



Τεχνολογικό
Πανεπιστήμιο
Κύπρου

Σχολή Επιστημών Υγείας

Πτυχιακή εργασία

ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ

Όνομα :Σαββίνα Νικολάου

Λεμεσός, Μάϊος 2020

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Πτυχιακή εργασία

Διερεύνηση της σχέσης ύπνου και κατάθλιψης σε ενήλικες.

Σαββίνα Νικολάου

Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Νίκος Κωνσταντίνου

Λεμεσός, Μάιος 2020

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Όνομα επίθετο φοιτητή, έτος ολοκλήρωσης πτυχιακής

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής εργασίας από το Τμήμα επιστήμων αποκατάστασης του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον καθηγητή κ. Δρ. Νίκο Κωνσταντίνου για την δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την πτυχιακή μου εργασία και για το πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για την περάτωση της παρούσας εργασίας. Οι σημαντικές υποδείξεις και συμβουλές του με κατεύθυναν σ' ένα σωστό τρόπο σκέψης πάνω απ' όλα και μου προσέφεραν σημαντικά εφόδια για την μετέπειτα ζωή μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμα, όλους του καθηγητές του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος, θέλω να εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, για την στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου. Πέραν όμως από την πολύτιμη αυτή στήριξη, μου έδωσαν όλα τα εφόδια ώστε να γίνω ένας σωστός Άνθρωπος και αυτό είναι κάτι που δεν μαθαίνεται, αλλά μεταδίδεται.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	10
ABSTRACT.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ:.....	13
2. 1. Ύπνος.....	13
2. 1. 1. Ρύθμιση του ύπνου	15
2. 1. 2. Ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της νύχτας.....	16
2. 2. Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή	17
2. 1. 1. Γενετική θεωρία.	18
2. 1. 2. Θεωρία ορμονών στρες.....	19
2. 1. 3. Θεωρία ανεπάρκειας μονοαμίνης.....	20
3 Παράγοντας BDNF	21
ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 1. ΠΩΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ Ο ΥΠΝΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ;	22
ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 2. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ BDNF ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ;	25
Ο ρόλος του BDNF στη ρύθμιση του ύπνου.....	26
ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 3. ΤΙ ΡΟΛΟ ΠΑΙΖΕΙ Η ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ;.....	27
ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 4. ΤΙ ΡΟΛΟ ΠΑΙΖΕΙ ΤΟ ΑΓΧΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ;.....	30

Μελέτες ζώων πάνω στο στρες της πρώιμης ζωής	33
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	36
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	39

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία επιχειρεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών που έχουν διεξαχθεί για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ ύπνου και κατάθλιψης. Ο λόγος που υποκίνησε την διερεύνηση αυτού του φαινομένου, είναι η αύξηση του ποσοστού των καταθλιπτικών επεισοδίων, μια αύξηση που είναι ακόμα πιο έντονη και ανησυχητική για εφήβους και παιδιά. Το πρόβλημα εστιάζεται σε τρεις παράγοντες: ύπνο το άγχος και τον παράγοντα BDNF, ενώ επιχειρείται και η διερεύνηση της έκκρισης αδρεοσίνης, ως ρυθμιστικός παράγοντας του ύπνου στην κατάθλιψη.

Η εργασία επιχειρεί να δώσει απαντήσεις σε ορισμένα καίρια ερευνητικά ερωτήματα, και πιο συγκεκριμένα σχετικά με τη μεταβολή του ύπνου στην καταθλιπτική διαταραχή και του ρόλου του παράγοντα BDNF, της αδρεοσίνης και του άγχους στην κατάθλιψη.

ABSTRACT

The present paper attempts to provide a literature review of the studies conducted to understand the relationship between sleep and depression. The reason that prompted the investigation of this phenomenon is the increase in the rate of depressive episodes, an increase that is even more pronounced and worrying for adolescents and children. The problem focuses on three factors: sleep stress and the BDNF factor, and attempts are being made to investigate adenosine secretion as a regulator of sleep in depression.

The paper attempts to answer four key research questions:

1. How does sleep change into a depressive disorder?
2. What is the role of BDNF in depression?
3. What role does adenosine play in regulating sleep and depression?
4. What role does stress play as a predisposing factor for the development of depression?

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μείζωνα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) επηρεάζει περίπου το 15% του πληθυσμού σε κάποιο σημείο της ζωής τους και μέχρι το έτος 2020, η MDD εκτιμάται ότι είναι η δεύτερη κύρια αιτία παγκόσμιας αναπηρίας (Bromet et al., 2011, Kessler, 2007). Ένα από τα βασικά συμπτώματα της καταθλιπτικής διαταραχής είναι η διαταραχή του ύπνου (Nutt et al., 2008). Το 90% των ασθενών που έχουν εμφανίσει κάποιο οξύ καταθλιπτικό επεισόδιο αναφέρουν διαταραχές αλλαγές στον ύπνο τους. Επιπλέον, τα άτομα με επίμονα προβλήματα ύπνου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (Breslau et al., 1996). Μεταξύ του συνόλου των ψυχιατρικών διαταραχών, η MDD έχει την μεγαλύτερη χρόνια σχέση με τις διαταραχές του ύπνου για τους πάσχοντες. (Breslau et al., 1996). Έτσι, η κατάθλιψη και οι διαταραχές ύπνου έχουν πολύπλοκες και αμοιβαίες σχέσεις.

Το στρες της πρώιμης ζωής είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες προδιάθεσης για την κατάθλιψη (Arnou, 2004). Η συχνότητα εμφάνισης της καταθλιπτικής διαταραχής παρουσιάζει ραγδαία αύξηση από την παιδική ηλικία έως την εφηβεία (Oldehinkel et al., 1999) και στη συνέχεια συχνά επανεμφανίζεται ή παραμένει μετά την ενηλικίωση (Sagatun et al., 2016). Οι ανεπιθύμητες εμπειρίες κατά τη διάρκεια του πρώιμου σταδίου της ζωής, όπως η σωματική ή συναισθηματική κακοποίηση, η αμέλεια ή απώλεια από κάποιον γονέα και οι κακές σχέσεις μεταξύ παιδιού και γονέων, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες ευαισθησίας για την ανάπτυξη της MDD στην ενηλικίωση, όπως αποδεικνύεται τόσο από επιδημιολογικές μελέτες όσο και από πειραματικές μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει μοντέλα ζώων (Heim & Nemeroff, 2001, McCormick et al., 2008). Συγκεκριμένα, οι διαταραχές ύπνου που σχετίζονται με αρνητικές εμπειρίες πρώιμης ζωής μπορούν να παραμείνουν για χρόνια μετά τα αγχωτικά γεγονότα (Chapman et al., 2011, Greenfield et al., 2011, Koskenvuo et al., 2010).

Τα αναδυόμενα στοιχεία συνδέουν τα ελλείμματα ή την εξασθένηση της συναπτικής και δομικής πλαστικότητας με τις διαταραχές της διάθεσης (Castren et al., 2007, Duman, 2002, Dwivedi, 2009). Η ανώμαλη νευρική πλαστικότητα μπορεί να σχετίζεται με αλλοιώσεις στα επίπεδα του BDNF (Brain - Derived Neurotrophic Factor - εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας), ο οποίος παίζει κεντρικό ρόλο στη

νευρωνική και συναπτική πλαστικότητα. Οι αλλαγές στα επίπεδα του BDNF έχουν εμπλακεί τόσο στην αιτιολογία της κατάθλιψης όσο και στην αντικαταθλιπτική δράση των φαρμάκων (Castren & Rantamaki, 2010). Είναι σημαντικό ότι ο παράγοντας αυτός έχει επίσης αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ύπνου και το επίπεδο της έκφρασης του BDNF κυμαίνεται ανάλογα με τη οξύτητα (Cirelli & Tononi, 2000a, 2 Hairston et al., 2004). Έτσι, ο BDNF μπορεί να αποτελεί μια σημαντική "γέφυρα" που συνδέει τα θέματα μεταξύ τους το άγχος, την κατάθλιψη και τον ύπνο.

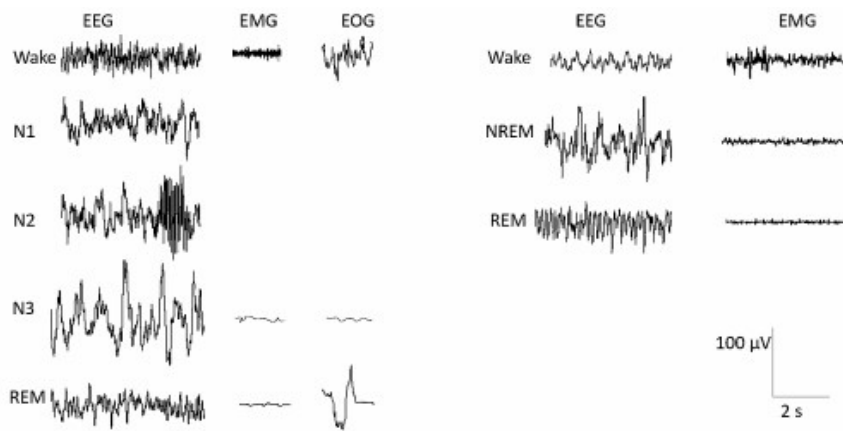
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ:

2. 1. Ύπνος

Ο ύπνος είναι μια διττή κατάσταση συμπεριφοράς μειωμένης ανταπόκρισης, η οποία εκπληρώνει κάποια καθολική, αλλά άγνωστη, ζωτική λειτουργία (Cirelli & Tononi, 2008). Ο ύπνος εμφανίζεται σε επαναλαμβανόμενες περιόδους, κατά τις οποίες το σώμα εναλλάσσεται μεταξύ δύο διαφορετικών τύπων ύπνου: REM (γρήγορη κίνηση των ματιών - Rapid Eye Movement) και NREM (μη - γρήγορη κίνηση των ματιών Non - Rapid Eye Movement) (Hobson, 2005). Ο τύπος NREM χαρακτηρίζεται από αργή συχνότητα και κύματα μεγάλου εύρους, όπως απεικονίζεται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) (Σχήμα 1). Στον άνθρωπο, ο τύπος NREM μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε τρία στάδια, N1, N2 και N3 που διακρίνονται από το πλάτος των ταλαντώσεων. Το N1 είναι το ελαφρύτερο στάδιο του ύπνου, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη μείωση της συχνότητας και του τόνου του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, που μετράται με ηλεκτρομυογραφία (EMG). Η φάση N2 χαρακτηρίζεται από αργά κύματα εγκεφάλου με περιστασιακές εκρήξεις ταχέων κυμάτων (άτρακοι ύπνου, συχνότητας 11-16 Hz). Το στάδιο N3 είναι το βαθύτερο στάδιο ύπνου, το οποίο χαρακτηρίζεται από αργό κύμα (0,5-4,5 Hz) υψηλού πλάτους (> 75μV). Συνήθως τα στάδια ύπνου εναλλάσσονται κατά τη διάρκεια της νύχτας σε κύκλους περίπου 1,5-2 ωρών. Ο ύπνος ξεκινάει με τα στάδια N1 και N2 και προχωράει στο βαθύτερο στάδιο N3. Ο κύκλος συνήθως τελειώνει με επεισόδιο ύπνου REM.

Ο ύπνος REM χαρακτηρίζεται από κύματα υψηλής συχνότητας και χαμηλού πλάτους, μείωση των μυϊκών τόνων και ταχείες κινήσεις των ματιών, οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν με ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG). Τα βαθύτερα στάδια NREM τείνουν να κυριαρχούν κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων ύπνου, όταν η πίεση ύπνου είναι υψηλή και μειώνεται προς το τέλος του ύπνου, ενώ οι φάσεις ύπνου REM και τα ελαφρύτερα στάδια του NREM κυριαρχούν κατά το δεύτερο μέρος του ύπνου. Η συνολική διάρκεια του ύπνου είναι περίπου 6 - 8 ώρες, αν και η συνολική διάρκεια του ύπνου ανά ημέρα μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων.

