

Гордана РИСТЕВСКА-ДИМИТРОВСКА¹
Весна ПЕЈОСКА ГЕРАЗОВА
Стојна РИСТЕВСКА

НИЗОК СЕРУМСКИ НЕВРОТРОПЕН ФАКТОР СО МОЗОЧНО ПОТЕКЛО (BDNF) КАЈ ДЕПРЕСИВНО РАСТРОЈСТВО

Апстракт

BDNF е невротропен фактор кој учествува во неврoгенезата и невроналната пластичност. Постојат докази за намалени серумски вредности на BDNF кај депресивни испитаници. Средна вредност на серумските нивоа на BDNF кај депресивната група (n=30) беше 12.51 ± 6.17 , а кај контролната група (n=30, соодветни по пол и возраст) 26.89 ± 9.67 , $p < 0.05$. Наодот на пониски нивоа на BDNF кај пациентите со депресија од нивоата на здравите испитаници укажува на присутна улога на невротропните фактори кај депресивното растројство.

Клучни зборови: депресивно растројство, BDNF, невротропен фактор

LOW SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) IN MAJOR DEPRESSION

Abstract

BDNF is neurotrophic factor that is involved in neurogenesis and neuronal plasticity. Evidence show lower serum BDNF values in depressive patients. Mean values of serum BDNF levels in depressed group (n=30) was 12.51 ± 6.17 , and in control group (n=30, age and sex matched) was 26.89 ± 9.67 , $p < 0.05$. The finding of lower BDNF levels in patients with depression compared to healthy control subjects indicates that neurotrophic factors play an important role in depressive disorder.

Key words: depression, BDNF, neurotrophic factor

¹ Д-р. Гордана Ристевска Димитровска е помлад асистент на Високата медицинска школа Битола gordana.md@gmail.com. Проф. д-р Весна Пејоска Герасова е Раководител на катедрата по психијатрија и медицинска психологија на Медицински факултет Скопје. Проф. д-р Стојна Ристевска е професор и директор на Високата медицинска школа Битола.

Вовед

Прецизната невробиологија, која е во основата на растројствата на расположението, засега е непозната. Еден начин да се бориме со овие растројства би бил да откриваме нови биолошки маркери за нив, кои потенцијално би направиле револуција во нивното препознавање и третман. (Lakhan, 2010). Идентификувањето на биомаркерите ќе помогне и во дијагнозата на овие растројства и во развојот на ефикасни психотропни лекови за третман, а може да бидат основа во напорите за рана интервенција и превенција кај личностите кај кои постои ризик. Засега, не постојат достапни дијагностички биомаркери за растројствата на расположението, иако лесно достапните телесни течности како крв, урина и цереброспинален ликвор се потенцијални извори за идентификација на биомаркери.

BDNF е невротропен фактор кој во последната деценија е во фокусот на интензивно истражување. BDNF припаѓа на невротропното семејство на фактори на раст и влијае врз опстанокот и функцијата на неврните во ЦНС. Неговата физиолошка улога е да го поттикнува никнувањето на дендрити од нервните завршетоци и да помогне да се стабилизираат врските меѓу неврните.

BDNF е сепак невообичаен невротропен фактор затоа што неговите широко распространети функции во мозокот се протегаат над традиционалната улога на факторите за раст кои го поддржуваат растот, опстанокот и одржувањето на клетките. Покрај поддржувањето на опстанокот и отпорноста на повреди, BDNF има и можна улога во потпомагањето на пластичноста која е зависна од активност, што лежи во основа на капацитетот за учење и меморија. Регионите во мозокот во кои пластичноста е особено важна ги вклучуваат хипокампусот и кортексот во кои се наоѓаат критичните центри за учење и меморија. Хипокампусот е централна компонента во која се шифрираат нови информации, и неговото оштетување тешко го нарушува учењето. Од гледна точка на пластичноста, недоволно количество на BDNF ќе ја ослаби силата или капацитетот за синаптичко кодирање, додека од невротропен аспект, намаленото количество на BDNF ги прави хипокампалните неврони поосетливи на инсулт или дегенерација.

Два потентни стимулуси брзо го зголемуваат нивото на BDNF во хипокампусот: физичките вежби и учењето (García, 2003). Доста студии покажуваат дека неврогенезата расте во околности кои ја стимулираат невроналната активност (како што се поддржувачка средина, учењето и редовните физички вежби), што укажува дека овој процес е исто така позитивно регулиран од, и може дури да е зависен од невроналната пластичност (Kempermann, 2002).

