

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: ΜΙΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Καταθλιπτικές Διαταραχές

Η πρώτη βιοχημική προσέγγιση της κατάθλιψης ανήκει στον Ιπποκράτη, ο οποίος πριν από δύομισι χιλιάδες χρόνια περιέγραψε τη μελαγχολία και την απέδωσε στην υπερπαραγωγή της μέλαινας χολής, από όπου και το όνομα μελαγχολία. Σύμφωνα με τον Ιπποκράτη, τέσσερις χυμοί του ανθρωπίνου σώματος καθορίζουν τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας: η μέλαινα χολή, η κίτρινη χολή, το φλέγμα και το αίμα. Η ορθή κρása των τεσσάρων χυμών αποτελεί τη βάση της προσωπικότητας. Η υπεροχή της μέλαινας χολής προκαλεί μελαγχολία, η υπεροχή της κίτρινης χολής προκαλεί μανία, η υπεροχή του φλέγματος προκαλεί άνοια και η υπεροχή του αίματος προκαλεί τον «αιματώδη» τύπο προσωπικότητας.

Αφετηρία της διερεύνησης του ρόλου των μονοαμινών στο κεντρικό σύστημα και κατ' επέκταση, στη διαμόρφωση των συναισθηματικών παραμέτρων της συμπεριφοράς αποτέλεσαν οι ακόλουθες κλινικές παρατηρήσεις:

- η ρεζερπίνη προκάλεσε κατάθλιψη σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ως αντιυπερτασικό φάρμακο
- η ισονιαζίνη προκάλεσε υπερθυμία και υπερδραστηριότητα σε ορισμένους φυματικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ως βακτηριοστατικό φάρμακο και
- καταθλιπτικοί ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αμφεταμίνες ως αντικαταθλιπτικά ή «θυμοληπτικά» φάρμακα παρουσίασαν μανιακόμορφες εικόνες.

Η διερεύνηση των μηχανισμών δράσης των ουσιών αυτών στο κεντρικό νευρικό σύστημα απέδειξε ότι:

(α) Η ρεσερπίνη παρεμποδίζει την επαναποθήκευση των κατεχολαμινών, ναραδρεναλίνης ή νορεπινεφρίνης (NA), ντοπαμίνης (DA) και επινεφρίνης (E) καθώς και της ινδολαμίνης σεροτονίνης ή 5- υδροξυτρυπταμίνη (5-HT) στους χώρους επαναποθήκευσης τους δηλαδή στα συναπτικά κυστίδια, προκαλώντας «έκπλυση» των προσυναπτικών ευρώνων οι οποίοι χρησιμοποιούν αυτές τις μονοάμινες ως νευροδιαβιβαστές στις αντίστοιχες συνάψεις.

(β) Η ισονιαζίνη και άλλοι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO-I) παρατείνουν την παρουσία και τη δραστηριότητα των μονοαμινών στις αντίστοιχες συνάψεις

(γ) Οι αμφεταμίνες, ενισχύουν την απελευθέρωση και εμποδίζουν την επαναπρόσληψη των κατεχολαμινών στις αντίστοιχες συνάψεις, αυξάνοντας την κατεχολαμινεργική δραστηριότητα. Η αντικαταθλιπτική δράση των αντικαταθλιπτικών θεωρείται εξάλλου ότι

ι οφείλεται στην αναστολή της επαναπρόσληψης των δυο βασικών μονοαμινών, της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης, από τη συναπτική σχισμή, στους αντίστοιχους προσυναπτικούς νευρώνες. Η αναστολή επαναπρόσληψης συνεπάγεται την παράταση της δράσης των υπόψη μονοαμινών και κατ' ακολουθία την ενίσχυση των αντίστοιχων νευροδιαβιβαστών.

Ο συνδυασμός των ευρημάτων αυτών της ψυχοφαρμακολογικής έρευνας αφενός και της κλινικής παρατήρησης αφετέρου, οδήγησε στην αρχική βιοχημική θεώρηση της κατάθλιψης που έγινε γνωστή ως υπόθεση της μονοαμινεργικής ανεπάρκειας.