Αν και οι άνθρωποι αποτελούν συχνά το δείγμα σε μελέτες σχετικά με τις διαταραχές του ύπνου και των διαταραχών του ύπνου, τα μοντέλα ζώων παρέχουν ένα ανεκτίμητο εργαλείο για την έρευνα που στοχεύει στην κατανόηση της φυσιολογίας του ύπνου και των υποκείμενων μηχανισμών των διαταραχών αυτού. Ενώ τα εργαστηριακά τρωκτικά (αρουραίοι και ποντικοί) είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ζωικά μοντέλα στην έρευνα του ύπνου, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαφορές στον ύπνο τους σε σύγκριση με τους ανθρώπους. Ο ανθρώπινος ύπνος ενοποιείται συνήθως σε μία κύρια φάση ύπνου, η οποία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αντίθετα, οι αρουραίοι είναι πολυφασικά ζώα και οι κύκλοι ύπνου NREM - REM είναι σχετικά σύντομοι (περίπου 10-14 λεπτά) και εμφανίζονται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, αν και κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια της ημέρας. (Toth & Bhargava, 2013). Παρά τις διαφορές αυτές, το μοτίβο της απεικόνισης του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου και οι γενικοί μηχανισμοί ρύθμισης του ύπνου είναι αξιοσημείωτα παρόμοιοι μεταξύ του αρουραίου και του ανθρώπου (Borbely, 1982, Vyazovskiy & Tobler, 2005)



Σχήμα 1. Μοτίβα EEG, EMG και EOG σε ανθρώπους και αρουραίους κατά τον ύπνο και της αφύπνισης.

2. 1. 1. Ρύθμιση του ύπνου

Παρά το γεγονός ότι ο ύπνος είναι μια κατάσταση συμπεριφοράς σε ηρεμία, είναι μια ενεργά ρυθμιζόμενη διαδικασία, όχι απλώς το παθητικό αποτέλεσμα της μειωμένης αφύπνισης. Σύμφωνα με το μοντέλο δύο διαδικασιών ρύθμισης του ύπνου, ο ύπνος ρυθμίζεται από δύο συστατικά που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους: την ομοιοστατική διαδικασία (S) και την κερκαδική διαδικασία (C) (Borbely, 1982). Η αρχική έκδοση αυτού του μοντέλου ρύθμισης του ύπνου δημιουργήθηκε για να καθορίσει τη ρύθμιση του ύπνου στους ανθρώπους (Borbely, 1982) και στη συνέχεια επαληθεύτηκε σε τρωκτικά (Tobler et al., 1992).

Η διαδικασία C ρυθμίζει τους καθημερινούς ρυθμούς του σώματος και του εγκεφάλου. Τα κερκαδικά μοντέλα δραστηριότητας βρίσκονται στα κύτταρα σε όλο το σώμα, αλλά ο κύριος κερκαδικός βηματοδότης βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθάλαμου (Moore, 2007). Αυτός ο πυρήνας παρέχει δραστηριότητες με μοτίβο ταλάντωσης που ελέγχουν το χρονισμό του κύκλου ύπνου - αφύπνισης και το συντονίζει με κερκαδιανούς ρυθμούς σε άλλες περιοχές και ιστούς του εγκεφάλου.

Η ομοιοστατική συνιστώσα (μέθοδος S) της ρύθμισης του ύπνου εξαρτάται από τη διάρκεια της προηγούμενης περιόδου αφύπνισης. Η ομοιοστατική πίεση του ύπνου αυξάνεται κατά τη διάρκεια της αφύπνισης και οδηγεί τον οργανισμό στον ύπνο. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι δεν επηρεάζει μόνο η διάρκεια της προηγούμενης αφύπνισης την ομοιοστατική συνιστώσα της ρύθμισης του ύπνου, αλλά και ο τύπος και η ποσότητα της δραστηριότητας κατά την αφύπνιση (Hanlon et al., 2009, Huber et al., 2007).

Ένας από τους κύριους φυσιολογικούς δείκτες της ομοιόστασης του ύπνου (διαδικασία S) είναι η βραδεία κυματική δραστηριότητα του NREM ύπνου (slow-wave activity - SWA, που ορίζεται ως φασματική ισχύς στο εύρος συχνοτήτων 0,5 - 4,5 Hz) (Borbely & Achermann, 1999). Η ισχύς SWA αυξάνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της αφύπνισης (Borbely et al., 1981) και σταδιακά μειώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου

(Borbely & Achermann, 1999). Τόσο στον άνθρωπο όσο και στους αρουραίους παρατηρείται το υψηλότερο SWA στην αρχή του ύπνου και μειώνεται προς το τέλος του (Dijk, 2009, Franken et al., 1991b). Έτσι, το SWA θεωρείται ένας αξιόπιστος δείκτης της πίεσης του ύπνου και μπορεί να συνδέεται με την αποκαταστατική λειτουργία του ύπνου (Dijk, 2009).

2. 1. 2. Ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της νύχτας

Η ποσότητα του ύπνου και των χαρακτηριστικών του ύπνου αλλάζουν καθ' όλη τη διάρκεια ζωής. Η μέση διάρκεια ύπνου σε ενήλικες ανθρώπους ποικίλει από 6 έως 9 ώρες, ενώ η διάρκεια ύπνου στα βρέφη είναι έως και 16 - 17 ώρες την ημέρα. Σημαντικές αλλαγές συμβαίνουν στο σχήμα ύπνου - αφύπνισης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής του ανθρώπου όταν ο ύπνος αλλάζει από πολυφασικό σε παγιωμένο νυκτερινό συνεχή ύπνο (Henderson et al., 2011). Η δομή του ύπνου υφίσταται επίσης σημαντικές αλλαγές. Η αναλογία του ενεργού ύπνου (ανάλογη του ύπνου REM σε ενήλικες) είναι υψηλή μετά τη γέννηση και σταδιακά μειώνεται με την ηλικία (φθάνοντας κατά προσέγγιση την τιμή του 25% σε σχέση με των ενηλίκων, στην ηλικία των 6 μηνών) και η αναλογία του ήρεμου ύπνου (ανάλογη του ύπνου NREM σε ενήλικες) αυξάνει (de Weerd & van den Bossche, 2003, Mirmiran κ.α., 2003). Επομένως, ο ύπνος REM εκτιμάται ότι είναι σημαντικός για την ωρίμανση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της ζωής των βρεφών (Marks et al., 1995).

Μια άλλη σημαντική αλλαγή στον ύπνο εμφανίζεται κατά την εφηβεία, όταν ο ύπνος και η ρύθμισή του υφίστανται σημαντικές αλλαγές ωρίμανσης (Brand & Kirov, 2011, Colrain & Baker, 2011, Hagenauer et al., 2009). Η πιο αξιοσημείωτη αλλαγή είναι η μείωση των ποσοτήτων SWS (έως και 40%) και SWA (έως και 60%) (Baker et al., 2011, Buchmann et al., 2011, Campbell & Feinberg, 2009, Colrain & Baker, 2011 · Feinberg et al., 2006 · Jenni & Carskadon, 2004). Εκτός από τις αλλαγές στον ύπνο, οι κύριες μεταβολές ωρίμανσης εμφανίζονται στα εγκεφαλικά νευρωνικά δίκτυα (Hagenauer et al., 2009). Ο ύπνος και ιδιαίτερα το SWA συνδέονται στενά με αυτές τις αλλαγές και η παρατηρούμενη μείωση του SWA κατά την εφηβεία μπορεί να

αντιπροσωπεύει μείωση της συναπτικής πυκνότητας που παρατηρείται σε αυτή την περίοδο της ζωής (Feinberg & Campbell, 2010, Huttenlocher, 1979).

Όπως και στον άνθρωπο, το EEG στους νεογέννητους αρουραίους είναι αδιαφοροποίητο και η ενέργειά του αυξάνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της πρώιμης μεταγεννητικής ζωής. Η στάση του ύπνου βασίζεται συνήθως σε κριτήρια συμπεριφοράς, καθορίζοντας τον ενεργό και ήσυχο ύπνο (Frank & Heller, 1997). Τα χαρακτηριστικά των ενηλίκων για κάθε στάδιο ύπνου παγιώνονται γύρω στις 3 - 4 εβδομάδες μετά τη γέννηση. Η ωρίμανση του EEG κατά τη διάρκεια της εφηβείας στους αρουραίους, καθώς και στους ανθρώπους, συνεπάγεται μείωση του εύρους SWA (Mendelson & Bergmann, 1999).

2. 2. Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή

Η επίπτωση της κατάθλιψης είναι σχετικά χαμηλή πριν την εφηβεία, αλλά αυξάνεται δραματικά από τα πρώτα χρόνια της με υπεροχή να παρατηρείται μεταξύ των κοριτσιών (Costello et al., 2003). Σύμφωνα με επιδημιολογικές έρευνες, η συχνότητα εμφάνισης MDD αυξάνεται ταχέως κατά την εφηβεία (Burke et al., 1990 · Newman et al., 1996 · Oldehinkel et al., 1999) και η επικράτησή της κυμαίνεται από 5 έως 12% (Haarasilta et al. 2001, Hankin et al., 1998, Lewinsohn et al., 1994, Oldehinkel et al., 1999). Μία μετα – ανάλυση έδειξε ότι ο επιπολασμός της MDD εκτιμήθηκε ως 5,7% μεταξύ των εφήβων ηλικίας 13-18 ετών με αναλογία γυναικών προς άνδρες 1,3: 1 (Costello et al., 2006). Επιπλέον, η κατάθλιψη κατά την εφηβεία συχνά επαναλαμβάνεται ή παραμένει και κατά την ενηλικίωση, συνιστώντας σημαντικό παράγοντα για τα προβλήματα των νεαρών ενηλίκων που σχετίζονται με την υγεία (, Sagatun et al., 2016). Μετά την εφηβεία και καθ' όλη τη διάρκεια της ενηλικίωσης, η διαφορά του φύλου στην καταθλιπτική διάθεση συνεχίζεται με τις ενήλικες γυναίκες να έχουν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν κατάθλιψη (Nolen - Hoeksema, 2001).

Η MDD στην ενηλικίωση χαρακτηρίζεται από καταθλιπτική διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης στις καθημερινές δραστηριότητες που στις περισσότερες περιπτώσεις κρατά για περισσότερο από δύο εβδομάδες και συνήθως συνοδεύεται από ορισμένα (ή και όλα) από τα ακόλουθα συμπτώματα:

1. έντονη καταθλιπτική διάθεση ή μεταβολή της όρεξης,
2. αϋπνία ή υπερυπνία,
3. ψυχοκινητική διέγερση ή ατονία,
4. κόπωση ή απώλεια ενέργειας,
5. αισθήματα ενοχής ή αποθάρρυνσης,
6. μειωμένη συγκέντρωση και σκέψεις θανάτου ή αυτοκτονία

(Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία, Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, 2013).

Τα προαναφερθέντα συμπτώματα προκαλούν κλινικά σημαντικό άγχος και δυσχεραίνουν τους παθόντες σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς της ζωής τους.

Η MDD στην εφηβεία διαγιγνώσκεται με την ίδια σειρά συμπτωμάτων όπως και στους ενήλικες, με δύο εξαιρέσεις (American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013). Κατ' αρχάς, η καταθλιπτική διάθεση στα παιδιά και τους εφήβους μπορεί να αντικατασταθεί από την ευερεθιστότητα και, δεύτερον, τα αισθήματα ενοχής ή αποθάρρυνσης μπορεί αντικατασταθούν από δυσθυμική διαταραχή. Το κλινικό σύνδρομο της κατάθλιψης είναι αξιοσημείωτα παρόμοιο μεταξύ των παιδιών, των εφήβων και των ενηλίκων, ωστόσο, υπάρχουν μερικές μικρές αναπτυξιακές διαφορές στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (Rao & Chen, 2009).