Големо тело на докази воспостави врска помеѓу стресните животни настани и егзацербацијата на депресијата. Неодамнешни студии укажуваат дека стрес - индуцираната атрофија и губитокот на хипокампални неврони може да придонесе во патофизиологијата на депресија. На клеточно ниво, доказите укажуваат на невронална атрофија и клеточна загуба при одговор на стрес и кај депресија. На молекуларно ниво, беше укажано дека овие клеточни дефиценции, главно, откриени во хипокампусот, се јавуваат заради намалената експресија на BDNF поврзана со покачувањето на гликокортикоидите. Добро познато е дека гликокортикоидните и минералокортикоидните хормони, ослободени од адреналните жлезди при стрес, придонесуваат за депресија делувајќи на хипокампусот (Стефановски, 2005). Тие се врзуваат за специфични рецептори во овој регион и со тоа предизвикуваат пад во BDNF mRNA и BDNF протеинот во невроните. Со оглед на спротивните ефекти на стресот и антидепресивите на хипокампалната неврогенеза, сосема е веродостојно тврдењето дека промените во хипокампалната неврогенеза се суштински за клиничкиот синдром на депресија (D'Sa, 2002).

Неколку истражувачки струи покажуваат дека BDNF молекулата веројатно е „крајниот заеднички пат“ за различни антидепресивни пристапи. Тука се вклучени антидепресивните лекови, електроконвулзивната терапија (Duman, 1998), физичките вежби (Oloff, 1998) и репетитивната транскранијална магнетна стимулација (Müller, 2000). Сите овие третмани го зголемуваат BDNF барем кај глупци, а веројатно и кај луѓе, што е поддржано преку директно мерење на BDNF во крвотокот (Karege, 2005).

BDNF е исто така присутен во крвта, иако е со повисока концентрација во мозочното ткиво (Radka, 1996). Претходно е објавено дека BDNF може да ја помине крвно-мозочната бариера, (Pan, 1998) и дека нивоата на BDNF во мозокот и серумот поминуваат низ слични промени за време на созревањето и стареењето кај стаорци (Karege, 2002b), укажувајќи на тоа дека серумските нивоа на BDNF ги одразуваат BDNF нивоата во мозокот. Karege и сор. (Karege, 2002a) откриваат дека серумските нивоа на BDNF значајно се намалени кај пациенти со МДР кои не примале антидепресиви. Последователно, неколку студии покажаа намалени BDNF нивоа кај пациентите со депресивно растројство.

Мета-анализата на Sen и сор., даде силен доказ дека нивоата на BDNF се пониски кај депресивните испитаници отколку кај здравите контролни испитаници ($P < 6.8 \times 10^{-8}$). (Sen, 2008).

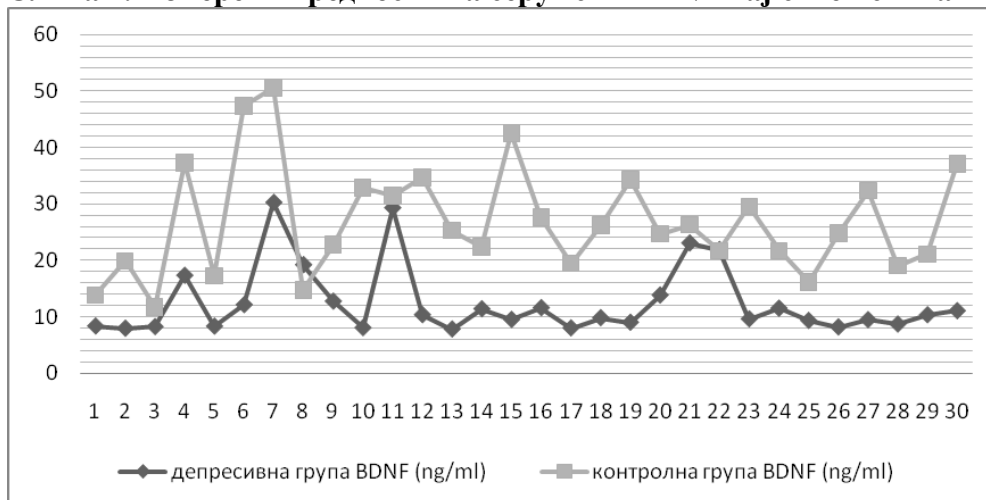
Материјал и метод

Истражувањето е спроведено на Универзитетската клиника за психијатрија во Скопје. Во истражувањето беа вклучени пациенти кои ги задоволуваа инклузивните критериуми, а се лекуваат амбулантски на Универзитетската клиника за психијатрија во период од најмалку 6 недели во 2011 година. Дијагнозите F 32.X и F 33.X се поставуваа според критериумите на МКБ-10. За целите на истражувањето беа формирани 2 групи: експериментална група од 30 пациенти кои боледуваат од депресивна епизода или депресивна епизода во склоп на рекурентно депресивно растројство, кои не биле третирани со антидепресиви и контролна група од 30 испитаници кои не боледуваат од соматско и психијатриско растројство.

