

Depresyon Patofizyolojisinde Hippokampusun Rolü

The Role of Hippocampus in the Pathophysiology of Depression

M. Çağdaş Eker ¹, Özlem Donat Eker ²

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir

² Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

ÖZET

Eş seçiminden belleğe, çok önemli işlevleri olan hippocampusun, aynı zamanda limbik korteksin bir parçası olarak emosyonların düzenlenmesinde de önemli görevleri vardır. Major depresif bozukluk (MDB) patofizyolojisinde rol oynayan pek çok beyin bölgesiyle olan karşılıklı etkileşimi yanı sıra hippocampusun antidepresanlara yanıt olarak gözlenen nörojeneze de sahne olması beyin görüntüleme çalışmalarında ön plana çıkmasını sağlamıştır. Nörojenezden sorumlu olan beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) anti-depresan yanıt ile ilişkili olduğu ve nöroenez engellendiği takdirde antidepresan ilaçların etkisiz kaldığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Depresyonda BDNF düzeyinin düşmesi sonucu nöroenezin azalması ile birlikte glukokortikoidlerin de olumsuz etkileri ile hippocampusta atrofi gelişmesi beklenmektedir. Bununla birlikte yineleyici ve ağır seyreden depresyonların hippocampal hacimde (HKH) küçülmeye yol açması daha olasıdır, çünkü ilk atak depresyon hastalarının manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ölçülen HKH'leri sağlıklı kişilerden çoğunlukla farklı bulunmamıştır. Bu bulgular, hippocampustaki atrofının ancak uzun dönemde gözlenebileceği ve BDNF düşüklüğünün bu duruma zemin hazırladığını düşündürmektedir. Buna karşılık hastalık öncesinde genetik ya da çevresel nedenlerle HKH'nin küçük olmasının da MDB'a yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüşse de bu tür bir yatkınlık için yeterli kanıt bulunmamaktadır ve depresyon seyrinde hippocampusta küçülmenin olduğuna yönelik görüş daha ön plana çıkmaktadır. İlk atak MDB hastalarında saptanan serum BDNF (sBDNF) düzeyindeki düşüklüğe karşın hastaların HKH'lerinin sağlıklı bireylerden farklı bulunmaması ve sBDNF düzeyi ile HKH arasında sadece hastalarda pozitif korelasyon gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir. Bu bulgu, depresif hastaların hippocampuslarının BDNF düzeylerindeki dalgalanmalara hassas olduğunu düşündürmüştür. BDNF'nin MDB patogenezinde oynadığı rolün daha iyi aydınlatılabilmesi için hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenindeki dengesizlikler ve monoaminlerin etkilerinin de göz önünde tutulduğu izlem çalışmalarına gereksinim vardır. Elde edilecek sonuçlar dirençli veya yineleyici depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Sözcükler: hippocampus, depresyon, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nöroenez, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

ABSTRACT

Hippocampus, as a part of the limbic cortex, has a variety of functions ranging from mating behavior to memory besides its role in the regulation of emotions. The hippocampus has reciprocal interactions of with other brain regions which act in the pathophysiology of major depressive disorder (MDD). Moreover, since the hippocampus is a scene for the neurogenesis, which can be seen as a response to antidepressant treatment, the hippocampus became a focus of attention in neuroimaging studies of MDD. It has been shown that brain derived neurotrophic factor (BDNF), that is responsible from the neurogenesis, is associated with the response to the antidepressants and antidepressant drugs are ineffec-

tive if neurogenesis is hindered. Hippocampal atrophy is expected with the decrease of neurogenesis as a result of the lower BDNF levels with the deleterious effects of glucocorticoids in depression. Recurrent and severe depression seems to cause such a volume reduction though first episode MDD subjects do not differ from healthy individuals in respect to their hippocampal volumes (HCVs) measured by magnetic resonance imaging methods. One may argue regarding these findings that the atrophy in the hippocampus may be observed in the long term and the decrease in BDNF levels may predispose the volume reduction. Although it has been postulated that smaller HCV as a result of genetic and environmental factors and prior to the illness, may cause a vulnerability to MDD, sufficient evidence has not been accumulated yet and the view that HCV loss develops as depression progresses is widely accepted. Findings that serum BDNF (sBDNF) is lower in MDD patients though HCVs of patients do not differ from healthy individuals and the positive correlation of sBDNF with HCV seen only in the patient group support this view. It can be assumed that depressed patients have sensitivity for the fluctuations in BDNF levels. Follow-up studies which consider effects of hipotalamo-pituiter-adrenal axis dysregulation and monoamine systems are needed to further elucidate the role of BDNF in the pathogenesis of MDD. Results of these studies may lead the way for the treatment of resistant or recurrent depressive disorder.