Η κατανόηση της τελευταίας είναι ένα δύσκολο επιστημονικό πρόβλημα και παρά τις πολυάριθμες μελέτες παραμένει ακόμα ασαφές (Hasler, 2010). Μερικοί βασικοί παράγοντες στην ανάπτυξη της καταθλιπτικής διαταραχής έδωσαν τα θεμέλια για τις βασικές θεωρίες της παθοφυσιολογίας MDD, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

2. 1. 1. Γενετική θεωρία.

Από την πρώιμη εφηβεία μέχρι την ενηλικίωση, οι γυναίκες έχουν διπλάσιο κίνδυνο για MDD σε σύγκριση με τους άνδρες (Van de Velde et al., 2010). Η νευροβιολογική βάση αυτού του αυξημένου κινδύνου είναι άγνωστη και μπορεί να σχετίζεται με

διαφορές φύλου στα ορμονικά συστήματα, το στρες ή σε σεξουαλικό διμορφισμό στις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (Nestler et al., 2002). Σε μια μεγάλη μελέτη που έγινε σε δείγμα παιδιών και εφήβων έχει αποδειχθεί ότι τα κορίτσια που έπασχαν από μετεμμηνορροϊκή εφηβεία είχαν αυξημένη κληρονομικότητα για καταθλιπτικές διαταραχές σε σύγκριση με τα αγόρια ή τα κορίτσια που δεν αντιμετώπιζαν παρόμοια προβλήματα (Silberg et al., 1999). Αυτό το συμπέρασμα οδήγησε τους συγγραφείς να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι σε εφήβους κορίτσια, ο αυξημένος κίνδυνος για καταθλιπτική διαταραχή εξηγείται από μια γενετική αιτιολογία για την κατάθλιψη σε συνδυασμό με μια αύξηση στα αγχωτικά γεγονότα της ζωής.

Οι μελέτες σε οικογένειες, σε δίδυμους και σε παιδιά που έχουν υιοθετηθεί, παρέχουν πολύ σταθερές και συνεπείς ενδείξεις ότι η MDD είναι οικογενειακή διαταραχή και ότι αυτή οφείλεται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες (Sullivan et al., 2000). Η επίδραση των γενετικών παραγόντων αντιστοιχεί στο 30-40%, ενώ το υπόλοιπο 60-70% της διακύμανσης της ευπάθειας του MDD εξηγείται από μη γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι συνήθως έχουν περιβαλλοντικά αίτια, όπως τα δυσάρεστα παιδικά γεγονότα ή άλλες τραυματικές εμπειρίες ζωής και συνεχιζόμενο ή πρόσφατα εκδηλωμένο άγχος. Αρκετά υποψήφια γονίδια έχουν μελετηθεί εκτενώς σχετικά με τη σύνδεσή τους με το MDD, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα σεροτονίνης (5HTT / SLC6A4), του υποδοχέα σεροτονίνης 2A (HTR_{2A}), του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και της τρυπτοφάνης υδροξυλάσης (TPH₂) (Lohoff, 2010). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι, όπως και σε άλλες σύνθετες ψυχιατρικές διαταραχές, δεν υπάρχει κάποιο καθολικό γονίδιο στο οποίο να οφείλεται η MDD, αλλά μάλλον πολλαπλά γονίδια με μικρά μεγέθη επιδράσεων που συμβάλλουν αθροιστικά στην εμφάνιση κατάθλιψης.

2. 1. 2. Θεωρία ορμονών στρες

Υπάρχουν συγκλίνουσες ενδείξεις ότι το σύστημα HPA παίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία ορισμένων τύπων κατάθλιψης (Pariante & Lightman, 2008). Ο άξονας HPA είναι ένα από τα σημαντικότερα νευροενδοκρινικά συστήματα που είναι υπεύθυνο για την προσαρμογή στις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις του περιβάλλοντος και συμβάλλει έτσι στη διατήρηση διαφορετικών σωματικών λειτουργιών (McEwen, 2004). Η

υπερδραστηριότητα του συστήματος HPA κατά τη διάρκεια της MDD συμβάλλει σε μια σειρά φυσικών μακροπρόθεσμων συνεπειών της κατάθλιψης, όπως η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης τύπου II και η οστεοπόρωση (Gold & Chrousos, 1999). Ο ρόλος της αλλαγής της έκκρισης ορμονών του στρες (κορτιζόλη, γλυκοκορτικοειδές) στην ένταση της κατάθλιψης είναι ιδιαίτερα σημαντική στους σε σχέση με τις δυσμενείς εμπειρίες από την παιδική ηλικία (Heim et al., 2008). Επιπλέον, η επιγενετική ρύθμιση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών συνδέεται με πρώιμη δυσμενείς εμπειρίες της ζωής, όπως αποδεικνύεται και από την έρευνα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα (McGowan et al., 2009).

Ο περιβαλλοντικός προγραμματισμός της γονιδιακής έκφρασης μέσω της επιγενετικής ρύθμισης αντιπροσωπεύει έναν πιθανό μηχανισμό που συνδέει το αρχικό άγχος της ζωής με τη μη φυσιολογική λειτουργία του άξονα HPA και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών ασθενειών στην ενηλικίωση.

2. 1. 3. Θεωρία ανεπάρκειας μονοαμίνης.

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η παθοφυσιολογική βάση της κατάθλιψης είναι συνέπεια της ανεπάρκειας της μετάδοσης σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης ή της ντοπαμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι μονοαμινεργικοί νευρώνες εντοπίζονται στους πυρήνες του μεσεγκεφάλου και του εγκεφάλου και στέλνουν σήματα σε μεγάλες περιοχές ολόκληρου του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στον φλοιό. Η μονοαμινική θεωρία της κατάθλιψης απορρέει από τις κλινικές παρατηρήσεις ότι η ενίσχυση της μετάδοσης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης έχει αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα (Prins et al., 2011). Οι πειραματικές μελέτες στις οποίες οι υποκείμενοι υποβάλλονται σε εξάντληση της σεροτονίνης οδηγεί στην ανάπτυξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης (Neumeister et al., 2004). Σχεδόν όλα τα εγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στοχεύουν τα συστήματα μονοαμίνης: ενισχύουν τη σηματοδότηση της σεροτονίνης ή της νορεπινεφρίνης (Mann, 2005). Οι διάφορες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν: εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και παράγοντες διπλής δράσης που αναστέλλουν την πρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης.

Για μεγάλο χρονικό διάστημα η θεωρία της ανεπάρκειας μονοαμίνης θεωρήθηκε ως η πλέον κλινικά σχετική νευροβιολογική θεωρία της κατάθλιψης. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί σε αυτή τη θεωρία. Υπάρχουν περιπτώσεις πλήρους ή μερικής αντίστασης στα φάρμακα με βάση τη μονοαμίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι δυσλειτουργίες των συστημάτων μονοαμινεργικών νευροδιαβιβαστών που εντοπίζονται στην MDD μπορεί να είναι δευτερεύουσες σε σχέση με άλλες πρωτογενείς ανωμαλίες (Massart et al., 2012). Επιπλέον, οι θεραπευτικές αντιδράσεις με τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να επιτευχθούν μόνο μετά από τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες θεραπείας, ενώ τα αντικαταθλιπτικά μεταβάλλουν τα επίπεδα συναπτικής μονοαμίνης μέσα σε ώρες (Frazer & Benmansour, 2002).

3 Παράγοντας BDNF

Το BDNF (brain derived neurotrophic factor - εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας) είναι μια από τις πιο ευρέως διαδεδομένες νευροτροφίνες του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία εκκρίνεται σε αφθονία στον αναπτυσσόμενο και ενήλικο εγκέφαλο του ανθρώπου. Στους ανώριμους νευρώνες, το BDNF εμπλέκεται στην ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, την ωρίμανση και την επιβίωση, ενώ στους ώριμους νευρώνες παίζει σημαντικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα, στην αύξηση της νευροδιαβίβασης και στη ρύθμιση της ευαισθησίας των υποδοχέων (Gonzalez et al., 2016). Το BDNF μεσολαβεί στα βιολογικά αποτελέσματα του εγκεφάλου μέσω δύο τύπων υποδοχέων: TrkB και p75. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η δέσμευση ώριμης πρωτεΐνης BDNF στους υποδοχείς TrkB προάγει την νευρωνική επιβίωση, επιτρέπει τη μακροχρόνια ενίσχυση και ενισχύει τη συναπτική πλαστικότητα, ενώ η δέσμευση του προδρόμου (pro-BDNF) με υποδοχείς p75 έχει βιολογικά αποτελέσματα αντίθετα με αυτά του ώριμου BDNF (Lu et. al., 2005). Έτσι, η ισορροπία μεταξύ προ- και ώριμου BDNF αφενός, και μεταξύ των υποδοχέων p75 και TrkB από την άλλη, είναι κρίσιμης σημασίας για τον προσδιορισμό των λειτουργικών χαρακτηριστικών του σήματος BDNF.

ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 1. ΠΩΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ Ο ΥΠΝΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ;

Η καταθλιπτική διαταραχή συνήθως χαρακτηρίζεται από υποκειμενικές διαταραχές του ύπνου (Nutt et al., 2008), που αποτελούν τα διαγνωστικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Πολλαπλές διαταραχές στον ύπνο είναι εμφανείς σε περίπου 45% των 13 ασθενών με κατάθλιψη και 80% των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη (Tsunoo et al., 2005). Επιπλέον, τα άτομα με επίμονα προβλήματα ύπνου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MDD εντός ενός έτους (Paunio et al., 2015). Η σχέση μεταξύ ύπνου και κατάθλιψης είναι αμφίδρομη, πολύπλοκη μα παραμένει ακόμα ελάχιστα κατανοητή. Το σύνολο των προβλημάτων ύπνου που παρατηρούνται σε καταθλιπτικούς ενήλικες μπορεί να χωριστεί σε τρεις ομάδες (Steiger & Kimura, 2010):

- μειωμένη συνέχεια ύπνου (παρατεταμένη καθυστέρηση ύπνου, αυξημένος αριθμός νυχτερινών αφυπνίσεων).
- αναστολή του σταδίου REM του ύπνου (μειωμένη καθυστέρηση REM, αυξημένη συχνότητα και διάρκεια ύπνου REM).
- αλλαγές σταδίων NREM (μειωμένη διάρκεια ύπνου NREM και μειωμένη SWA).

Η πλειονότητα των καταθλιπτικών ασθενών έχουν συμπτώματα αϋπνίας (~ 80%), ενώ υπερυπνία παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις (15 - 35%) (Steiger & Kimura, 2010). Διαφορετικές παράμετροι ύπνου REM και NREM έχουν προηγουμένως αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ενήλικες (Perlis et al., 1997). Οι παράμετροι του ύπνου περιλαμβάνουν το SWA, την αυξημένη σχετική ποσότητα N1 σταδίου, την αυξημένη δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα REM, τον αυξημένο λανθάνοντα χρόνο ύπνου ενώ τα καταθλιπτικά συμπτώματα περιλαμβάνουν απώλεια όρεξης / βάρους, μειωμένη λίμπιντο, προβλήματα ύπνου, αισθήματα δυσαρέσκειας και χαμηλή αυτοεκτίμηση.

