευρολογική κλινική ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη.

Η παρούσα εργασία παρουσιάστηκε ως ελεύθερη ανακοίνωση κατά τη διάρκεια στρογγυλής τράπεζας με τίτλο "Νευροχημεία και άνοια" στα πλαίσια του 7ου Πανελληνίου Διεπιστημονικού Συνεδρίου Νόσου Alzheimer & Συγγενών Διαταραχών, που έλαβε χώρα στη Θεσσαλονίκη από τις 16 έως τις 20 Φεβρουαρίου 2011.

Εισαγωγή

Σημαντικός αριθμός επιδημιολογικών μελετών προτείνουν ότι η καταθλιπτική διαταραχή στο ιστορικό του ασθενούς, συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης γνωστικών διαταραχών^{1,2} και ειδικότερα με τη νόσο του Alzheimer^{3,4}. Είναι βέβαια γνωστό πως κατά τη διάρκεια ενός καταθλιπτικού επεισοδίου κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα μπορούν να εμφανιστούν γνωστικές διαταραχές, "δίκην άνοιας". Αυτές είναι γνωστές ως ψευδοάνοιες. Ο όρος "ψευδοάνοια" χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια κλινική εικόνα που χαρακτηρίζεται από κατάθλιψη σε συνδυασμό με ελάττωση των γνωστικών λειτουργιών, η οποία απαντά θετικά στην αντικαταθλιπτική αγωγή και υποχωρεί με την ύφεσή της, σε αντίθεση με την κλασική άνοια η οποία έχει προοδευτική μορφή⁵. Η έννοια της ψευδοάνοιας δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας εργασίας, κατά την οποία θα εξετασθούν οι κοινοί βιοχημικοί τόποι και αιτιολογικοί συσχετισμοί μεταξύ της νόσου Alzheimer και της καταθλιπτικής διαταραχής. Στον πίνακα 1 φαίνονται μερικά διαφοροδιαγνωστικά σημεία μεταξύ άνοιας και ψευδοάνοιας.

Πίνακας 1. Κλινική διάκριση άνοιας από ψευδοάνοια της κατάθλιψης

ΑΝΟΙΑ	ΨΕΥΔΟΑΝΟΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ
Προϊούσα έναρξη	Ταχεία έναρξη
Μακράς διάρκειας συμπτώματα	Βραχείας διάρκειας συμπτώματα
Διακύμανση διάθεσης	Σταθερά καταθλιπτική διάθεση
Προσπάθεια για απάντηση	Απαντήσεις τύπου "Δεν ξέρω"
Συγκάλυψη αμνησίας	Τονισμός αμνησίας
Σταθερή γνωστική έκπτωση	Κυμαινόμενη γνωστική έκπτωση

Επιδημιολογικά δεδομένα

Αυτό που εξετάστηκε στις επιδημιολογικές μελέ-

τες, ήταν η χρονική συσχέτιση μεταξύ του ή των καταθλιπτικών επεισοδίων και της έναρξης της ΝΑ, ούτως ώστε να γίνει κατανοητό το κατά πόσο η κατάθλιψη αποτελεί ένα πρόδρομο σύμπτωμα της ΝΑ ή έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Η συστηματική μεταανάλυση του O'neby και των συνεργατών του⁴ που έγινε το 2006 και στην οποία εξετάστηκαν τα αποτελέσματα δεκάδων επιδημιολογικών μελετών με συνολικό δείγμα 102.000 ασθενών, κατέληξε στο ότι:

1^ο: Καταθλιπτική διαταραχή στο ιστορικό σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΝΑ. Από αυτό το συμπέρασμα προκύπτει ότι μιλάμε και για πιθανούς κοινούς θεραπευτικούς στόχους, αφού θεραπεύοντας αποτελεσματικά μια κατάθλιψη σήμερα, πιθανόν προλαμβάνουμε μια εξέλιξη σε ΝΑ στο μέλλον.

Και 2^ο: Υπάρχει θετική χρονική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης του καταθλιπτικού επεισοδίου και πιθανότητας ανάπτυξης της ΝΑ. Δηλαδή όσο αυξάνεται η χρονική απόσταση ανάμεσα στο καταθλιπτικό επεισόδιο και στην εμφάνιση της ΝΑ τόσο οι πιθανότητες γίνονται πιο ευδιάκριτες. Μάλιστα, υπάρχουν και επιπρόσθετα δεδομένα από άλλες μελέτες όπως το ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ΝΑ σχετίζεται με τον αριθμό των καταθλιπτικών επεισοδίων και πως κάθε νέο επεισόδιο που οδηγεί σε νοσηλεία σε ψυχιατρική κλινική αυξάνει την πιθανότητα αυτή κατά 13% ².