Keywords: hippocampus, depression, neurogenesis, brain derived neurotrophic factor (BDNF), magnetic resonance imaging (MRI)

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1: 11-21

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

M. Çağdaş Eker, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir , Turkey

E-mail: ekercagdas@yahoo.com

Major depresif bozukluk, % 5-17 arasında değişen yaşamboyu sıklığı ile dünyada en sık görülen rahatsızlıklar arasında yer almaktadır.^{1,2} Bu nedenle riskli bireylerin ve daha etkili tedavi yöntemlerinin belirlenmesi için çok büyük bir çaba harcanmaktadır. Bu bağlamda manyetik rezonans görüntüleme girişim gerektirmeyen ama aynı zamanda in vivo bilgiler sağlayabilen bir yöntem olduğundan beyin araştırmalarında ön plana çıkan bir tekniktir.

Stres ile depresyon arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişkide kesişen noktalardan ikisi glukokortikoid yanıtı ve yeni nöron oluşumundaki bozulmadır ve kesişim noktası da hipokampus gibi görünmektedir.³ Bu yazıda hipokampusun nörotrofik faktörler üzerinden manyetik rezonans çalışmaları da göz önünde bulundurularak depresyon patogenezindeki rolü üzerinde durulacaktır.

Nöroenezin Tarihçesi

Bilim çoğunlukla yerleşik olan düşüncelerin değişmesi ile ilerler ve sanıldığı gibi ilerleme yavaş yavaş yavaş değil sıçramalarla olmaktadır. Fakat bilimadamları yeni bilgiler konusunda çoğunlukla tutucudur ve yeni bilgileri kabullenmek çok uzun bir zaman alabilmektedir. Nitekim Cajal'ın "*Erişkinlerde sinir yolları sabittir ve değişmez. (Nöronların) Hepsini ölebilir ama hiçbirini geri*

gelmez." şeklindeki görüşü sinirbilimleri dünyasında zıt görüşe uzun bir süre şans tanımamıştır.⁴

1960'lara gelindiğinde Altman ve Das erişkin sıçanlarda yeni nöron oluşumunu (nörogenez) defalarca gösterdikleri halde bu yeni bilgiler görmezden gelinmiştir.⁵⁻⁷ 1970'lerin sonundan başlayarak Kaplan ve arkadaşları da sıçanlarda nörogenezi göstermesine karşın yine beklenen ilgiyi uyandıramamıştır.⁸⁻¹⁰ 1980'lerde dişi kanaryalarda nörogenezin gösterilmesi ile nörogeneze ilgi yavaş yavaş gelişmeye başlamıştır.¹¹ Yeni geliştirilen teknikleri kullanarak Gould ve arkadaşları, glukokortikoidlerin sıçanlarda nörogenezi baskıladığını göstermiş ve bu çalışma ile erişkin memelilerde de nörogenezin varlığı yaklaşık 15 yıl önce genel olarak kabul edilmeye başlanmıştır.¹²