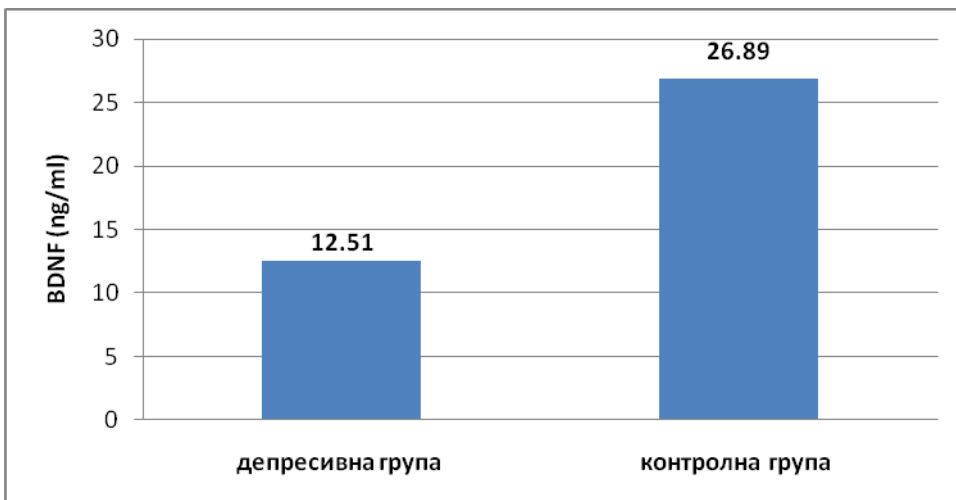
Земањето на крвта се изведуваше во периодот од 09 до 13 часот наутро. После отстојување од 30 минути за да коагулира, крвта се центрифугираше 15 минути на 1000 вртежи и добиениот серум се замрзнуваше на -20 Целзиусови степени. Серумите од сите испитаници беа изработени на една калибрација во серија со цел да се постигнат оптимално изедначени услови на работа. Анализите беа работени на ЕЛИСА апарат Humareader Single (HUMAN GmbH, Wiesbaden, Germany) со BDNF Emax Immunoassay System kit (Promega, Madison, WI), според упатството на производителот. Овој кит е наменет исклучиво за експериментална научно - истражувачка работа.

Резултати

Слика 1. Измерени вредности на серумски BDNF кај сите испитаници



Слика 2. Просечни вредности на BDNF на двете групи

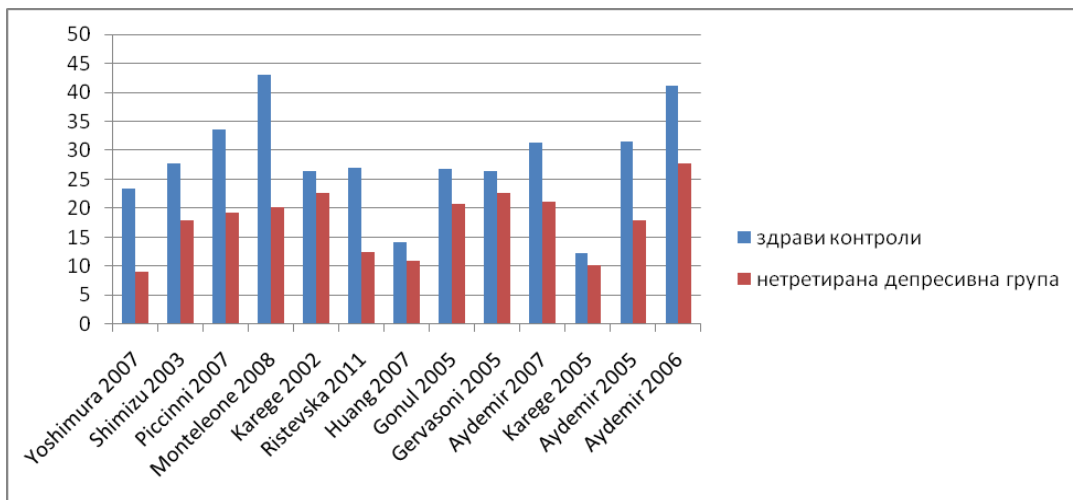


Дискусија

Оваа студија покажа дека постои статистички значајна разлика меѓу серумските BDNF нивоа кај депресивните пациенти пред третман (12.51 ± 6.17), споредено со здравите контролни испитаници (26.89 ± 9.67), $p < 0.05$.

Резултатите се слични на претходно објавените релевантни студии на оваа тематика откако Karage и сор. (2002a), прв пат објавија наод на пониски BDNF нивоа кај депресивните пациенти, не третирани со антидепресиви 3 недели. Споредбата на нашите наоди со другите студии може да се види од графичкиот приказ на мета - анализата на средните вредности на BDNF кај здрави контроли и не третирани депресивни испитаници.