Βιοχημικοί συσχετισμοί

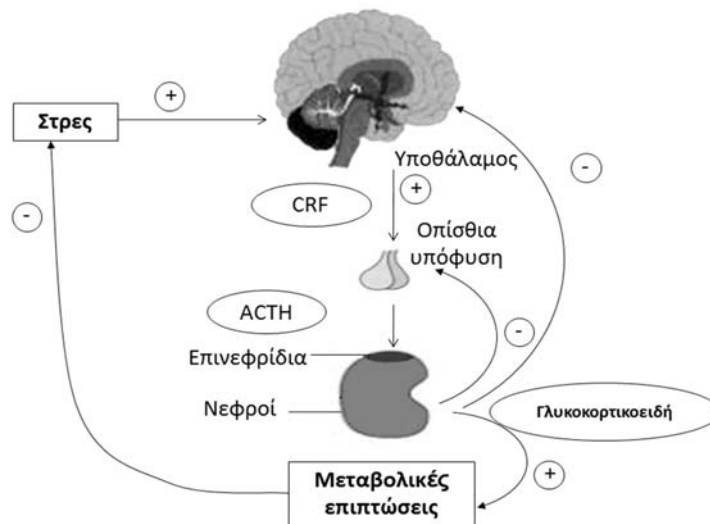
Η προσπάθεια σύνδεσης αυτών των ευρημάτων μεταξύ τους καθώς και με το στρες, καταλαμβάνει σημαντικό κομμάτι της σύγχρονης βιβλιογραφίας. Έχει βρεθεί τόσο σε πειραματικό επίπεδο^{6,7}, όσο και

σε κλινικό επίπεδο^{8,9}, ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ στρεσογόνων ερεθισμάτων και ανάπτυξης καταθλιπτικής διαταραχής. Αυτό είναι κάτι που γνωρίζουμε άλλωστε και από την καθημερινή κλινική μας εμπειρία, καθώς είναι κατανοητό πως κάποιος που βιώνει μόνιμα το στρες είναι πιο επιρρεπής στην κατάθλιψη. Σε πιο πρόσφατες μελέτες φάνηκε να υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση του στρες και με τις νευροεγκεφαλίστικες νόσους, ειδικότερα με τη ΝΑ ¹⁰.

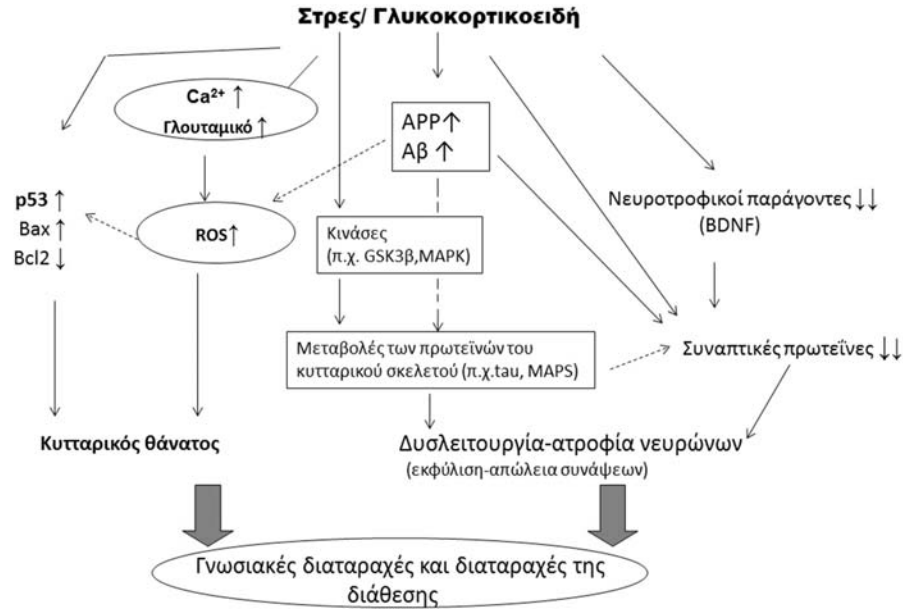
Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