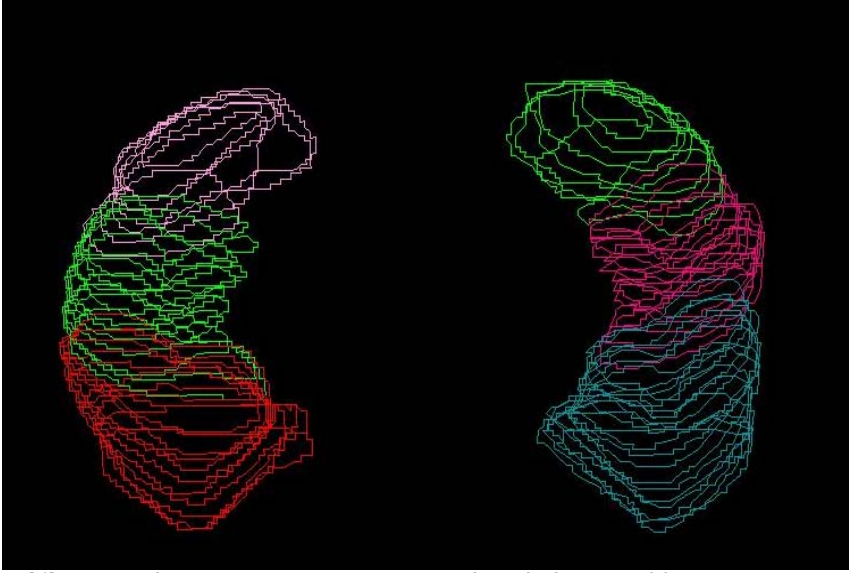
Primatların, bir memeli sınıfı olmasına karşın nörogenezin primatlarda da olup olmadığı sorusunun yanıtlanması gerekmekte idi. Gould ve arkadaşları, bir dizi çalışma ile değişik primat türlerinin erişkinlerinde de nörogenezin varlığını gösterdikten sonra sıra erişkin homo sapiens sapiens'te nörogenezin varlığını göstermeye gelmişti.^{4,13-17} Manganas ve arkadaşları kısa bir zaman önce manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile erişkin insanlarda nörogenezin varlığına ilişkin *in vivo* bazı kanıtlar sunmuşlardır.¹⁸ Konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) canlılarda hücresel düzeydeki değişiklikleri göstermesi imkansız olduğundan MRS ile nörogenezin kimyasal kanıtlarına ulaşılmıştır. Bu çalışma ile nörogenezin erişkin insanlarda da diğer memelilerde olduğu gibi iki bölgede sürdüğü gösterilmiştir: olfaktör bulbus ve hipokampus. (Nörogenezin tarihçesini merak edenler için Balu ve Lucki'nin bir ayrıntılı gözden geçirme yazısı bulunmaktadır).

Hippokampusun Yapısı ve İşlevlerine Bakış

Hippokampus hayvan stres modellerinde önemli bir yere sahiptir. Avcı stresi gibi zorlanmalara maruz bırakılan sıçanlarda hipokampusa dayalı (örn. uzaysal) bellek işlevlerinin yanı sıra nöronal plastisite ve nörogenezin bozulduğu bilinmektedir.¹⁹ Sözü edilen sonuçlar sıçanlara kortikosteroid uygulaması ile de elde edilebilmektedir.¹⁹ Hippokampusun glukokortikoidlerin nörotoksik etkilerine çok açık olduğu gözönüne alındığında bu durum hiç de şaşırtıcı değildir.²⁰⁻²² Öte yandan hipokampus glukokortikoidlerin salgınmasında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenindeki rolü ile önemli düzenleyici etki-lerde de bulunmaktadır.²³

Gerek glukokortikoid salgınımındaki rolü gerekse emosyonların düzenlenmesindeki görevi nedeni ile ilgi odağı olan hipokampus, koronal anatomik kesitlerde denizatına (*syngnathidae hippocampus*) benzetildiğinden ismini bu küçük balıktan almıştır. Beyindeki yerleşimi temporal lobun derinlerinde, lateral ventrikül ile bazal gangliyanın komşuluğunda olan hipokampus amigdala ile birlikte limbik korteksi oluşturmaktadır.²⁴ Amigdala histolojik olarak çekirdek yapısına daha yakın olduğu halde hipokampus daha çok kortikoid (korteks benzeri) yapıdadır.²⁴ Bu özelliği sayesinde hipokampus, limbik sistemin hem subkortikal hem de kortikal yapıları ile yakın ilişkide bulunarak emosyonların düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır.²⁴

Histolojik olarak hipokampus üç bölüme ayrılmaktadır ve bu üç bölümün tamamına hippokampal formasyon adı verilmektedir. İlk bölüm cornu ammonis¹⁻⁴ bölgelerinin oluşturduğu esas hippokampus (proper) diğer bölümler ise dentat girus ve subiculumdur.²⁴ Ancak, hippokampusu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile histolojik olarak incelemek mümkün olmadığından hippokampus MRG çalışmalarında sıklıkla baş, gövde ve kuyruk (Şekil-1) ya da daha kabaca anterior ile posterior olarak bölümlenmektedir.