Η Κλασική Υπόθεση της Μονοαμινεργικής Ανεπάρκειας

Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η κατάθλιψη οφείλεται σε υπολειτουργία των νοραδρενεργικών (NA) και των σεροτονινεργικών (5-HT) συνάψεων λόγω μείωσης της συγκέντρωσης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης στο μετασυναπτικό διάστημα και ιδιαίτερα, των υπόψη συνάψεων στο επίπεδο των μεταιχμιακών δομών ή αλλιώς του εγκεφάλου των συγκινήσεων.

Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες για την αποκατάσταση επικοινωνίας με τους νευρώνες-στόχους τους, όπου απολήγουν και με τους οποίους συνάπτονται, χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή την κατεχολαμίνη νοραδρεναλίνη (NA), την οποία παράγουν οι ίδιοι. Προσλαμβάνοντας με τους μηχανισμούς μεταβολικής τους υποστήριξης το αρωματικό αμινοξύ L-τυροσίνη, το μετατρέπουν με την επίδραση του ενζύμου τυροσινυδροξυλάση σε L-διοξυφαιτυλαανίνη (L-dopa) την οποία αποκαρβοξυλιώνουν με το ένζυμο διοξυφαιτυλαανινυδροξυλάση, σχηματίζοντας ντοπαμίνη. Την ντοπαμίνη μετατρέπουν σε νοραδρεναλίνη με την επίδραση του ενζύμου ντοπαμιν-β-υδροξυλάση και την εναποθέτουν σε ειδικά κυστίδια, τα οποία συγκεντρώνονται στα συναπτικά κομβία των νοραδρενεργικών αξονικών απολήξεων.

Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες για τις δικές τους ανάγκες επικοινωνίας με τους νευρώνες-στόχους τους, συνθέτουν και χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή την σεροτονίνη ή 5-υδροξυτροππαμίνη (5-HT). Προσλαμβάνοντας με τους μηχανισμούς μεταβολικής τους υποστήριξης το αρωματικό αμινοξύ τρυπτοφάνη, το υδροξυλιώνουν με τη δράση του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης συνθέτοντας 5-υδροξυτροππαμίνη. Το ενδιάμεσο αυτό προϊόν αποκαρβοξυλιώνουν με την επίδραση του ενζύμου αποκαρβοξυλ

άση των α-αρωματικών αμινοξέων, συνθέτοντας την 5-υδροξυτρυπταμίνη ή σεροτονίνη την οποία και εναποθηκεύουν στα συναπτικά κυστίδια τα οποία και συγκεντρώνουν στα συναπτικά κομβία των σεροτονινεργικών αξονικών απολήξεων.

Όταν η νευρωνική ώση οδηγείται στο επίπεδο της νευρωνικής απόληξης των συναπτικών κομβίων, απελευθερώνονται οι νευροδιαβιβαστές νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης αντίστοιχα, εντός της συναπτικής σχισμής. Η ζώνη της προσυναπτικής νευρωνικής μεμβράνης μέσω της οποίας πραγματοποιείται η απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών χαρακτηρίζεται ως «ενεργός ζώνη».

Την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών εντός της συναπτικής σχισμής ακολουθεί αντιστρεπτή χαλαρή σύνδεση των μορίων τους, καθορισμένης χρονικής διάρκειας με ειδικά επιφανειακά μόρια και μοριακά συμπλέγματα της μετασυναπτικής μεμβράνης του νευρώνα στόχου στους υποδοχείς. Η σύνδεση του νευροδιαβιβαστή με τους αντίστοιχους υποδοχείς πυροδοτεί σειρά βιοχημικών μεταβολών στο μετασυναπτικό νευρώνα, οι οποίες υλοποιούν τη μεταβίβαση της νευρωνικής ώσης-πληροφορίας από το προσυναπτικό στο μετασυναπτικό νευρώνα. Ακολουθεί μετά η απομάκρυνση του νευροδιαβιβαστή με δυο διαφορετικούς μηχανισμούς,

- είτε με καταβολισμό του σε αδρανή παράγοντα,
- είτε με επαναπρόσληψή του από τον προσυναπτικό νευρώνα και εκ νέου εναποθήκευση στα συναπτικά κυστίδια.