Εκ των προτέρων οι μηχανισμοί οι οποίοι πυροδοτούνται από τα στρεσογόνα ερεθίσματα είναι προσαρμοστικοί διευκολύνοντας ή αποσκοπώντας στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ισορροπίας. Πρόκειται για ορμονικές και βιοχημικές μεταβολές. Γνωρίζουμε ότι το στρες ενεργοποιεί ένα νευρο-ενδοκρινικό μονοπάτι γνωστό ως άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων γνωστό και ως HPA άξονα (Εικόνα 1). Έτσι λοιπόν τα στρεσογόνα ερεθίσματα ενεργοποιούν τον υποθάλαμο ο οποίος απελευθερώνει τον παράγοντα απελευθέρωσης της φλοιοτρόπου ορμόνης, ή παράγοντα CRF, ο οποίος δρώντας στην υπόφυση ενεργοποιεί την απελευθέρωση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης ή ACTH. Με τη σειρά της η ACTH ενεργοποιεί μέσω της αιματικής κυκλοφορίας την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών (GC) από τα επινεφρίδια. Τα γλυκοκορτικοειδή (μαζί με τη νορεπινεφρίνη και την επινεφρίνη, που αποδεσμεύονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα) ευθύνονται κυρίως για τις αλλαγές που επέρχονται στο σώμα κατά τη διάρκεια των στρεσογόνων καταστάσεων για να μεγιστοποιούν την ικανότητά μας να αντιμετωπίζουμε το στρεσογόνο παράγοντα με τον οποίο είμαστε αντιμέτω-

Εικόνα 1: Άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων



Εικόνα 3: Νευροχημικές διαδικασίες που πυροδοτούνται από την επίδραση στρες-γλυκοκορτικοειδών



στη σεροτονίνη, τις οποίες οι μεταβολές επηρεάζουν την κατάθλιψη, είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω της ελάττωσης της πλαστικότητας του εγκεφάλου.

Ο παράγων BDNF

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2, το στρες και οι κυτταροκίνες μέσω της ενεργοποίησης άλλων χημικών παραγόντων (κινασών και πρωτεΐνης MAP) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εξέλιξη αποπτωτικών και οξειδωτικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα την αλλοίωση της παραγωγής του νευροτροφικού παράγοντα BDNF (νευροτροφικός παράγοντας εγκεφαλικής προέλευσης), την ελάττωση της πλαστικότητας του εγκεφάλου και την κατάθλιψη²⁶. Η ελάττωση της παραγωγής του παράγοντα BDNF, είναι κάτι που παρατηρείται και στην ΝΑ και μάλιστα μπορεί όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3 να προκύψει ως αποτέλεσμα του στρες και της αύξησης των γλυκοκορτικοειδών. Στην ίδια εικόνα βλέπουμε το πώς το στρες και τα GC μπορούν να πυροδοτήσουν

τον κυτταρικό θάνατο μέσω αποπτωτικών διαδικασιών με τη συμμετοχή πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον κύκλο ζωής του κυττάρου (P53, p21) καθώς και προαποπτωτικών παραγόντων της οικογένειας Bcl-2 και έτσι να σταματήσουν τη νευρογένεση, καθώς και να οδηγήσουν σε ατροφία των νευρώνων μέσω της παραγωγής του Αβ αμυλοειδούς από πρόδρομες ουσίες και την υπερφωσφορυλίωση της tau πρωτεΐνης¹⁰.

Επίλογος

Συμπερασματικά, υπενθυμίζεται πως τόσο η κατάθλιψη, όσο και η ΝΑ, είναι ασθένειες με πολυπαραγοντική φύση και σαφώς η αιτιολογία τους δεν μπορεί να εξαντληθεί στην παρούσα εργασία. Παρ' όλα αυτά φαίνεται πως η επίδραση του χρόνιου στρες μέσω των GC και των άλλων διαδικασιών που περιγράφηκαν, ασκεί μια σαφέστατα καταστρεπτική δράση, οδηγώντας στην εκδήλωση τόσο καταθλιπτικής διαταραχής, όσο και ΝΑ.

Summary

D. FOSKOLOS: Depression and Alzheimer's disease: The triangle of obilion?

Alzheimer's disease is the most common cause of neurodegeneration and dementia among the aged population. The disease is characterized by a progressive reduction of cognitive functions, alongside other psychiatric symptoms such as psychosis and depression. Depression is one of the most prevalent and life-threatening forms of mental illnesses and a major cause of morbidity worldwide. Estimates of prevalence range from 5 to 20% of the general population, when people with mild depressive episodes are included. Its mechanisms and pathophysiology are still not fully understood, despite the number of different theories proposed. A cognitive decline which is related to the severity of the disorder can be present among the symptoms of depression. A number of mechanisms are considered to be implicated in the pathogenesis of depression that seems to be common in Alzheimer's disease. At the same time there is an increasing number of clinical data, suggesting that depression in a patient's medical record can be a risk factor for developing Alzheimer's disease, taking into account both the number of depressive episodes, as well as the age of their onset. A possible explanation may also lie in the fact that chronic stress that is often encountered in depressed patients activates the mechanisms related to the manifestation of Alzheimer's disease. The purpose of this study is to attempt the amalgamation of the current body of knowledge, focusing on the correlations and common biochemical mechanisms between Alzheimer's disease and depression, aiming to help our understanding of whether depression and chronic stress consist independent risk factors of Alzheimer's disease.