Şekil.1. Hippokampusun BRAINS2 programı ile üç bölüme ayrıldığı MR görüntüsü

Nitekim yaptığımız bir başka çalışmada anterior hippokampus gri madde hacminin eğitim düzeyi ile ilişkili olduğunu gösterdik.²⁸ Anterior hippokampusun geri cevherindeki bu hacim artışının örgün öğrenimde geçen süre boyunca kişinin yeni bilgileri öğrenmesine bağlı olarak gelişen bölgesel nörogenez ve yeni sinaps oluşumu ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bu açıdan bakıldığında elde ettiğimiz bulgu, hippokampal nöronların sürekli öğrenmeye yönelik uzun süreli bir uyum gösterdiklerini düşündürmektedir.²⁸

Hippokampusun HPA eksenine ilişkin görevleri ve bellek ile ilgili iyi tanımlanmış işlevleri yanısıra koku ile ilişkili işlevleri de vardır. DiRocco ve Xia'nın yaptığı çalışmada baskın ve çekinik erkeklerle karşılaşan dişi sıçanların baskın erkeği tercih etmelerinde feromonların etkili olduğunu düşündüren sonuçlara ulaşılmıştır.²⁹ Baskın erkek feromonunun dişi sıçanın hippokampusunda nörogenezi tetiklediği gösterilmiş ve tercihte nörogenezin rol oynayabileceğine işaret edilmiştir. Bir zamanlar varlığı kesinlikle red edilen ve görmezden gelinen nörogenezin böylelikle memelilerin eş seçimini bile etkilediği görülmektedir.

Hippokampus ve BDNF'nin Depresyondaki Rolü

Memelilerin duygusal yaşantısında hipokampus sadece eş seçiminde değil genel olarak emosyonların düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Vücudumuzdaki her işlevin homeostaz ve türün sürekliliği için olduğu ve emosyonların da bu amaca hizmet ettiğini, beynimizin de emosyonların hizmetinde akılcıca plan yapmak üzere evrimleştiğini söyleyebiliriz. Bu sayede homeostaz ya da türün devamı için hangi seçeneğin çıkarlarımıza daha uygun olduğunu belirleyip ona göre hareket edebiliriz. Bu açıdan bakıldığında emosyonlarını en verimli şekilde kullanan memelilerin homo sapiens sapiens olduğu çok açıktır. James Papez'in 1937 yılında hipokampusu emosyonların düzenlemesinde görevli "Papez Devresi"nin merkezine oturtmasının ardından hipokampus araştırmalara sıkça konu olmuştur.³⁰ Son yıllarda ise depresyonda rol oynadığı düşünülen tüm beyin bölgeleri ile yakın ilişkide olması nedeniyle hipokampusun depresyon patofizyolojisinde de merkeze oturması uzun sürmemiştir. Depresyon modeli geliştirilen sıçanların hipokampuslarında nöroenezin bozulduğu ve antidepresanların nöroenezin nörotrofik faktörler üzerinden artırdığı gözlenince dikkatler, hipokampus ile antidepresanların ilişkisi üzerine odaklanılmıştır.³¹ Nöroenez ile tutarlı bir şekilde en çok ilişkilendirilen nörotrofik faktör ise beyin kökenli nörotrofik faktördür (brain derived neurotrophic factor = BDNF). BDNF sadece antidepresan ilaçlarla değil aynı zamanda egzersiz ve sosyal etkileşim veya uyaran bakımından zengin ortamlarda da artış gösterir; fakat bu olumlu etki hipokampusu özgü görünmektedir.³¹