Ο καταβολισμός της μεν νοραδρεναλίνης γίνεται ύστερα από επίδραση των ενζύμων αρχικά της μονοαμινοξειδάσης-A (MAO-A) και στη συνέχεια της κατεχολορθομεθυλτρανσεράσης (COMPT), με τελικό παράγωγο την 3-μεθοξύ-4-υδροξυφαινύλ-γλυκόλη (MHPG), της δε σεροτονίνης με την επίδραση της μονοαμινοξειδάσης-A και τη μετατροπή της σε 5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ (5-HIAA). Τα καταβολικά αυτά προϊόντα απομακρύνονται στη γενική κυκλοφορία και αποβάλλονται από τους νεφρούς και τα ούρα.

Ο μηχανισμός της επαναπρόσληψης των ακέραιων μορίων των νευροδιαβιβαστών πραγματοποιείται με ενδοκύττωση τους σε ειδικές θέσεις της προσυναπτικής μεμβράνης και με επαναχρησιμοποίηση τους στα επί τόπου αναδομούμενα συναπτικά κυστίδια με τα μόρια των προηγούμενων κυστιδίων.

Σύμφωνα με την αρχική βιοχημική υπόθεση, η κατάθλιψη αποδόθηκε σε ανεπαρκή λειτουργία των μονοαμινοεργικών νορεπινεφρινεργικών και σεροτονινεργικών απολήξεων από έλλειψη ή ανεπαρκή παραγωγή NE και 5-HT.

Τα κύρια επιχειρήματα αυτής της υπόθεσης ήταν ότι φαρμακευτικοί παράγοντες όπως αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης αυξάνουν τη στάθμη της NE και της 5-HT και τη διάρκεια της παρουσίας τους στη συναπτική σχισμή των αντίστοιχων συνάψεων. Εξάλλου τα κλασσικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της NE και 5-HT από τους αντίστοιχους προσυναπτικούς νευρώνες, αυξάνουν τη στάθμη και παρατείνουν την εκεί παρουσία και δράση τους.

Όμως η αρχική υπεραπλουστευμένη αυτή βιοχημική υπόθεση δεν απάντησε σε αρκετά ερωτήματα της κλινικής πρακτικής, δυο από τα οποία είναι κεφαλαιώδη:

- Πρώτον, το θεραπευτικό αποτέλεσμα αυτών των φαρμάκων απαιτεί χρόνο τριών έως και έξι εβδομάδων, όταν τελικά η κατάθλιψη ανταποκρίνεται θεραπευτικά στη χορήγηση τους, ενώ η επίδραση τους στις συνάψεις είναι σχεδόν άμεση μετά τη λήψη της πρώτης δόσης και
- δεύτερον, ένα ικανό ποσοστό καταθλίψεων δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με τις εν λόγω ουσίες.

Η Υπόθεση των Βιολογικών Μεταβολών των Υποδοχέων

Η σύνδεση των μορίων των νευροδιαβιβαστών NE και 5-HT με ειδικά μόρια στην επιφάνεια της μετασυναπτικής μεμβράνης αποτελεί την απαρχή μιας σειράς βιολογικών μεταβολών στις λειτουργίες του μετασυναπτικού νευρώνα. Ειδικά μόρια, οι υποδοχείς, «αναγνωρίζουν», προσελκύουν και συνδέονται με μόρια NE και 5-HT. Για κάθε νευροδιαβιβαστή υπάρχουν περισσότερα είδη υποδοχέων και η σύνδεση του νευροδιαβιβαστή με κάθε επί μέρους είδος υποδοχέα εξυπηρετεί διαφορετικούς φυσιολογικούς ρόλους.

Ανεξάρτητα από το είδος των υποδοχέων και των νευροδιαβιβαστών που, ως πρώτοι αγγελιοφόροι πληροφοριών, συνδέονται μ' αυτούς, τα επακόλουθα σύνδεσης νευροδιαβιβαστών-υποδοχέων είναι άμεσα, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Τα μέχρι σήμερα γνωστά συστήματα δευτέρου αγγελιοφόρου είναι τέσσερα: αδενοσινο-3'-5'-κυκλικό μονοφωσφορικό οξύ-cAMP, τριφωσφατιδυλινοσιτόλη-IP3 και διακυλογλυκερόλη-

DAG, καθώς και το αραχιδονικό οξύ, εκ των οποίων μόνο τα τρία πρώτα έχει διαπιστωθεί να εμπλέκονται στη νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση.