Όπως και στην ενηλικίωση, η διαταραχή του ύπνου στην εφηβεία είναι ένα από τα βασικά συμπτώματα της καταθλιπτικής διαταραχής. Επιπλέον, ο επιπολασμός της αϋπνίας αυξάνεται από την παιδική ηλικία στην εφηβεία φτάνοντας περίπου το 11-13% (Hysing et al., 2013). Οι καταθλιπτικοί έφηβοι συχνά παραπονούνται για τον ύπνο

τους, αλλά τα αποτελέσματα από αντικειμενικές πολυμονογραφικές μελέτες δείχνουν διαφορετικά ευρήματα Urrila et al., 2012). Ορισμένες μελέτες σε καταθλιπτικούς εφήβους έχουν δείξει αλλαγές στον ύπνο, οι οποίες είναι συχνές για καταθλιπτικούς ενήλικες, όπως η αυξημένη καθυστέρηση έναρξης ύπνου, εναλλαγές στην ποσότητα και την πυκνότητα ύπνου REM, μειωμένη καθυστέρηση ύπνου REM και η αποτελεσματικότητα ύπνου (Augustinavicius et al., 2014). Ορισμένες μελέτες ανέφεραν επίσης χαμηλότερο SWA στο πρώτο επεισόδιο ύπνου NREM και την εξάπλωσή του τυχαία κατά τη διάρκεια της νύχτας σε καταθλιπτικούς εφήβους σε σύγκριση με τους υγιείς (Lopez et al., 2012). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι το διάγραμμα της κατανομής SWA σε καταθλιπτικούς εφήβους χαρακτηρίζεται από αυξημένη SWA πάνω από τον μετωπιαίο φλοιό σε σύγκριση με υγιείς ομόλογους (Tesler et al., 2016).

Οι ανωμαλίες στον ύπνο που παρατηρούνται στην κατάθλιψη δείχνουν διαταραχή τόσο στα ομοιοστατικά όσο και στα κερκαδιανά συστατικά των ρυθμιστικών παραγόντων του ύπνου. Η μειωμένη καθυστέρηση REM, η αύξηση του χρόνου αφύπνισης, το στάδιο N1 και το ξύπνημα νωρίς θα μπορούσαν να σχετίζονται με μια κερκαδική διαταραχή που είχε ως αποτέλεσμα την πρόωρη έναρξη των ρυθμών ύπνου. Το εάν η διαταραχή του κερκαδικού ρυθμού είναι αιτία ή συνέπεια της κατάθλιψης αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών που εστιάζουν στον γενετικό έλεγχο του βιολογικού ρολογιού των θηλαστικών (Germain & Kupfer, 2008).

Η υπόθεση ανεπάρκειας της ομοιοστατικής διαδικασίας υποδηλώνει ότι η κατάθλιψη συνοδεύεται από μια εξασθενημένη συσσώρευση πίεσης ύπνου και η διαδικασία S δεν ανεβαίνει στο συνηθισμένο της επίπεδο κατά τη διάρκεια της αφύπνισης (Borbely, 1987). Αυτό οδηγεί σε επακόλουθη μείωση της ισχύος SWA κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από μελέτες που καταδεικνύουν μειωμένο SWA και στα δύο φύλα ασθενών με κατάθλιψη (Lopez et al., 2012).

Μειωμένο SWA στον ύπνο παρατηρήθηκε επίσης σε ζωικά μοντέλα κατάθλιψης (Savelyev et al., 2012). Επιπλέον, η κατανομή SWA στα δύο πρώτα επεισόδια ύπνου NREM (γνωστή ως λόγος ύπνου δέλτα) είχε προηγουμένως συνδεθεί με κλινική έκβαση και ανταπόκριση στη θεραπεία κατάθλιψης σε ενήλικες ασθενείς με MDD. Η πρόταση της συμμετοχής και των δύο διαδικασιών S και C στην κατάθλιψη αυξάνεται από παρατηρήσεις ότι η ολική ή μερική (κατά το δεύτερο μισό της νύχτας) στέρηση

ύπνου (SD) σε ασθενείς με MDD βελτιώνει τη διάθεση κατά την επόμενη μέρα (Giedke & Schwarzler, 2002). Η SD βελτιώνει γρήγορα τη διάθεση σε καταθλιπτικούς ασθενείς, αλλά ο επακόλουθος ύπνος αντιστρέφει συνήθως αυτήν τη βελτίωση.

Η διάθεση σε πολλούς ασθενείς με MDD είναι επίσης χειρότερη το πρωί και σταδιακά βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας και στη συνέχεια αντιστρέφεται στην κατάθλιψη κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μία από τις εξηγήσεις για το θεραπευτικό αποτέλεσμα της SD είναι ότι αλλάζει τη γωνία φάσης μεταξύ των προχωρημένων κερκαδιακών ρυθμών και ανάγκης ύπνου (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999). Σύμφωνα με τη θεωρία ανεπάρκειας της διαδικασίας ομοιοστατικής S, το SD είναι χρήσιμο επειδή το επίπεδο της πίεσης ύπνου αυξάνεται παροδικά στο φυσιολογικό και η υποτροπή συμβαίνει μετά τον ύπνο ανάρρωσης λόγω της επιστροφής σε χαμηλά επίπεδα πίεσης ύπνου. Επιπλέον, ο μηχανισμός της αντικαταθλιπτικής επίδρασης της SD μπορεί να συσχετιστεί με ταχεία αύξηση των επιπέδων BDNF στον ορό την ημέρα μετά τη μερική ή ολική SD (Schmitt et al., 2016). Ωστόσο, οι προαναφερόμενοι πιθανοί μηχανισμοί δεν αλληλοαποκλείονται. Έτσι, η κατάθλιψη και οι διαταραχές του ύπνου αλληλοσυνδέονται στενά. Η ύπαρξη κοινών αφαιρέσεων για τον ύπνο και τη ρύθμιση της διάθεσης θα μπορούσε δυνητικά να εξηγήσει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και διαταραχών του ύπνου.

ΣΥΝΟΨΗ

Η καταθλιπτική διαταραχή συνδέεται άμεσα με τις διαταραχές του ύπνου. Υπάρχουν διαταραχές διαφόρων ειδών, και συγκεκριμένα οι ασυνέχειες του ύπνου, η αναστολή του σταδίου REM και οι αλλαγές στα στάδια NREM. Οι ανωμαλίες στον ύπνο που παρατηρούνται στην κατάθλιψη δείχνουν διαταραχή τόσο στα ομοιοστατικά όσο και στα κερκαδιανά συστατικά των ρυθμιστικών παραγόντων του ύπνου. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για τη σχέση διαταραχής ύπνου και κατάθλιψης, όπως ότι αλλάζει η γωνία φάσης μεταξύ των προχωρημένων κερκαδιακών ρυθμών και της ανάγκης του ύπνου για τους πάσχοντες.

ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 2. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ BDNF ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ;

Η υπόθεση σχετικά με το ρόλο του BDNF στη μείζονα κατάθλιψη προέρχεται από τις παρατηρήσεις ότι το οξύ και χρόνιο στρες στους ανθρώπους μειώνουν τα επίπεδα ενδογενούς νευροτροφίνης και μπορούν να οδηγήσουν σε ατροφία και απώλεια κυττάρων σε δομές στα άκρα του εγκεφάλου (ειδικά στον ιππόκαμπο), δομές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης (Duman & Monteggia, 2006). Σε αντίθεση με τις επιδράσεις του στρες, η αντικαταθλιπτική θεραπεία αυξάνει την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων και αυξάνει τη νευρογένεση (Lee & Kim, 2010). Έτσι, η κατάθλιψη θεωρείται αποτέλεσμα της αδυναμίας του εγκεφάλου να κάνει κατάλληλες προσαρμοστικές αποκρίσεις στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα ως συνέπεια της μειωμένης συναπτικής πλαστικότητας και της δομικής πλαστικότητας, με τη μεσολάβηση των νευροτροφινών.

Σε πειραματικές μελέτες που χρησιμοποιούν μοντέλα κατάθλιψης σε ζώα, έχει αποδειχθεί ότι διαφορετικοί τύποι στρες (στρες ακινητοποίησης, παράλυση ποδιών, κοινωνική παραίτηση και πρόωρη στέρηση της μητέρας), καθώς και εξωγενής χορήγηση κορτικοστερόνης, μειώνουν την έκφραση BDNF του ιππόκαμπου (Roceri et al., 2002), ενώ η αδρεναλεκτομή αυξάνει το επίπεδο του BDNF στον ιππόκαμπο, υποδεικνύοντας ότι η ρύθμιση του BDNF του ιππόκαμπου συμβαίνει εν μέρει μέσω του άξονα HPA υποθαλάμου – υπόφυσης - επινεφριδίων (Chao et al., 1998). Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για τον μετωπιαίο φλοιό, όπου η χορήγηση κορτικοστερόνης μείωσε το επίπεδο έκφρασης BDNF, ενώ η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά επέστρεψε το επίπεδό της στο φυσιολογικό (Dwivedi et al., 2006). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μοναδική κεντρική μείωση του επιπέδου BDNF, που παρατηρήθηκε σε ετερόζυγα ποντίκια δεν επαρκεί για να προκαλέσει καταθλιπτική συμπεριφορά, αλλά μάλλον, η μείωση φαίνεται να αυξάνει την ευαισθησία στο στρες: η έκθεση των ετερόζυγων ποντικών στο στρες προκαλεί καταθλιπτική συμπεριφορά, όπως και ο αποκλεισμός της σηματοδότησης BDNF - TrkB που ακολουθήθηκε από άγχος (Duman et al., 2007).

Η συνάφεια των ευρημάτων που ελήφθησαν σε μελέτες σε ζώα έχει επιβεβαιωθεί από ευρήματα σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κατάθλιψη. Μελέτες δείχνουν ότι τα

επίπεδα του BDNF στον ιππόκαμπο ή τον προμετωπιαίο φλοιό μειώνονται σε αυτόχειρες που έπασχαν από κατάθλιψη σε σύγκριση αυτόχειρες που δεν είχαν κατάθλιψη (Dwivedi et al., 2003). Επιπλέον, τα άτομα με κατάθλιψη, τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα, είχαν αυξημένη έκφραση BDNF σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς φάρμακα (Chen et al., 2001). Πρόσφατες κλινικές μελέτες σε επίπεδα BDNF στον ορό ή στο πλάσμα σε ασθενείς με MDD έδειξαν ότι ασθενείς με MDD χωρίς φάρμακα έχουν χαμηλότερα επίπεδα BDNF από τα υγιή άτομα (Lee et al., 2007). Παρόλο που τα αιμοπετάλια αίματος αντιπροσωπεύουν την κύρια πηγή BDNF στον ορό (Chacon-Fernandez et al., 2016), το BDNF μπορεί επίσης, σε κάποιο βαθμό, να διασχίσει το φράγμα αίματος-εγκεφάλου και στις δύο κατευθύνσεις, υποδεικνύοντας ότι το κυκλοφορούν BDNF θα μπορούσε εν μέρει να προέρχεται από νευρώνες τον εγκέφαλο (Pan et al., 1998; Poduslo & Curran, 1996). Από αυτή την άποψη, οι διαφορές στα επίπεδα BDNF στο πλάσμα μπορεί να αντιπροσωπεύουν τη μεταβλητή έκκριση BDNF στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Ο ρόλος του BDNF στη ρύθμιση του ύπνου

Το BDNF έχει έναν ιδιαίτερο ρόλο στη ρύθμιση του ύπνου, η οποία έχει αποδειχθεί τόσο σε πειραματικές μελέτες σε ζώα όσο και σε κλινική έρευνα (Giese et al., 2014b, Nishichi et al., 2013). Σε αρουραίους, η έκφραση του BDNF mRNA και των επιπέδων πρωτεΐνης είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια αυθόρμητης ή παρατεταμένης αφύπνισης από ό, τι κατά τη διάρκεια του ύπνου (Hairston et al., 2004). Επιπλέον, υπάρχει αιτιώδης σχέση μεταξύ της έκφρασης του BDNF και του σταδίου SWA (slow wave activity) στο ακόλουθο επεισόδιο ύπνου: όσο υψηλότερη είναι η έκφραση του BDNF στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της αφύπνισης, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του SWA κατά την επόμενη περίοδο ύπνου (Faraguna et al., 2008). Από την άλλη πλευρά, η μειωμένη έκκριση της πρωτεΐνης BDNF ή ο αποκλεισμός των υποδοχέων της οδηγεί σε μείωση της διάρκειας και της αποτελεσματικότητας του ύπνου (Martinowich et al., 2011). Ο ύπνος SD, δηλαδή άνω των 12 ωρών, αυξάνει σημαντικά την έκφραση BDNF στον φλοιό και στον ιππόκαμπο (Fujihara et al., 2003), ενώ η παρατεταμένη απώλεια ύπνου (έως και 7 ημέρες) βρέθηκε ότι οδηγεί σε μικρότερη αύξηση της έκφρασης BDNF (Cirelli et al., 2006).