Key words: chronic stress, inflammation, pathogenesis of depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids.

Βιβλιογραφία

1. Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J. Affect. Disord.* 2008, 106, 1–27.
2. Kessing, L.V., Andersen, P.K., Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.2004, 75, 1662–1666.
3. Geerlings, M.I., Schoevers, R.A., Beekman, A.T., Jonker, C., Deeg, D.J., Schmand, B., Adθr, H.J., Bouter, L.M., Van Tilburg, W. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br. J. Psychiatry* 2000, 176, 568–575.
4. Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein, D., Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006, 63, 530–538.
5. Gualtieri, C.T., Johnson, L.G. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008. 32, 962–967.
6. Berton, O., Nestler, E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.*2006, 7, 137–151.
7. Kalueff, A.V., Wheaton, M., Murphy, D.L. What's wrong with my mouse model? Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression. *Behav. Brain Res.*2007 179, 1–18.
8. Kessler, R.C. The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.*1997, 48, 191–214.
9. Kendler, K.S., Thornton, L.M., Gardner, C.O. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158, 582–586.
10. Sotiropoulos, I., Cerqueira, J.J., Catania, C., Takashima, A., Sousa, N., Almeida, O.F. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-the path from depression to Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008, 32, 1161–1173.
11. Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.*2000, 21, 55–89.
12. Krishnan, V., Nestler, E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008, 455, 894–902.
13. de Kloet, E.R., Joels, M., Holsboer, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev.* 2005, 6, 463–475.
14. Davis, K.L., Davis, B.M., Greenwald, B.S., Mohs, R.C., Mathe, A.A., Johns, C.A., Horvath, T.B. Cortisol and Alzheimer's disease. I. Basal studies. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 300–305.
15. Masugi, F., Ogihara, T., Sakaguchi, K., Otsuka, A.,

- Tsuchiya, Y., Morimoto, S., Kumahara, Y., Saeki, S., Nishide, M. High plasma levels of cortisol in patients with senile dementia of the Alzheimer's type. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1989, 11, 707–710.
16. Swanwick, G.R., Kirby, M., Bruce, I., Buggy, F., Coen, R.F., Coakley, D., Lawlor, B.A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease: lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 286–289.
 17. McLaughlin, K.J., Gomez, J.L., Baran, S.E., Conrad, C.D. The effects of chronic stress on hippocampal morphology and function: an evaluation of chronic restraint paradigms. *Brain Res.* 2007, 1161, 56–64.
 18. Sapolsky, R.M.. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *J. Neurosci.* 1986, 6, 2240–2244.
 19. Yu, S., Holsboer, F., Almeida, O.F. Neuronal actions of glucocorticoids: focus on depression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008, 108, 300–309.
 20. Crochemore, C., Lu, J., Wu, Y., Liposits, Z., Sousa, N., Holsboer, F., Almeida, O.F. Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. *Mol. Psychiatry* 2005, 10, 790–798.
 21. Behl, C., Lezoualc'h, F., Trapp, T., Widmann, M., Skutella, T., Holsboer, F. Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology* 1997, 138, 101–106.
 22. Abraham, I., Harkany, E.M., Horvath, K.M., Veenema, A.H., Penke, B., Nyakas, C., Luiten, P.G. Chronic corticosterone administration dose dependently modulates Abeta (1–42) and NMDA-induced neurodegeneration in rat magnocellular nucleus basalis. *J. Neuroendocrinol.* 2000, 12, 486–494.
 23. Filippo Caraci, Agata Copani, Ferdinando Nicoletti, Filippo Drago. Depression and Alzheimer's disease: Neurobiological links and common pharmacological targets. *European Journal of Pharmacology* 2010, 626, 64–71.
 24. Anisman H.. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(1):4-20.
 25. Anisman, H., Kokkinidis, L., Merali, Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav. Immun.* 2002, 16, 544–556.
 26. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:116–1127.