Τη σύνδεση του υποδοχέα με τον αντίστοιχο νευροδιαβιβαστή ακολουθεί η σύζευξη του με ένα ειδικό μόριο πρωτεΐνης στο εσωτερικό της μετασυναπτικής μεμβράνης. Πρόκειται για ειδικές πρωτεΐνες, τις πρωτεΐνες G, των οποίων ο φυσιολογικός ρόλος είναι να δραστηριοποιούν ή να αναχαιτίζουν, ανάλογα με το είδος του υποδοχέα που συνδέονται, ένζυμα υπεύθυνα για τη σύνθεση των δευτέρων αγγελιοφόρων (τέτοια ένζυμα είναι η αδενελική κυκλάση, η φωσφολιπάση Cβ-PL-Cβ και η φωσφολιπάση A2-PLA2). Οι πρωτεΐνες G, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως διαμεσολαβητές και οι οποίοι δραστηριοποιούν τα εν λόγω ένζυμα, συμβολίζονται ως Gs (G-stimulants), ενώ εκείνες που τα αναστέλλουν συμβολίζονται ως Gi (G-inhibitories).

Οι φωσφοροπρωτεΐνες αποτελούν τους τρίτους αγγελιοφόρους. Οι δραστηριότητες-ρρυθμίσεις αυτών αφορούν: (α) άμεσες απαντήσεις προσαρμογής του νευρώνα στις πληροφορίες που δέχεται, (β) βραχυπρόθεσμες ρυθμίσεις της λειτουργικής του κατάστασης και (γ) μακροπρόθεσμες μορφολογικές μεταβολές.

Σύμφωνα με την υπόθεση των βιολογικών μεταβολών των υποδοχέων, η κατάθλιψη δεν οφείλεται στην καθαυτό ελλειμματική παρουσία της NE και της 5-HT στις αντίστοιχες συνάψεις, αλλά στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτής της μειωμένης παρουσίας των εν λόγω νευροδιαβιβαστών. Η μειωμένη παρουσία NE και 5-HT στο επίπεδο των αντίστοιχων συνάψεων, σύμφωνα με τις μελέτες της βασικής φαρμακολογίας, οδηγεί στην ανάπτυξη υπερευαισθητοποίησης κατά κύριο λόγο των β-αδρενεργικών υποδοχέων της NE και των 5-HT₂ υποδοχέων της σεροτονίνης. Ο όρος υπερευαισθητοποίηση των υποδοχέων σημαίνει δομικές και λειτουργικές μοριακές μεταβολές των μετασυναπτικών νευρώνων-στόχων και μεταφράζεται αφ' ενός σε αύξηση του αριθμού των υποδοχέων και αφ' ετέρου σε αύξηση των δραστηριοτήτων (upregulation), σε όλα τα διαδοχικά επίπεδα λειτουργίας των αντίστοιχων μετασυναπτικών νευρώνων.

Είναι γενικά παραδεκτό και επαρκώς βεβαιωμένο, ότι τα φάρμακα που ασκούν αντικαταθλιπτική δράση, σε βραχύ χρόνο μετά τη χορήγηση τους αυξάνουν τη στάθμη των δύο κρίσιμων μονοαμινών, της NE και της 5-HT στη συναπτική σχισμή των αντίστοιχων συνάψεων, αλλά η αντικαταθλιπτική δράση τους εκδηλώνεται μετά από πάροδο 3-6 εβδομάδων. Αυτό η διαπίστωση υποδηλώνει πως η αντικαταθλιπτική δράση τους πρέπει να αναζητηθεί σε μοριακές μεταβολές που προκαλούν σε απώτερο της αρχικής χο

ρήγησης τους χρόνο, μεταβολές, που ακολουθούνται από χρονική συσχέτιση με το εκδηλούμενο κλινικό αποτέλεσμα. Με βάση αυτή την υπόθεση, η κατάθλιψη θα πρέπει να θεωρηθεί κατά συνέπεια όχι ως αποτέλεσμα αυτής καθ' εαυτής της μειωμένης παρουσίας των μονοαμινών στις αντίστοιχες συνάψεις αλλά των αλλοιώσεων του όλου συστήματος μετάδοσης πληροφοριών σε μακροχρόνια βάση.