Μία μελέτη ανέλυσε την επίδραση του ύπνου SD σε διαφορετικά επίπεδα BDNF και διαπίστωσε ότι οι συνιστώσες του BDNF που εξαρτώνται από τη δραστηριότητα είναι οι BDNF1-4 και BDNF 9a , οι οποίες εμπλέκονται στην ομοίωση του ύπνου (Martinowich et al., 2011). Επιπλέον, η διακοπή της μεταγραφής BDNF4 που εξαρτάται από τη δραστηριότητα οδήγησε σε μειωμένη ομοίωση ύπνου και μικρή διάρκεια ύπνου (Martinowich et al., 2011). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μεταγραφή του BDNF κατά τη διάρκεια του αυθόρμητου κύκλου ύπνου - αφύπνισης μπορεί να γίνεται με διαφορετικό τρόπο και οι επιγενετικοί μηχανισμοί μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του BDNF της ομοίωσης του ύπνου.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με συμπτώματα αϋπνίας παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα BDNF στον ορό και το επίπεδο τους συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της αϋπνίας (Giese et al., 2014), ενώ μετά από θεραπεία με ύπνο SD σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, παρατηρήθηκε ταχεία αύξηση στα επίπεδα BDNF στον ορό (Giese et al., 2014a). Αυτά τα αντιφατικά ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν από το διφασικό μοντέλο στρες και, ως εκ τούτου, να αποδοθούν στη διαφορετική απόκριση στην έκφραση του BDNF στο χρόνιο έναντι του οξέος στρες (Schmitt et al., 2016). Οι μελέτες σχετικά με το ρόλο των πολυμορφισμών του BDNF, ιδιαίτερα του Val66Met, στη ρύθμιση του ύπνου είναι λίγες. Ο πολυμορφισμός Val66Met έχει συσχετιστεί με την αποτελεσματικότητα του ύπνου, έτσι τα άτομα με ομοζυγωτία Val αλληλόμορφων έχουν αποδειχθεί ότι έχουν υψηλότερο SWA, από ότι οι φορείς του αλληλόμορφου Met (Bachmann et al., 2012).

ΣΥΝΟΨΗ

Οι αρχικές εκτιμήσεις σχετικά με τη σχέση του παράγοντα BDNF και του ύπνου σε άτομα με κατάθλιψη επιβεβαιώθηκε μετά από τις κλινικές μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζωικά μοντέλα. Σε αρουραίους, η έκφραση του BDNF mRNA και των επιπέδων πρωτεΐνης είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια αυθόρμητης ή παρατεταμένης αφύπνισης από ό, τι κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ όσο υψηλότερη είναι η έκφραση του BDNF στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της αφύπνισης, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του SWA κατά την επόμενη περίοδο ύπνου.

ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 3. ΤΙ ΡΟΛΟ ΠΑΙΖΕΙ Η ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ;

Η ιδέα ότι η αδενοσίνη παίζει ρόλο στον έλεγχο του ύπνου προήλθε από τις μελέτες για συστηματικές και κεντρικές χορηγήσεις αγωνιστών και ανταγωνιστών αδενοσίνης που δείχνουν τα αποτελέσματα που προκαλούν τον ύπνο στην πρώτη περίπτωση και το αντίθετο αποτέλεσμα στην δεύτερη περίπτωση (Fredholm et al., 1999; Ticho & Radulovacki, 1991). Οι πρώτες άμεσες ενδείξεις αυθόρμητων διακυμάνσεων αδενοσίνης κατά τη διάρκεια του κύκλου ύπνου - αφύπνισης προήλθαν από in vivo μετρήσεις μικροδιύλισης της αδενοσίνης σε ζώα που συμπεριφέρονται ελεύθερα (Porkka-Heiskanen et al., 1997). Κατά τη διάρκεια του αυθόρμητου ύπνου, τα επίπεδα αδενοσίνης μειώνονται στον φλοιό, τον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο και στον υποθάλαμο (Porkka - Heiskanen et al., 2000). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αφύπνισης (στέρξης ύπνου) τα επίπεδα αδενοσίνης συνεχίζουν να αυξάνονται ή είναι σταθερά μόνο σε μία από αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου, και συγκεκριμένα στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο. Έτσι, έχει εντοπιστεί μια σχετικά καθορισμένη περιοχή, ο βασικός πρόσθιος εγκέφαλος, που φαίνεται να είναι κομβικός στη ρύθμιση του κύκλου ύπνου - αφύπνισης και του ύπνου ανάκαμψης.

Μία από τις καλύτερες θεωρίες που εξηγούν τον ρόλο της αδενοσίνης στη ρύθμιση ύπνου - αφύπνισης προέρχεται από το γεγονός ότι η αδενοσίνη, ως υποπροϊόν του ενεργειακού μεταβολισμού, μπορεί να χρησιμεύσει ως ομοιοστατικός ρυθμιστής της ενέργειας στον εγκέφαλο κατά τον ύπνο (PorkkaHeiskanen & Kalinchuk, 2011). Η αδενοσίνη είναι ένα τελικό προϊόν της χρήσης ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) (Chikahisa & Sei, 2011). Ενδοκυτταρικά, το ATP μεταβολίζεται σε ADP (διφωσφορική αδενοσίνη) και στη συνέχεια μεταβολίζεται σε AMP (μονοφωσφορική αδενοσίνη), η οποία με τη σειρά της μεταβολίζεται περαιτέρω σε αδενοσίνη με ένζυμο κυτταροσολικής 5'-νουκλεοτιδάσης. Εξωκυτταρικά, τα ATP, ADP και AMP μετατρέπονται σε αδενοσίνη με εκτο-5'-νουκλεοτιδάσες. Όταν το ATP χρησιμοποιείται στο κύτταρο, η περίσσεια αδενοσίνης μεταφέρεται στον εξωκυτταρικό χώρο. Οι συγκεντρώσεις εξωκυτταρικής αδενοσίνης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνονται με

αυξημένο μεταβολισμό και αυξημένη νευρική δραστηριότητα (Minor et al., 2001). Κάτω από την αυξημένη ζήτηση ενέργειας κατά τις περιόδους αφύπνισης, όταν ο ρυθμός μεταβολισμού είναι περίπου 30% υψηλότερος από ό, τι κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM, τα επίπεδα αδενοσίνης αυξάνονται και προάγουν τη δραστηριότητα δέλτα στον ύπνο NREM (Kalinchuk et al., 2008).

Επί του παρόντος, υπάρχουν γνωστοί τέσσερις διαφορετικοί υποδοχείς αδενοσίνης, A₁, A_{2a}, A_{2b} και A₃ (Fredholm, 2010). Για την ομοιοστάση του ύπνου (ισορροπία ύπνου – αφύπνισης), οι υποδοχείς A₁ και A_{2a} έχουν λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή από την πλευρά των ερευνητών και έχει αποδειχθεί ότι μετριάζουν τα αποτελέσματα που προκαλούν τον ύπνο της αδενοσίνης (Strecker et al., 2000). Οι επιδράσεις της αδενοσίνης στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο κατά τη διάρκεια του ύπνου αποκατάστασης, προκαλούνται κυρίως από τους υποδοχείς A₁. Η διάχυση ενός ανταγωνιστή υποδοχέα A₁ στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο μείωσε τον ύπνο ανάκτησης μετά από στέρηση ύπνου και δεν παρατηρήθηκε κανένα αποτέλεσμα από την έγχυση ενός ανταγωνιστή υποδοχέα A_{2a} (Gass et al., 2009).

Όσον αφορά το ρόλο της αδενοσίνης στη ρύθμιση της διάθεσης, υπάρχουν κάποιες έμμεσες ενδείξεις που δείχνουν τη σχέση μεταξύ της αδενοσίνης και της κατάθλιψης. Από επιδημιολογικές μελέτες, είναι γνωστό ότι η κατανάλωση καφεΐνης, η οποία δεν περιέχει τους ανταγωνιστές – υποδοχείς αδενοσίνης A₁ / A_{2a}, τροποποιεί τη διάθεση υγιών ανθρώπων και ψυχιατρικών ασθενών (Smith, 2009). Η κατανάλωση καφεΐνης από υγιή άτομα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο κατάθλιψης σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε σχέση με άτομα που δεν προσλαμβάνουν καφεΐνη (Smith, 2009). Σε μελέτες σε ζώα, η μη εκλεκτική ενεργοποίηση των υποδοχέων αδενοσίνης στον εγκέφαλο προκάλεσε συμπτώματα κατάθλιψης, ενώ η χορήγηση καφεΐνης μείωσε αποτελεσματικά την καταθλιπτική συμπεριφορά σε ποντίκια (El Yacoubi et al., 2003).

Οι επιλεκτικοί ανταγωνιστές υποδοχέα A_{2a} παρήγαγαν επίσης αντικαταθλιπτική δράση (Yamada et al., 2014). Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτές τις επιδράσεις της αδενοσίνης μπορεί να είναι η ικανότητα της αδενοσίνης να ρυθμίζει την απελευθέρωση νευροδιαμεσολαβητών που εμπλέκονται άμεσα στη ρύθμιση της διάθεσης, όπως η ακετυλοχολίνη, το γλουταμίνη, η ντοπαμίνη

και η σεροτονίνη (Dunwiddie & Masino, 2001). Επιπλέον, η αδενοσίνη έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες που οφείλονται στους υποδοχείς A1 και A2α, οι οποίοι μπορεί να εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία κατά την κατάθλιψη και μπορούν να ομαλοποιήσουν την απελευθέρωση γλουταμίνης (Cunha, 2005)

Εκτός από τους νευροχημικούς μηχανισμούς, η αδενοσίνη μπορεί να επηρεάσει την κατάθλιψη επηρεάζοντας τον ύπνο. Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από μειωμένο SWA κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου, το οποίο υποδηλώνει τη μείωση της έντασης του ύπνου (Borbely, 1987) λόγω ανεπάρκειας της ομοιοστατικής ρύθμισης του ύπνου.

Η αδενοσίνη είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες της ομοιόστασης του ύπνου στον εγκέφαλο και είναι γνωστό ότι παρουσιάζεται μειωμένη στο φαρμακολογικό ζωικό μοντέλο κατάθλιψης (Savellyev et al., 2012). Έτσι, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι η ανεπάρκεια αδενοσίνης στην κατάθλιψη μπορεί να συμβάλει σε προβλήματα ύπνου ενώ από την άλλη πλευρά μπορεί να επιδεινώσει την κατάθλιψη.

ΣΥΝΟΨΗ

Οι εκτιμήσεις σχετικά με το ρόλο της αδενοσίνης βασίστηκαν σε ερευνητικά δεδομένα, όταν οι επιστήμονες διαπίστωσαν ότι οι κεντρικές χορηγήσεις αγωνιστών και ανταγωνιστών αδενοσίνης που δείχνουν τα αποτελέσματα που προκαλούν τον ύπνο στην πρώτη περίπτωση και το αντίθετο αποτέλεσμα στην δεύτερη περίπτωση. Η αδενοσίνη παρατηρούμε ότι παίζει ρόλο τόσο στον ύπνο των ατόμων με κατάθλιψη και όχι όσο και στην ίδια την κατάθλιψη. Επί του παρόντος, υπάρχουν γνωστοί τέσσερις διαφορετικοί υποδοχείς αδενοσίνης, A₁, A_{2a}, A_{2b} και A₃. Η μελλοντική έρευνα πιθανώς να αποκαλύψει νέες συσχετίσεις μεταξύ αδενοσίνης και ύπνου / κατάθλιψης.