Bu bilgiler sonucu yine de "BDNF'nin tedavi ile yükselmesinin bir klinik anlamı var mı? Nöroenezin tedavi için ne önemi var?" şeklinde soruların akla gelmesi olağandır. Nöroenezin depresyon tedavisindeki yerine ilişkin en önemli çalışmayı Santarelli ve arkadaşları gerçekleştirmiştir.³² Bu çalışmada bir grup sıçanın (hippokampustaki nöroenezin kaynağı olan) subgranüler bölgelerine radyasyon uygulanarak nöroenez engellenmiştir ve nöroenezin engellenmesi sonucunda antidepresanların etki gösteremediği anlaşılmıştır. Yine de nöroenezin yaşlılarda devam etmeyebileceği, buna karşılık yaşlılarda da AD etkinliğinin gözlenmesi nedeniyle bu bilgiyi temkinli değerlendirmeliyiz.¹⁸ Ayrıca, hayvanlarda nöroenezin engellenmesinin doğrudan depresif ya da anksiyete benzeri belirtilere yol açmadığı, sadece antidepresanların olumlu etkilerinin ortaya çıkışını engellediği akılda tutulmalıdır.³³

Depresyon ve antidepresanlarla hipokampusun ilişkisini gösteren hayvan çalışmalarından sonra sıra insanlarda ne olduğunu anlamaya gelmişti. Karege ve arkadaşlarının major depresif bozukluk (MDB) hastalarında serum BDNF (sBDNF) düzeylerindeki düşüklüğü göstermesinin ardından bizim ekibimiz de ayrı bulguyu tekrarlamış, dahası etkin antidepresan tedavi ile sBDNF düzeylerinin normale döndüğünü göstermiştir.^{34,35}

Hippokampus ve MRG çalışmaları

Yukarıda sözü edilen tüm bu bilgileri birleştirdiğimizde, depresyonda bozulmuş nöroenez ve glukokortikoidlerin olumsuz etkileri de gözönüne alınırsa, depresyon ile beraber hippocampusta atrofi gelişmesi beklentisi doğmaktadır. Bununla birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hippocampus hacmini ölçen çalışmaların sonuçları ilk bakışta tutarsız görünmektedir: Bazı çalışmalarda hippocampal hacim depresif hastalarda sağlıklı kişilerden küçük bulunmuş iken bazı çalışmalarda ise bir fark saptanamamıştır.

Tutarsız görünen literatür gözden geçirildiğinde ise çalışmaların bazı özellikleri kıstas alındığında önemli bir kısmının tutarlı sonuçlar verdiği görülmüştür. Yaptığımız bir gözden geçirme ile hippocampus hacmini küçük bulan çalışmalarda orta yaş üstü, ağır ve yineleyici atak geçiren hastaların çoğunlukta olmasının ortak bir özellik olduğunu gösterdik.³⁶ 40 yaş altında ya da ağır olmayan hastalar alındığında ise hippocampal hacim farkı saptanamamaktadır. Bu durum, ilk atakla hippocampusta hacim değişikliğine yansımayan bazı işlev ve şekil bozukluklarının geliştiği ve yineleyen ataklarla bu şekil bozukluğunun daha geniş boyutlara ulaşarak küçülme şeklinde kendisini gösterebileceği şeklinde yorumlanabilir.^{37,38} Bu sonucu öngören glukokortikoid varsayımı da kısaca şöyle özetlenebilir: Kronik strese uzun süre maruz kalmak glukokortikoidlere de uzun süre maruz kalmaya yol açar; bu durumda glukokortikoidler, nöroenez engeller ve atrofiye neden olarak hippocampusta küçülmeye yol açar.³⁹

Ancak glukokortikoid varsayımının atladığı iki önemli nokta bulunmaktadır. Birincisi, HPA eksen bozukluğu ailesel depresyonu, psikotik depresyonu ya da ağır depresyonu olanlarda tutarlı sonuçlar vermektedir.⁴⁰ İkincisi, hippocampusu küçük bulan çalışmalarda HPA ekseninde bozukluk olduğu gösterilebilmiş değildir.^{41,42} Yukarıda sözü edilen tespiti açıklayabilmek için ise depresyon patogenezinde nörotrofik varsayım ile glukokortikoid varsayımları birleştirmek gerekmektedir. Nörotrofik varsayım göre nöroenezdeki bozulma depresyon patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.⁴³ BDNF düzeylerindeki düşüş glukokortikoidlerin de etkisi ile hippocampusta atrofiye neden olabilecektir.³⁶