Слика 3. Мета анализа на релевантни студии за серумска концентрација на BDNF кај депресија. Споредба меѓу здрави контроли, не третирани и третирани депресивни испитаници. Прикажано е името на првиот автор на студијата и годината на објавување на резултатите. Графикот е преземен и модифициран од студијата на (Hashimoto, 2010).



Средната вредност на BDNF кај нашите депресивни пациенти пред третман е повисока од наодите на Yoshimura (2007), Huang (2007), Karege (2005), а пониска од наодите на Shimizu (2003), Piccini (2010), Monteleone (2008), Karege (2002a), Gonul (2005), Gervasoni (2005), Aydemir (2006,2007).

Нивоата на BDNF кај испитаниците не се значајно статистички различни меѓу жените и мажите. Во нашиот примерок не се следи полова разлика набљудувана во BDNF нивоата, резултати објавени во истражувањето на Gervasoni (2005).

Овие резултати укажуваат на тоа дека ниската вредност на серумскиот BDNF е важна карактеристика на депресијата. Наодот на пониски нивоа на BDNF кај пациентите со депресија од нивоата на здравите контролни испитаници укажува на присутна улога на невротропните фактори кај депресија.

За BDNF да биде периферен маркер за депресија, тој треба да се менува (односно да се намалува) кај депресивното растројство. Нашата студија и повеќе други студии го потврдуваат тоа. Потребни се натамошни истражувања кои ќе проверат како BDNF се менува после аплицирањето на антидепресивни третмани и колку промената е стабилна во тек на подолг временски период.

Нашите наоди укажуваат дека е веројатно серумската вредност на BDNF да претставува неспецифичен биолошки маркер за депресивно растројство кој ја отсликува моменталната клиничка состојба, и се добра основа за натамошно истражување на оваа тематика.

Резиме

Покрај релативно малиот примерок во нашата студија и засега малиот број студии за споредба, нашите наоди укажуваат на тоа дека BDNF нивоата се пониски кај депресивните пациенти кои не примаат антидепресиви, што укажува на тоа дека BDNF може да има важна улога во неврогенезата и невропластичноста кај депресивното растројство.

Нашите наоди потврдуваат дека серумското ниво на BDNF кај депресивното растројство е променето, што може да се смета за потенцијален биолошки неспецифичен периферен маркер кој се менува како резултат на изразената клиничка слика.

Summary

Our findings indicate that BDNF levels are lower in patients with depression who do not receive antidepressive medication, which implies that BDNF may play pivotal role in the neurogenesis and neuroplasticity in depressive disorder. The study limitations are relatively small sample and restricted number of relevant studies to compare with.

Our findings confirm that serum BDNF level in depressive disorder is changed. This result of lower serum BDNF levels may be considered as potential biological nonspecific peripheral marker that changes as a result of exacerbated clinical features.

Користена литература

1. Aydemir O, Yalcin ES, Aksaray S et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30: 1256–1230.
2. Aydemir O, Devenci A, Taskin OE, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: A comparative study with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007;31: 1023–1026.
3. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002; 4:183-194.
4. Duman RS, Vaidya VA. Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J ECT*. 1998; Sep;14(3):181-93.
5. Garcia C, Chen MJ, Garza AA, Cotman CW, Russo-Neustadt A. The influence of specific noradrenergic and serotonergic lesions on the expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts following voluntary physical activity. *Neuroscience* 2003; 119: 721-732.
6. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 234–238.

7. Gonul AS, Akedeniz F, Taneli F et al. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 255: 381–386.
8. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions: *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 341–357
9. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J. Psychiatric. Res.* 2007; 45:521–525.
10. 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* 2002a; 109:143-148.
11. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain platelets. *Neurosci. Lett.* 2002b; 328: 261–264.
12. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N et al. Low brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1068–1072.
13. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* 2002; 4: 17-33.
14. Lakhan SE, Vieira K, Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: Drawbacks and potential for misuse. *Int. Arch. Med.* 2010; 3: 1.
15. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord.* 2008; 10:95–100.
16. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 2000; Aug; 23(2):205-15.
17. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW. Exercise induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 61:147-153.
18. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553–1561.
19. Piccinni A, Marazziti D, Catena M et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of

- antidepressant treatments. *J. Affect. Disord.* 2008; 105: 279–283. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 341–357
20. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Atlar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* 1996; 709: 122–130.
21. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 527–532.
22. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70-75.
23. Стефановски Б., Психоневроендокринолошки особености на афективните растројства. Докторска дисертација. 2005; Медицински факултет Скопје, Универзитет Св. Кирил и Методиј.
24. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 1034–1037.