ΥΠΟΕΡΩΤΗΜΑ 4. ΤΙ ΡΟΛΟ ΠΑΙΖΕΙ ΤΟ ΑΓΧΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ;

Η πρώιμη παιδική ηλικία και η εφηβεία είναι εξαιρετικά ευαίσθητες περίοδοι στην ανθρώπινη ανάπτυξη και είναι περίοδοι κατά τις οποίες ο εγκέφαλος, ειδικά τα

συστήματα που ελέγχουν τα συναισθήματα, την προσοχή, τον αυτοέλεγχο και το άγχος, διαμορφώνονται από την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια στενή σχέση μεταξύ δυσάρεστων παιδικών εμπειριών και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης κατάθλιψης αργότερα στη ζωή (Kessler et al., 2010). Η ισχυρή σχέση δόσης - απόκρισης έχει βρεθεί μεταξύ διαφορετικών τύπων στρες στην πρώιμη ζωή, όπως σωματική ή σεξουαλική κακοποίηση, παραμέληση ή απώλεια του γονέα και γενικά προβλήματα ψυχικής υγείας στην ενηλικίωση. Ο συνολικός επιπολασμός της σεξουαλικής κακοποίησης παιδιών είναι αρκετά υψηλός, και εκτιμάται ότι είναι 11,8% συνολικά, με υψηλότερο επιπολασμό για τα κορίτσια (18,0%) σε σύγκριση με τα αγόρια (7,6%) (Stoltenborgh et al., 2011).

Πρόσφατες μελέτες μετα - ανάλυσης παρείχαν επίσης στατιστικά στοιχεία σχετικά με τον παγκόσμιο επιπολασμό της σωματικής κακοποίησης παιδιών, τη σωματική παραμέληση και τη συναισθηματική παραμέληση είναι 22,6%, 16,3% και 18,4%, αντίστοιχα, χωρίς εμφανείς διαφορές στα δύο φύλα (Stoltenborgh et al., 2013a; Stoltenborgh et. κ.λπ., 2013b). Ένας σημαντικός ρόλος των παιδικών τραυματικών συμβάντων στην ανάπτυξη της MDD έχει επίσης αποδειχθεί σε δίδυμες μελέτες (Kendler et al., 2000; Nelson et al., 2002). Οι πιο σοβαρές δυσκολίες κατά τα παιδικά χρόνια έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην κατάθλιψη της πρώιμης έναρξης (πρώιμη έναρξη ορίζεται ως αυτή πριν από την ηλικία των 20 ετών) αλλά όχι στην κατάθλιψη αργότερα στη ζωή των ανθρώπων (Kessler, 1997). Αυτό δείχνει ότι υπάρχει ένα αναπτυξιακό φάσμα, στο οποίο οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην παιδική ηλικία έχουν τον ισχυρότερο αντίκτυπο στην ευπάθεια της κατάθλιψης. Επιπλέον, τα άτομα με δυσμενείς εμπειρίες στην πρώιμη ζωή είναι πιο ευάλωτα στο στρες και αντίστοιχα στην ανάπτυξη καταθλιπτικής διαταραχής ως άμυνα απέναντι στο στρες (Kendler et al., 2004). Η αλληλεπίδραση μεταξύ περιβάλλοντος και γονιδίων συμβάλλει στην πιθανότητα ανάπτυξης κατάθλιψης ως απάντηση σε αγχωτικά γεγονότα σε άτομα που υπέστησαν κακομεταχείριση κατά την παιδική τους ηλικία (Bradley et al., 2008). Υπάρχουν μερικά γονίδια που επισημαίνονται σε αυτές τις μελέτες, συμπεριλαμβανομένου του BDNF (Buchmann et al., 2013).

Ο υποκείμενος μηχανισμός μέσω του οποίου το στρες της πρώιμης ζωής αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών. Υπάρχουν αλλαγές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου σε παιδιά που αντιμετώπισαν

πρώιμες δυσκολίες στη ζωή, συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου όγκου των άκρων του φλοιού, των εγκεφαλικών περιοχών και των ενδιάμεσων συνδέσεων (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Προτάθηκε από τους επιστήμονες η θεωρία ότι το άγχος της πρώιμης ζωής παρεμβαίνει στα κρίσιμα κύματα της νευρογένεσης και της συναπτικής υπερπαραγωγής, με αποτέλεσμα τα ελλείμματα των γνωστικών λειτουργιών (Teicher et al., 2006).

Μελέτες σε τρωκτικά έχουν επικεντρωθεί σε επιγενετικές τροποποιήσεις της αντιδραστικότητας του στρες ως αποτέλεσμα δυσμενών εμπειριών στην αρχή της ζωής. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η πρώιμη κακομεταχείριση (π.χ. μητρικός διαχωρισμός ή χαμηλή μητρική φροντίδα) προκαλεί επιγενετικές, δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο νευρικό σύστημα που επηρεάζουν τη γνωστική και συναισθηματική ανάπτυξη (Meaney & Szyf, 2005). Το περιβάλλον της πρώιμης ζωής μπορεί να διαμορφώσει το επιγονίδιο των απογόνων και να επηρεάσει την αντιδραστικότητα του στρες στη μελλοντική ζωή. Σε μελέτες και πάλι τρωκτικών, το στρες στην πρώιμη ζωή έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ανεπιθύμητες αλλοιώσεις διαφορετικών προφίλ έκφρασης γονιδίων, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοπρεσίνης αργινίνης, του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και του γονιδίου BDNF (Schroeder et al., 2010). Σε αρουραίους, η διαφορά στην περίοδο της μητρικής παρουσίας οδήγησε σε διαφορετικό επίπεδο μεθυλίωσης του γονιδίου του υποδοχέα του γλυκοκορτικοειδούς του ιππόκαμπου (Weaver et al., 2004), ο οποίος με τη σειρά του επηρέασε την ανταπόκρισή τους στο στρες κατά την ενηλικίωση. Ο πρώιμος διαχωρισμός της ζωής των νεογέννητων ποντικών από τις μητέρες τους οδήγησε σε μια επίμονη ανοδική ρύθμιση της αγγειοπρεσίνης αργινίνης λόγω υπομεθυλίωσης της περιοχής ενισχυτή αργινίνης αγγειοπρεσίνης του γονιδίου της και οδήγησε σε συνεχή απελευθέρωση της ορμόνης κορτικοτροπίνης (CRH), προκαλώντας μια παρατεταμένη υπερδραστικότητα του HPA άξονα (Murgatroyd et al., 2009).

Η πρώιμη κακομεταχείριση έχει επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζει την αδρανοποίηση του γονιδίου BDNF στον προμετωπιαίο φλοιό λόγω του μηχανισμού μεθυλίωσης DNA που διήρκεσε έως την ενηλικίωση και συνοδεύτηκε από καταχρηστική συμπεριφορά (Roth et al., 2009). Όλες αυτές οι αλλαγές συγκλίνουν στην αυξημένη ενδοκρινική και αυτόνομη αντιδραστικότητα στο άγχος, τη συμπεριφορά που μοιάζει με άγχος, την ανηδονία (απουσία ηδονής) και την εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών. Στην

πραγματικότητα, πολλές από τις νευροβιολογικές και συμπεριφορικές επιδράσεις του στρες της πρώιμης ζωής σε ζωικά μοντέλα σχετίζονται με παρόμοια σημεία και συμπτώματα καταθλιπτικής διαταραχής στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθητοποίησης των κεντρικών συστημάτων απόκρισης στο στρες και των αλλαγών στη συμπεριφορά (Heim & Nemeroff, 2001, 2002; Heim et al., 2008; McGowan et al., 2009).

Μελέτες ζώων πάνω στο στρες της πρώιμης ζωής

Τα ζωικά μοντέλα είναι ανεκτίμητα εργαλεία σε μελέτες για μηχανισμούς και για την παθοφυσιολογία διαφορετικών ψυχικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (Kalueff et al., 2007). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολύπλοκες ανθρώπινες ψυχιατρικές ασθένειες, όπως η κατάθλιψη, είναι αδύνατο να διαμορφωθούν πλήρως σε τρωκτικά, πόσω μάλλον να εκτιμηθούν συμπτώματα όπως π. χ. η χαμηλή αυτοεκτίμηση, τα αισθήματα ενοχής ή οι τάσεις αυτοκτονίας. Ωστόσο, ορισμένα βασικά συμπτώματα της ανθρώπινης κατάθλιψης είναι ισοδύναμα σε ζώα και ένα από αυτά είναι η μεταβλητή δομή του ύπνου. Στον παρακάτω πίνακα επισημαίνονται οι ομοιότητες μεταξύ των συμπτωμάτων ανθρώπων και ζώων:

Βασικά συμπτώματα στον άνθρωπο	Ανάλογη παράμετρος στα τρωκτικά
Ανηδονία	Μειωμένη προτίμηση για γλυκαντικά διαλύματα
Απώλεια κινήτρου	Παθητική συμπεριφορά, χαμηλή κινητική δραστηριότητα
Διαταραχές ύπνου, αλλοιωμένη δομή ύπνου	Μεταβαλλόμενη δομή ύπνου
Άγχος	Αγχώδης συμπεριφορά
Γνωστικά ελλείμματα	Γνωστικά ελλείμματα
Υπερκινητικότητα, υπερκινητικότητα του άξονα HPA	Υπερκινητικότητα του άξονα HPA

Επί του παρόντος, δεν έχει καθιερωθεί κάποιο μοντέλο κλινικής κατάθλιψης για ζώα εφηβικής ηλικίας. Βέβαια, είναι προφανές ότι η αναπτυξιακή εξέλιξη της εφηβείας διαφέρει μεταξύ ανθρώπων και ζώων που χρησιμοποιούνται στα εργαστήρια. Στους ανθρώπους, η εφηβεία ξεκινά από αυξημένη έκκριση ορμονών, όπως οιστρογόνα και ανδρογόνα και τα ανδρογόνα από τα επινεφρίδια (Hagenauer & Lee, 2013). Ενώ η εφηβεία στον άνθρωπο ορίζεται από την αναπαραγωγική ανάπτυξη, η εφηβεία ορίζεται ως η περίοδος της κοινωνικής, συναισθηματικής και γνωστικής μετάβασης μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης. Στις μελέτες σε ζώα, ο όρος «εφηβεία» χρησιμοποιείται παραδοσιακά ειδικά για να αναφέρεται σε έρευνα που εστιάζει στις νευρικές και συμπεριφορικές αλλαγές που συνοδεύουν τη μετάβαση από την εφηβική εξάρτηση στη σχετική ανεξαρτησία της ενηλικίωσης και διαρκεί από τον τεχνητό απογαλακτισμό μέχρι τη στιγμή της επίτευξης αναπαραγωγικής ικανότητας και κοινωνικής δεξιότητας αλληλεπίδρασης.