Στο επίπεδο των υποδοχέων έχει διαπιστωθεί ότι η μακροχρόνια ελλειμματική παρουσία NE και 5-HT στις αντίστοιχες συνάψεις έχει ως συνέπεια την αύξηση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων και των 5-HT₂-σεροτονινεργικών υποδοχέων.

Με βάση αυτά τα δεδομένα διαμορφώθηκε η υπόθεση που αποδίδει τα συμπτώματα της κατάθλιψης σε υπερευαισθητοποίηση των β-αδρενεργικών και των 5-HT₂ σεροτονινεργικών υποδοχέων. Αυτή η υπερευαισθητοποίηση (upregulation) είναι δυνατό να αποτελεί άμεσο ή έμμεσο αποτέλεσμα της έλλειψης των μονοαμινών, της NE και της 5-HT, αλλά πάντως αποτέλεσμα μακροπρόθεσμης εγκατάστασης. Το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα προϋποθέτει καταστολή της υπερευαισθητοποίησης (down regulation) των υποδοχέων, αλλά ερμηνεύει μόνο εν μέρει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της κατάθλιψης σε βιοχημική βάση.

Η υπόθεση αυτή της υπερευαισθητοποίησης των υποδοχέων αδυνατεί εντούτοις να απαντήσει σε ορισμένα καίρια ερωτήματα, όπως η πολυμορφία των κλινικών εικόνων της κατάθλιψης, η μη θεραπευτική ανταπόκριση ποσοστού 30% των καταθλιπτικών στην αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία και η αντικαταθλιπτική δράση ουσιών που δεν προκαλούν ουσιαστικές μεταβολές στα αδρενεργικά ή τα σεροτονινεργικά νευρωνικά συστήματα. Η προσπάθεια για απαντήσεις σε αυτά τα ερωτήματα οδηγεί στην αναζήτηση των βιολογικών φαινομένων, που σε μοριακό επίπεδο, ακολουθούν την νευροδιαβιβαστική επικοινωνία, πέρα από το επίπεδο των υποδοχέων.

Τα φαινόμενα αυτά διερευνώνται πλέον τόσο σε επίπεδο λειτουργιών του μετασυναπτικού, όσο και του προσυναπτικού νευρώνα, καθώς και σε επίπεδο άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων, όπως είναι τα χολινεργικά, τα ντοπαμινεργικά και τα πεπτιδεργικά. Σύμφωνα με τα ευρήματα των πλέον πρόσφατων ερευνών, οι απαντήσεις των απάντητων ερωτημάτων της απλουστευμένης υπόθεσης της βιολογικής μεταβολής των υποδοχέων, φαίνεται να ευρίσκονται στην αποκωδικοποίηση των μηχανισμών αυτορύθμισης των υποδοχέων.

Η Υπόθεση Αυτορρύθμισης των β-αδρενεργικών και των 5-HY2-σεροτονινεργικών Υποδοχέων

Σύμφωνα με τη υπόθεση αυτή, που είναι προέκταση της προηγούμενης, η σύνδεση των νευροδιαβιβαστών (NA και 5-HT) με τους αντίστοιχους υποδοχείς οδηγεί σε μια πολύπλοκη και αλυσιδωτή σειρά μοριακών βιοχημικών διεργασιών, μέσω των οποίων εξυπηρετούνται μηχανισμοί αυτορρύθμισης της λειτουργίας και δομής των υποδοχέων. Οι διεργασίες αυτές έχουν χρονική διάρκεια αρκετών ημερών και επεμβαίνουν στη ρύθμιση και άλλων υποδοχέων. Υπάρχει λοιπόν επικοινωνία και αλληλεπίδραση των διαφόρων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (cross-talking).