Depresyona Yatkınlık ve Hippokampus

Yine de olaylara tersinden bakmak ve diğer bir olasılığı da gözönüne almak gerekmektedir: Acaba halihazırda küçük hippocampus hacmi (HKH) depresyona yatkınlığa zemin hazırlıyor olabilir mi? Bu görüşe ilişkin en önemli kanıt Gilbertson ve arkadaşlarının yaptıkları bir tek-yumurta ikizleri çalışmasıdır.⁴⁴ Çalışmaya ikiz çiftlerinden oluşmuş dört grup gönüllü alınmıştır. İkizlerden biri Vietnam savaş gazisi iken diğer kardeş Vietnam'a gitmemiştir. Bu savaş gazilerinin ise bir grubunda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gelişmiş iken bir kısmında TSSB gözlenmemiştir. Bazı gaziler TSSB gelişmesine neden daha dirençli ya da daha duyarlıdır? Sorunun yanıtını çatışmaya katılmamış ikizlerin hippocampusları vermektedir. İkizlerin kendi arasında HKH farkı

bulunmamıştır: İkiz kardeşlerinde TSSB gelişen sağlıklı bireylerin HKH'leri, TSSB gelişen ikiz kardeşleri ile aynı bulunmuştur. Dahası, hastaların hippokampus hacimleri ile TSSB şiddeti negatif korelasyon göstermekte ve bu ilişki sağlıklı ikizlerin HKH'leri ile kardeşlerinin TSSB şiddeti arasında da gözlenmektedir. Dolayısı ile HKH küçüklüğü TSSB için bir risk faktörü gibi görünmektedir.

Hayvan çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Micheal Meaney'nin çalışmalarında doğum sonrası dönemde şefkat görmeyen sıçanların hippokampuslarında DNA metilasyonu yoluyla epigenetik değişikliklerin geliştiği ve stres yanıtında kalıcı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Annenin çocuğuna gösterdiği ilginin ise çocuğun strese verdiği yanıtı azalttığı görülmüştür.⁴⁵⁻⁴⁷ Kalıtımın ise hippokampus aracılığı ile stres yanıtına katkısı Lyons ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile ortaya konmuştur.⁴⁸ Bir grup yavru makak, annelerinden geçici süre ayrılmış ve ayrılığa verdikleri tepki ile bu stres sırasında gelişen kortizol düzeylerine bakılmıştır. Yavrular büyüdüğünde ise hippokampus hacimleri ölçülmüş ve anneden ayrıldığında daha çok ağlayanların büyüdülerinde hippokampuslarının daha küçük olduğu gözlenmiştir. Fakat hippokampus hacmindeki varyansın %54'ünü babalarının hippokampus hacmi açıklamaktadır; dolayısı ile babalarının hippokampusları ne kadar büyükse yavrularda (annelerinden ayrıldıkları sırada) o kadar az stres tepkisi gelişmiştir. Bu durum annenin ilgisi kadar babadan geçen genetik yapının da primatlarda önem taşıdığını göstermektedir.

Erişkin insanlarda yapılan çalışmalar ise küçük hippokampusun depresyona yatkınlık yaratıp yaratmadığı sorusuna kısmen yanıt verebilmektedir. Biri iki yıllık diğeri üç yıllık iki izlem çalışmasında ilgi alanı analizi (region of interest analysis) ile hippokampus incelenmiş ve izlemin başında daha küçük hippokampusa sahip olan depresyon hastalarının daha kötü bir gidişe sahip oldukları görülmüştür.^{49,50} Ancak bu iki çalışmada ilk atak MDB hastaları yanısıra yineleyici MDB hastaları alındığından sonuçları genelleştirmek ve HKH küçüklüğünün depresyona yatkınlığa neden olduğunu söylemek güçtür.

Frodil ve arkadaşlarının aynı grup hastayla yaptığı vokal tabanlı morfometri (voxel based morphometry = VBM) çalışmasından çıkan sonuç ise hastalık sürecinde hippokampusun giderek küçüldüğü ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların hippokampuslarının iyi yanıt veren hastalarinkine oranla üçüncü yılın sonunda daha küçük olduğudur.⁵¹ Bu sonuç ise hippokampusun hastalık süreci içinde giderek küçüldüğü şeklindeki görüşü desteklemektedir.