Από τα πολλά ζωικά μοντέλα κατάθλιψης σε ενήλικες, τα μοντέλα που βασίζονται στο άγχος της πρώιμης ζωής είναι πιθανώς τα πιο σχετικά με το μοντέλο κατάθλιψης πρώιμης έναρξης στους ανθρώπους. Τεχνικές που βασίζονται στον χειρισμό της αλληλεπίδρασης μητέρας - βρέφους σε τρωκτικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της μεταγεννητικής ζωής, η οποία αντιστοιχεί στο τρίτο τρίμηνο της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της πρώιμης μεταγεννητικής ανάπτυξης στους ανθρώπους, χρησιμοποιούνται ευρέως για το σκοπό αυτό (Roque et al., 2014). Ο μητρικός διαχωρισμός αντιπροσωπεύει το μοντέλο σοβαρών παιδικών περιστατικών στον άνθρωπο. Μειώνει το ποσό της μητρικής φροντίδας για τα νεογέννητα, μοντελοποιώντας έτσι τη συναισθηματική και σωματική παραμέληση των παιδιών. Τα νεογέννητα ζώα χωρίζονται από τις μητέρες τους συνήθως κατά τη διάρκεια της επονομαζόμενης περιόδου «υπερευαισθησίας στο στρες» των τρωκτικών, η οποία διαρκεί κατά τη διάρκεια των PNDs (postnatal days - μεταγεννητικών ημερών) 2–14 στον αρουραίο και PNDs 1–12 στο ποντίκι και χαρακτηρίζεται από χαμηλό βασικό ACTH, έκκριση κορτικοστερόνης και χαμηλή απόκριση κορτικοστερόνης στους στρεσογόνους παράγοντες (Schmidt et al., 2003). Η διατήρηση αυτής της περιόδου υπερευαισθησίας κρίσιμου στρες εξαρτάται από τη φροντίδα της μητέρας: η απομόνωση των βρεφών από το φράγμα για μία μόνο περίοδο τουλάχιστον 8 ωρών οδηγεί σε αύξηση της

έκκρισης ACTH και της κορτικοστερόνης και επίσης οδηγεί σε αυξημένη ανταπόκριση HPA σε διακριτούς στρες (Pryce et al., 2005). Ο μητρικός διαχωρισμός στα μοντέλα του άγχους της πρώιμης ζωής μπορεί να πραγματοποιηθεί για διαφορετικά χρονικά διαστήματα, που κυμαίνονται από ένα επεισόδιο στέρησης 24 ωρών έως επαναλαμβανόμενες μικρότερες περιόδους στέρησης της μητέρας 3, 6, 8 ή 12 ώρες.

Οι συμπεριφορικές και βιολογικές συνέπειες του μητρικού διαχωρισμού πρώιμης ζωής σε ενήλικα ζώα μοιάζουν με εκείνες της ανθρώπινης κατάθλιψης (Roque et al., 2014). Αυτό το μοντέλο προκαλεί σημαντικό άγχος τόσο στα νεογέννητα τρωκτικά όσο και στις μητέρες τους που σχετίζονται με μεταβολές στη συμπεριφορά, ανοσολογικές και ενδοκρινικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης της υπερενεργοποίησης του άξονα HPA και των αυξημένων επιπέδων κορτικοστερόνης (Roque et al., 2014). Όσον αφορά την επίδραση του μητρικού διαχωρισμού στον ύπνο, αρκετές μελέτες έχουν μελετήσει τον αυθόρμητο και προκαλούμενο από άγχος ύπνο στην ενηλικίωση (Sampath et al., 2014). Ο πυρήνας των αναφερόμενων συμπερασμάτων είναι ο εξής: η πλειονότητα των αλλαγών εκδηλώνεται με αυξήσεις σε διαφορετικές παραμέτρους του ύπνου REM. Μια μελέτη ανέφερε μείωση του ύπνου REM (Reyes Prieto et al., 2012). Ορισμένες μελέτες ανέφεραν επίσης αλλαγές στον ύπνο NREM (Sampath et al., 2014). Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μητρικός διαχωρισμός σχετίζεται με ένα βαθύ άγχος τόσο για βρέφη όσο και για μητέρες, μπορεί να μην αντικατοπτρίζει αυτό το μοντέλο την ιδανική αναπαράσταση γεγονότων στην ανθρώπινη πραγματική ζωή. Από αυτή την άποψη, μπορεί να είναι ενδιαφέρουσες και άλλες τροποποιήσεις της αλληλεπίδρασης μητέρας - βρέφους, οι οποίες μπορεί να προσομοιώσουν καλύτερα το άγχος της πρώιμης ζωής στην παιδική ηλικία. Μία τέτοια προσέγγιση είναι το μοντέλο που βασίζεται στην αλλαγή των ζευγών βρεφών - μητέρων, ώστε άλλες μητέρες να έχουν άλλα βρέφη (σταυρωτή αλλαγή - cross-fostering CF) (Meaney & Szyf, 2005). Τα νεογνά αλλάζουν μεταξύ των μητέρων κατά τη διάρκεια της κρίσιμης μεταγεννητικής περιόδου, η οποία είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητη στην περιβαλλοντική διέγερση (στην ηλικία των 2-12 PND) (Barbazanges et al., 1996). Η ηλικία στην οποία εκτελείται η διαδικασία έχει μεγάλη επίδραση στο αποτέλεσμα (Darnaudery et al., 2004). Έτσι, μια πρώιμη υιοθέτηση, όταν τα βρέφη αλλάξουν μητέρες στην ηλικιακή περίοδο PND 1 αυξάνεται η μητρική συμπεριφορά και ως αποτέλεσμα βελτιώνεται η γνωστική απόδοση και αποτρέπει τις προγεννητικές διαταραχές που προκαλούνται από το στρες στους

απογόνους (Barros et al., 2004) . Τα βρέφη που μεγαλώνουν από ανάδοχες μητέρες, που τα υιοθέτησαν αργότερα (από το διάστημα PND 5 και μετά), έχουν υψηλότερη αντιδραστικότητα στο στρες και εξασθενημένη γνωστική λειτουργία (Barbazanges et al., 1996). Επομένως, η τελευταία διαδικασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση στον μητρικό διαχωρισμό, αλλά υπάρχουν λίγα ή καθόλου δεδομένα σχετικά με τη σύνδεσή του με εκδηλώσεις που μοιάζουν με κατάθλιψη.

ΣΥΝΟΨΗ

Το άγχος παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της κατάθλιψης, αλλά ταυτόχρονα και στον ύπνο των καταθλιπτικών ατόμων. Μάλιστα, δημιουργεί διαταραχές στον ύπνο ακόμα και σε ανθρώπους που δεν έχουν κατάθλιψη. Οι στατιστικές και οι έρευνες είναι πάρα πολλές, τόσο πρόσφατα όσο και τα προηγούμενα χρόνια, και δεν αφήνουν αμφιβολία για την συσχέτιση. Σημαντική παράμετρος για την εμφάνιση κατάθλιψης σε ενήλικες ανθρώπους είναι το άγχος κατά τα προηγούμενα χρόνια, π. χ. κατά την διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ζωής. Οι έρευνες δείχνουν ότι όσο περισσότερο άγχος συσσωρεύει ο άνθρωπος στις μικρές ηλικίες τόσο αυξάνει η εμφάνιση κατάθλιψης. Οι έρευνες που αποδεικνύουν αυτή τη συσχέτιση έχουν διεξαχθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το άγχος της πρώιμης ζωής και οι διαταραχές του ύπνου έχουν συσχετιστεί με την κατάθλιψη, ωστόσο η σχέση μεταξύ αυτών των παραγόντων και της κατάθλιψης παραμένει ακόμα και σήμερα ελάχιστα κατανοητή. Η παρούσα εργασία κατόπιν σχολαστικής μελέτης της σύγχρονης σχετικής βιβλιογραφίας διερεύνησε τη διασύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και διαταραχών ύπνου, ξεκινώντας από το αρχικό στάδιο της ανάπτυξης. Πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί όπως ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF και η αδενοσίνη που διέπουν αυτήν την αλληλεπίδραση έχουν αξιοποιηθεί από τους ερευνητές, οι οποίοι έχουν χρησιμοποιήσει ζωικά μοντέλα. Οι διαταραχές του ύπνου στην κατάθλιψη σε πρώιμο στάδιο σε ανθρώπους έχουν διερευνηθεί σε εφήβους που πάσχουν από καταθλιπτικές συμπεριφορές.

Στην παρούσα εργασία είδαμε τέσσερις σημαντικές μεταβλητές που έχει διαπιστωθεί ότι αλλάζουν κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης, ιδίως στους νέους:

- Ο ύπνος
- Το άγχος
- Η αδενosίνη
- Ο παράγοντας BDNF

Η καταθλιπτική διαταραχή χαρακτηρίζεται από διαταραχές του ύπνου σε βαθμό να αποτελούν αυτές διαγνωστικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Αλλά και αντίθετα, άτομα με επίμονα προβλήματα ύπνου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MDD. Η σχέση μεταξύ ύπνου και κατάθλιψης είναι αμφίδρομη, πολύπλοκη μα παραμένει ακόμα ελάχιστα κατανοητή. Σε αυτό, παίζουν ρόλο και οι παρακάτω παράγοντες, το άγχος, η αδενosίνη και ο παράγοντας BDNF, οι οποίοι διαφοροποιούν πολύ τα δεδομένα και περιπλέκουν την κατάσταση μεταξύ ύπνου και κατάθλιψης. Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ποντίκια εμφανίζουν και αναδεικνύουν πολλές ομοιότητες με τους ανθρώπους και αυτό έχει βοηθήσει στο να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί μεταξύ ύπνου και κατάθλιψης. Οι ορμόνες που εκκρίνουν τα εργαστηριακά ζώα είναι αντίστοιχες με αυτές που εκκρίνουν οι άνθρωποι, ενώ υπάρχει μια σχετικότητα και στα αναπτυξιακά στάδια, παρόλο που η εφηβεία στον άνθρωπο και στα ζώα ορίζεται διαφορετικά.

Σαν γενικό συμπέρασμα, ο ύπνος διαπιστώνουμε ότι συνδέεται με την κατάθλιψη καθώς επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό σε όλα του τα στάδιά του (SWA, REM, NREM). Κατά τη διάρκεια του αυθόρμητου κύκλου ύπνου - αφύπνισης, η ρύθμιση της μεταγραφής BDNF ρυθμίζεται τουλάχιστον εν μέρει με μεθυλίωση DNA ειδικής θέσης εγκεφάλου. Η δυναμική της αυξημένης ρύθμισης του BDNF που προκαλείται από την έλλειψη ύπνου στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο και τον μετωπιαίο φλοιό εξαρτάται από τη μεταγραφή και τον εγκέφαλο. Τα γεγονότα άγχους στην πρώιμη ζωή αφήνουν ένα επίμονο ίχνος στον εγκέφαλο, ενώ στη μελέτη σταυρωτής ανάπτυξης ζώων αποδείχθηκε το μειωμένο επίπεδο αδενosίνης στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο. Μόνο μια μικρή τάση μείωσης της έκφρασης γονιδίου BDNF παρατηρήθηκε στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο των σταυρωτά-ενισχυμένων αρουραίων. Αυτή η μοριακή «ουλή» μπορεί να λειτουργήσει ως προδιάθεση για την ανάπτυξη ψυχοπαθολογιών αργότερα στη ζωή. Ο ύπνος, ιδιαίτερα ο ύπνος REM, φάνηκε να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης συμπεριφοράς των γεγονότων άγχους στην πρώιμη ζωή.