Sonuç

Son yıllarda nörotrofik faktör hipotezinin daha önplana çıktığını ve HKH küçülmesinin hastalık sürecinin bir sonucu olabileceği daha çok kabul görmektedir. Dahası depresyonda nöroenezin bozulmasının işlevsel anlamda kişiyi depresyonun etkilerinden koruyucu olabileceği bile öne sürülmüştür. Nöronal etkinliğe dayalı nöroenez artışının tüm hippokampusta etkinliği neden olacağı ve hippokampusun böylelikle yeni deneyimlere uyum sağlayarak yeni davranışları öğreneceği varsayımından hareketle Krishnan ve Nestler, stres verici olaylar sırasında sağlam kalmış (intakt) nöroenezin uyumu bozacak (maladaptif) deneyimlerin daha çok öğrenilmesine ve "depresif

sekel" gelişimine yol açacağını öne sürerek nöroenezdeki bozulmanın doğal bir uyum süreci olduğunu belirtmişlerdir.³³

Biz de yaptığımız bir başka çalışmada sBDNF düzeylerinin sağlıklı bireylerde hipokampal hacimlerle ilişki göstermediğini ancak, ilk atak depresyon hastalarının sBDNF düzeyleri ile HKH'leri arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösterdik: Depresyondaki bireylerin hipokampusları BDNF düzeyindeki değişikliklere hassas hale gelmektedir.⁵² İlk atak depresyon hastalarının hipokampal hacimlerini ise sağlıklı bireylerden farklı bulmadığımız için şu sonuca vardık: Zamanla, BDNF düzeyindeki düşüş HKH'nin küçülmesine, süregen ve daha ağır, tedaviye dirençli MDB'a neden olmaktadır. Bu durumda BDNF düşüklüğü ağır ve yineleyici MDB hastalarında gözlenen HKH küçülmesini açıklayabilmektedir. Ulaştığımız sonuçlar hipokampusun hastalık sürecinde küçüldüğünü öne süren nörotrofik varsayım yönündedir. Depresyon, hipokampusu BDNF düzeylerindeki değişikliklere hassas hale getiriyor. Şu an için bu durumun nedenini kesin olarak bilemiyoruz; ancak olasılıkla HPA ekseninde saptayamadığımız değişiklikler veya monoamin sistemindeki düzen-sizliklerin katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz.⁵²

Tüm bu bilgiler ışığında küçük hipokampal hacimlerin depresyona yatkınlık oluşturup oluşturmadığı eğer oluşturuyorsa bunun nedenleri henüz belirlenebilmiş değildir. Bununla birlikte özellikle tekrarlayan ve ağır depresif ataklar geçiren orta yaş üstü hastalarda HKH'lerinin daha küçük olacağını öngörebiliriz. Bu öngörüğü hipokampustaki nöroenezin antidepresanların etkisi için gerekli olduğu bilgisi ile birleştirdiğimizde tüm bu tartışmanın önemi daha iyi kavranacaktır. Sonuç olarak hipokampusun BDNF üzerinden depresyon patofizyolojisindeki rolünü daha iyi aydınlatmak üzere depresyon yaşamamış ama risk altındaki bireylerle yapılacak izlem çalışmalarına gereksinim vardır. HPA eksenindeki değişiklikleri ve monoamin sisteminin de etkilerini içermesi beklenen bu çalışmaların sonucunda, nöroenez üzerinde daha fazla durulması ile tedaviye dirençli ve yineleyici MDB hastalarının tedavisi için yeni seçenekler gündeme gelebilecektir.

Açıklamalar

Yazarlar, İhsan Doğramacı Vakfı'nın desteklediği SoCAT projesi kapsamında çalışmalarını sürdürmektedir. Yazarlar, Dr. Ali Saffet Gönül'e katkılarından dolayı teşekkür etmektedir.

Kaynaklar

1. Wong ML and Licino J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neuroscience* 2001, 2:343-351
2. Rihmer Z and Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. Kaplan & Saddock's comprehensive textbook of psychiatry. (Ed.ler: Saddock B, Saddock VA): 1575-1581. Lippincott Williams & Williams, 2005.
3. Sapolsky RM. The influence of social hierarchy on primate health. *Science* 2005, 308:648-652.

4. Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009, 33:232-52.
5. Altman, J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and rats. *Anat Rec* 1963, 145: 573-591.
6. Altman, J, Das GD. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 1965, 207:953-956.
7. Altman, J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965, 124: 319-335.
8. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977, 197:1092-1094.
9. Kaplan MS, Bell DH. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-monthold rodent hippocampus. *J Neurosci* 1984, 4:1429-1441.
10. Kaplan MS, McNelly NA, Hinds JW. Population dynamics of adult-formed granule neurons of the rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1985, 239:117-125.
11. Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983, 80:2390-2394.
12. Gould E, Cameron HA, Daniels DC, Woolley CS, McEwen BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992, 12:3642-3650.
13. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997, 17:2492-2498
14. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. 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.
15. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999, 286:548-552.
16. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96:5263-5267.
17. Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 10910-10917.
18. Manganas LN, Zhang X, Li Y, Hazel RD, Smith SD, Wagshul ME ve ark. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 2007, 318:980-5.
19. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 2002,3:453-62
20. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985, 5:1222-7.
21. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986, 7:284-301.
22. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system. The current state of confusion. *Stress* 1996, 1:1-16
23. Jöels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European Journal of Pharmacology* 2008, 583:312-321

24. Mesulam MM. Behavioral neuroanatomy. In Principles of behavioral and cognitive neurology. (ed. MM Mesulam):1-120. Oxford University Press, 2000.
25. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS ve ark. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97:4398-403.
26. Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 1998; 8(4):313-22.
27. Strange BA, Dolan RJ. Adaptive anterior hippocampal responses to oddball stimuli. *Hippocampus* 2001; 11(6):690-8.
28. Gönül AS, Demirel O, Kitis Ö, Eker C, Donat-Eker Ö, Ozan E. The effects of formal education on adult brain: a voxel based morphometry – daniel study. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009 (yayın aşamasında)
29. DiRocco DP, Xia Z. Alpha males win again. *Nat Neurosci* 2007, 10:938-40.
30. Pierri JN, Lewis DA. Functional neuroanatomy. In Kaplan & Saddock's comprehensive textbook of psychiatry. (ed. Saddock BJ, Saddock VA): 3-32 Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
31. Duman RS and Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006, 59:1116-1127
32. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S ve ark. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003, 301:805-9.
33. Krishnan V, Nestler E. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008, 455:894-902
34. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002, 109:143-8
35. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005, 255:381-6.
36. Eker MC ve Gönül AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: meanings of inconsistency and directions for future research. *World J Biol Psychiatry*. 2009 Apr 17:1-17. [Epub ahead of print]
37. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI ve ark. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003, 160:83-9.
38. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, ve ark. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:1387-92.
39. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003, 54:338-52.
40. Eker C, Ovali GY, Ozan E, Eker OD, Kitis O, Coburn K ve ark. No pituitary gland volume change in medication-free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32:1628-32.
41. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996, 93:3908-13.
42. Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M ve ark. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res*. 2007, 41:553-60

43. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002, 34:13-25
44. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP ve ark. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002, 5:1242-1247
45. Weaver ICG, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocrine Research* 2002, 28:699
46. Weaver ICG, Diorio J, Seckl JR, Szyf M, Meaney M. Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression. Characterization of intracellular mediators and genomic target sites. *Ann NY Acad Sci* 2004, 1024:182-212
47. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, Alessio A, Sharma S, Seckl JR ve ark. Epigenetic programming by maternal behaviour. *Nat Neurosci* 2004, 7:847-854
48. Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:1145-1151
49. Kronmüller KT, Pantel J, Köhler S, Victor D, Giesel F, Magnotta VA ve ark. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry* 2008, 192:472-3
50. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T ve ark. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008, 33:423-430.
51. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I ve ark. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:1156-65.
52. Eker MÇ, Kitiş Ö, Donat-Eker Ö, Ozan E, Gönül AS. İlaç kullanmayan ilk atak major depresif bozukluk hastalarında serum BDNF düzeylerinin hipokampus hacimleri ile ilişkisi. 13. Bahar Sempozyumunda poster bildiri olarak sunulmuştur.