Τέλος, η κατάθλιψη, ιδίως στους εφήβους χαρακτηρίζεται από χαμηλή ισχύ SWA και την πιο αργή συσσώρευσή της κατά τη διάρκεια του πρώτου επεισοδίου NREM μαζί με ένα πιο ομοιόμορφο μοτίβο εξάπλωσης SWA κατά τη διάρκεια της νύχτας στην μετωπική περιοχή. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ρύθμιση του ομοιοστατικού ύπνου μπορεί να μειωθεί στην κατάθλιψη των εφήβων. Δεδομένου ότι παρατηρήθηκαν πιο έντονες αλλαγές στην μετωπική περιοχή, υποστηρίζεται η ιδέα ότι η ρύθμιση του ύπνου και η κατάθλιψη μπορεί να μοιράζονται κοινούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Οι έρευνες που έχουν γίνει εδώ και χρόνια από τους επιστήμονες και τους ερευνητές βοηθούν να ξεκαθαριστεί το τοπίο σημαντικά σε σχέση με την επίδραση του άγχους, της αδρεοσίνης και του παράγοντα BDNF στην κατάθλιψη και τον ύπνο των καταθλιπτικών ατόμων. Ωστόσο υπάρχουν αρκετά κενά ακόμα τα οποία απαιτούν να γίνουν επιπλέον έρευνες με σκοπό είτε την επιβεβαίωση των μέχρι τώρα ευρημάτων είτε την απόρριψη των εικασιών. Αυτό που χρειάζεται να γίνει σε ερευνητικό επίπεδο είναι περισσότερες μελέτες με μοντέλα δειγματοληψίας ανθρώπων, καθώς πολλές από τις έρευνες που παρουσιάστηκαν στην παρούσα έρευνα έγιναν πάνω σε ποντίκια ή άλλα τρωκτικά. Όσο και αν υπάρχουν ομοιότητες στο DNA και στη συμπεριφορά σε σχέση με τον άνθρωπο, οι επόμενες έρευνες θα πρέπει να βασιστούν περισσότερο στον ανθρώπινο παράγοντα για να αποδοθούν πιο έγκυρα αποτελέσματα. Επίσης, σχετικά με την μελλοντική έρευνα, αν και οι υποδοχείς της αδρεοσίνης, που έχουν μελετηθεί ως ένα βαθμό είναι οι A₁, A_{2a}, A_{2b} και A₃, για την ομοιόσταση του ύπνου και την ισορροπία ύπνου – αφύπνισης δεν έχουν μελετηθεί τόσο διεξοδικά οι A_{2b} και A₃, όσο οι υποδοχείς A₁ και A_{2a}. Τέλος, οι παράγοντες που προκαλούν άγχος όλο και εμπλουτίζονται, οπότε η μελέτη της σχέσης μεταξύ άγχους και κατάθλιψης χρειάζεται περισσότερη μελέτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ❖ Arnow, B. A. (2004). Relationships between childhood maltreatment, adult health and psychiatric outcomes, and medical utilization. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 10- 15
- ❖ Augustinavicius, J. L., Zanjani, A., Zakzanis, K. K., & Shapiro, C. M. (2014). Polysomnographic features of early-onset depression: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 158, 11-18. doi:10.1016/j.jad.2013.12.009
- ❖ Borbely, A. A., & Wirz-Justice, A. (1982). Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 205- 210.
- ❖ Campbell, I. G., & Feinberg, I. (2009). Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(13), 5177-5180. doi:10.1073/pnas.0812947106
- ❖ Castren, E., Voikar, V., & Rantamaki, T. (2007). Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*, 7(1), 18-21. doi:10.1016/j.coph.2006.08.009
- ❖ Chacon-Fernandez, P., Sauberli, K., Colzani, M., Moreau, T., Ghevaert, C., & Barde, Y. A. (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *J Biol Chem*, 291(19), 9872-9881. doi:10.1074/jbc.M116.720029
- ❖ Chapman, D. P., Wheaton, A. G., Anda, R. F., Croft, J. B., Edwards, V. J., Liu, Y., Sturgis, S. L., & Perry, G. S. (2011). Adverse childhood experiences and sleep disturbances in adults. *Sleep Medicine*, 12(8), 773-779. doi:10.1016/j.sleep.2011.03.013
- ❖ Chen, K. W., & Chen, L. Y. (2017). Epigenetic Regulation of BDNF Gene during Development and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). doi:ARTN 571 10.3390/ijms18030571
- ❖ Cirelli, C. (2009). The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(8), 549-560. doi:10.1038/nrn2683

- ❖ Costello, E. J., Erkanli, A., & Angold, A. (2006). Is there an epidemic of child or adolescent depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(12), 1263-1271. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01682.x
- ❖ de Weerd, A. W., & van den Bossche, R. A. (2003). The development of sleep during the first months of life. *Sleep medicine reviews*, 7(2), 179-191.
- ❖ Dijk, D. J. (2009). Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*, 5(2 Suppl), S6-15.
- ❖ Duman, R. S. (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry*, 17 Suppl 3, 306-310.
- ❖ Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 59(12), 1116-1127. doi:10.1016/j.biopsych.2006.02.013
- ❖ Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., & Pandey, G. N. (2009). Antidepressants reverse corticosteronemediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience*, 139(3), 1017-1029. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.12.058
- ❖ Feinberg, I., Higgins, L. M., Khaw, W. Y., & Campbell, I. G. (2006). The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 291(6), R1724-R1729. doi:10.1152/ajpregu.00293.2006
- ❖ Franken, P., Tobler, I., & Borbely, A. A. (1991b). Sleep homeostasis in the rat: simulation of the time course of EEG slow-wave activity. *Neurosci Lett*, 130(2), 141-144.
- ❖ Germain, A., & Kupfer, D. J. (2008). Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*, 23(7), 571-585. doi:10.1002/hup.964
- ❖ Giedke, H., & Schwarzler, F. (2002). Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep medicine reviews*, 6(5), 361-377. doi:10.1053/smr.2002.0235
- ❖ Gonzalez, A., Moya-Alvarado, G., Gonzalez-Billaut, C., & Bronfman, F. C. (2016). Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by

- brain-derived neurotrophic factor. *Cytoskeleton* (Hoboken), 73(10), 612-628.
doi:10.1002/cm.21312
- ❖ Greenfield, E. A., Lee, C., Friedman, E. L., & Springer, K. W. (2011). Childhood Abuse as a Risk Factor for Sleep Problems in Adulthood: Evidence from a U.S. National Study. *Annals of Behavioral Medicine*, 42(2), 245-256. doi:10.1007/s12160-011-9285-x
 - ❖ Hagenauer, M. H., Perryman, J. I., Lee, T. M., & Carskadon, M. A. (2009). Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Developmental neuroscience*, 31(4), 276-284. doi:10.1159/000216538
 - ❖ Hairston, I. S., Peyron, C., Denning, D. P., Ruby, N. F., Flores, J., Sapolsky, R. M., Heller, H. C., & O'Hara, B. F. (2004). Sleep deprivation effects on growth factor expression in neonatal rats: A potential role for BDNF in the mediation of delta power. *Journal of Neurophysiology*, 91(4), 1586-1595. doi:10.1152/jn.00894.2003
 - ❖ Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry*, 49(12), 1023-1039
 - ❖ Henderson, J. M. T., France, K. G., & Blampied, N. M. (2011). The consolidation of infants' nocturnal sleep across the first year of life. *Sleep medicine reviews*, 15(4), 211-220. doi:10.1016/j.smrv.2010.08.003
 - ❖ Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, 2(3), e276. doi:10.1371/journal.pone.0000276
 - ❖ Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic Density in Human Frontal-Cortex - Developmental Changes and Effects of Aging. *Brain research*, 163(2), 195-205.
 - ❖ Koskenvuo, K., Hublin, C., Partinen, M., Paunio, T., & Koskenvuo, M. (2010). Childhood adversities and quality of sleep in adulthood: A population-based study of 26,000 Finns. *Sleep Medicine*, 11(1), 17-22. doi:10.1016/j.sleep.2009.03.010
 - ❖ Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*, 7(4), 231-235. doi:10.4306/pi.2010.7.4.231

- ❖ Liu, Z. W., Faraguna, U., Cirelli, C., Tononi, G., & Gao, X. B. (2010). Direct Evidence for Wake-Related Increases and Sleep-Related Decreases in Synaptic Strength in Rodent Cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(25), 8671-8675. doi:10.1523/Jneurosci.1409-10.2010
- ❖ Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 12(6), 539-546. doi:10.1007/s11920-010-0150-6
- ❖ Lopez, J., Hoffmann, R., & Armitage, R. (2010). Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(9), 934-943. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.014
- ❖ Marks, G. A., Shaffery, J. P., Oksenberg, A., Speciale, S. G., & Roffwarg, H. P. (1995). A Functional-Role for Rem-Sleep in Brain Maturation. *Behav Brain Res*, 69(1-2), 1-11. doi:Doi 10.1016/0166-4328(95)00018-O
- ❖ Martinowich, K., Schloesser, R. J., Jimenez, D. V., Weinberger, D. R., & Lu, B. (2011). Activitydependent brain-derived neurotrophic factor expression regulates cortistatininterneurons and sleep behavior. *Mol Brain*, 4. doi:Artn 11 10.1186/1756-6606-4-11
- ❖ Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 367(1601), 2485-2494. doi:10.1098/rstb.2012.0212
- ❖ McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human 109 brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), 342-348. doi:10.1038/ nn.2270
- ❖ Mendelson, W. B., & Bergmann, B. M. (1999). EEG delta power during sleep in young and old rats. *Neurobiology of Aging*, 20(6), 669-673. doi:Doi 10.1016/S0197-4580(99)00062-7
- ❖ Moore, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Medicine*, 8, S27-S33. doi:10.1016/j.sleep.2007.10.003
- ❖ Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25.
- ❖ Nishichi, R., Nufuji, Y., Washio, M., & Kumagai, S. (2013). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated with Dysomnia in

- Females, but not Males, among Japanese Workers. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(7), 649-654. doi:10.5664/jcsm.2828
- ❖ Nolen-Hoeksema, S. (2001). Gender differences in depression. *Current Directions in Psychological Science*, 10(5), 173-176. doi:Doi 10.1111/1467-8721.00142
 - ❖ Oldehinkel, A. J., Wittchen, H. U., & Schuster, P. (1999). Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychol Med*, 29(3), 655-668. doi:Doi 10.1017/S0033291799008454
 - ❖ Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31(9), 464-468. doi:10.1016/j.tins.2008.06.006
 - ❖ Paunio, T., Korhonen, T., Hublin, C., Partinen, M., Koskenvuo, K., Koskenvuo, M., & Kaprio, J. (2015). Poor sleep predicts symptoms of depression and disability retirement due to depression. *Journal of affective disorders*, 172, 381-389. doi:10.1016/j.jad.2014.10.002
 - ❖ Prins, J., Olivier, B., & Korte, S. M. (2011). Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 20(8), 1107-1130. doi:10.1517/13543784.2011.594039
 - ❖ Roceri, M., Hendriks, W., Racagni, G., Ellenbroek, B. A., & Riva, M. A. (2002). Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Molecular psychiatry*, 7(6), 609-616. doi:10.1038/sj.mp.4001036
 - ❖ Sagatun, A., Wentzel-Larsen, T., Heyerdahl, S., & Lien, L. (2016). Mental health in adolescence and subsequent receipt of medical benefits in young adulthood: The mediating role of upper secondary school completion. *Scandinavian Journal of Public Health*, 44(4), 431-438. doi:10.1177/1403494815622309
 - ❖ Savelyev, S. A., Rantamaki, T., Rytönen, K. M., Castren, E., & Porkka-Heiskanen, T. (2012). Sleep homeostasis and depression: studies with the rat clomipramine model of depression. *Neuroscience*, 212, 149-158. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.029

- ❖ Schmitt, K., Holsboer-Trachsler, E., & Eckert, A. (2016). BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med*, 48(1-2), 42-51. doi:10.3109/07853890.2015.1131327
- ❖ Steiger, A., & Kimura, M. (2010). Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 44(4), 242-252. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.08.013
- ❖ Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- ❖ Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 62(2), 143-150.
- ❖ Toth, L. A., & Bhargava, P. (2013). Animal models of sleep disorders. *Comp Med*, 63(2), 91- 104.
- ❖ Van de Velde, S., Bracke, P., & Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*, 71(2), 305-313. doi:10.1016/j.socscimed.2010.03.035
- ❖ Wirz-Justice, A., & Van den Hoofdakker, R. H. (1999). Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biological psychiatry*, 46(4), 445-453.