

Zmiany morfologiczne mózgu w zaburzeniach nastroju

Morphological changes of the brain in mood disorders

Karolina Wilczyńska, Katarzyna Simonienko, Beata Konarzewska,
Sławomir Dariusz Szajda, Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Summary

Brain morphological changes in affective disorders occur mainly in the fronto-limbic cortex, hippocampus and amygdala – the structures regulating emotional and cognitive functioning, as well as development of somatic symptoms in the course of disorders. The largest number of reports of structural changes in the cerebral cortex include the dorsolateral prefrontal cortex, the orbitofrontal cortex and the anterior cingulate cortex. The results of neuroimaging and sectional studies reveal changes in the volume of structures involved in the creation of neuronal circuits that affect development of mood disorders. Microscopic studies show changes in cell count, density, and morphology in these areas. Some of those changes are observed only in certain layers of the cerebral cortex. A valuable addition to this data are histochemical studies of neuronal survival markers, proinflammatory cytokines, trophic factors, and markers specific for particular cellular structures. The role of monoaminergic, GABA-ergic and glutamatergic neurotransmission is confirmed by the studies on concentration of neurotransmitters, their receptors and transporters. Some of the results correlate quantitatively with the type and severity of symptoms, duration of the disorder, as well as pharmacotherapy and nonpharmacological treatment.

Słowa kluczowe: zaburzenia nastroju, badania post mortem, neuropatologia

Key words: mood disorders, post mortem studies, neuropathology

Wstęp

Badania materiału sekcyjnego pozwalają na poszerzenie wiedzy na temat patogenyzy zaburzeń psychicznych o patologie komórkowe, molekularne i neurochemiczne, stanowiąc potwierdzenie i uzupełnienie badań obrazowych i neurofizjologicznych dotyczących tych samych obszarów mózgu. Zmiany morfologiczne stwierdzone pośmiertnie u pacjentów z zaburzeniami nastroju dotyczą struktur odpowiedzialnych za występowanie zaburzeń emocji, funkcji poznawczych oraz objawów psychosomatycznych w przebiegu zaburzeń [1].

Zmiany strukturalne w zaburzeniach nastroju dotyczą przede wszystkim kory asocjacyjnej (kory przedczołowej, głównie w części grzbietowo-bocznej i czołowo-oczodołowej oraz przedniej kory zakrętu obręczy), hipokampu, ciał migdałowych; nie stwierdza się ich natomiast w obszarach kory czuciowej (np. w korze wzrokowej czy somatosensorycznej). Zmiany wolumetryczne, metaboliczne i neurochemiczne stwierdzone w badaniach neuroobrazowych i neurofunkcjonalnych korespondują ze zmianami na poziomie komórkowym stwierdzanymi post mortem. Zmiany w obrębie neuronów i gleju, dotyczące specyficznych rodzajów komórek, typowe dla konkretnych lokalizacji, uzupełniają i rozszerzają hipotezy mówiące o związku schorzeń psychiatrycznych z zaburzeniami przekazywania monoaminergicznego, glutaminergicznego i GABA-ergicznego [1].

W zaburzeniach afektywnych stwierdza się zmiany morfologiczne w obwodach neuronalnych regulujących funkcje mózgu ulegające zaburzeniu w przebiegu procesu chorobowego. Są to m.in. zmiany gęstości i rozmiaru neuronów w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, korze czołowo-oczodołowej i przedniej korze zakrętu obręczy – obszarach tworzących obwody odpowiadające za wyższe czynności poznawcze i funkcje psychiczne związane z układem limbicznym. W obszarach kory asocjacyjnej występuje zmniejszenie gęstości neuronalnej i rozmiaru komórek nerwowych, natomiast tego typu zmian nie stwierdzano w korze czuciowej i ruchowej, co pozostaje spójne z wynikami badań neuroobrazowych i neurofunkcjonalnych [1]. Niektóre ze stwierdzanych nieprawidłowości morfologicznych wykazują podobieństwo do zmian obserwowanych u pacjentów ze schizofrenią, jak zmniejszenie gęstości oligodendrogleju warstwy VI w polu 9 Brodmanna opisywane w schizofrenii, depresji i zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym [2].

Etiologia zmian histopatologicznych mózgu u osób z zaburzeniami afektywnymi nie jest dokładnie poznana. Podejrzewa się rolę czynników genetycznych, neurorozwojowych, indywidualnego przebiegu zaburzeń oraz ekspozycji na leczenie psychotropowe w powstawaniu obserwowanych zmian w obrębie neuronów i tkanki glejowej [1].

Zmiany makroskopowe w depresji jednobiegunowej

U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nie obserwuje się zmian całkowitej objętości mózgu, stwierdza się natomiast zmniejszenie objętości hipokampu, kory przedczołowej, kory czołowo-oczodołowej, przedniego zakrętu obręczy (i jego brzuszno-dogłowej części – podkolankowej kory obręczy) [3], a także struktur podkorowych – jądra ogoniastego, gałki bladej i skorupy oraz jądra półleżącego po stronie lewej [4], co sugeruje występowanie atrofii lub utraty komórek tych struktur [1]. Występuje także zmniejszenie proporcji istoty szarej w stosunku do istoty białej w obrębie kory przedczołowej [3].

Badania metodą rezonansu magnetycznego wykazały zmniejszenie objętości hipokampu zarówno u pacjentów w trakcie epizodu depresji, jak i z wywiadem tego rodzaju zaburzeń w przeszłości [1]. Atrofia hipokampu dotyczy w szczególności pacjentów z dużą nawrotowością i opornością na leczenie. Metaanaliza opracowana na podstawie badań MRI 351 pacjentów i 279 osób zdrowych wykazała zmniejszenie

objętości hipokampu przeciętnie o 8% po stronie lewej i o 10% po stronie prawej. Autorzy przywołanej metaanalizy sugerują, że zmiany te mogą wynikać z apoptozy komórek hipokampu bądź hamowania neurogenety powodowanej neurotoksycznością glukokortykoidów [5].

W zaburzeniach depresyjnych u dzieci odnotowano odwrotnie proporcjonalne do wieku zmniejszenie objętości płata czołowego oraz zwiększenie objętości komórek mózgu [6]. Grubość kory tylnego zakrętu obręczy koreluje z nasileniem depresji według punktacji w skali Hamiltona i stopniowo zmniejsza się wraz z wiekiem [7].

Wyniki badań opartych na neuroobrazowaniu czynnościowym wskazują na związek stosowanego leczenia i stopnia nasilenia objawów ze stopniem zaawansowania stwierdzanych zmian morfologicznych. W badaniach *in vivo* metodą spoczynkowego fMRI wykazano zmniejszenie łączności między korą przedczołową, zakrętem skroniowym górnym i korą wyspy oraz zwiększenie liczby połączeń pomiędzy ciałami migdałowatymi a korą przedczołową. U adolescentów z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi stwierdzano nadmierną aktywność ciał migdałowatych i brzusznych obszarów kory przedczołowej [3] oraz zwiększenie stosunku objętości ciał migdałowatych do objętości hipokampu korelujące z nasileniem objawów lękowych w przebiegu depresji [8].

Zmiany makroskopowe w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Z przeprowadzonych badań wolumetrycznych wynika, że całkowita objętość mózgu i przestrzeni wewnątrzczaszkowych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym nie ulega istotnym zmianom w porównaniu z osobami zdrowymi, a objętość większości struktur mózgu jest prawidłowa [9]. Z odchyień od normy obserwowano nieznaczne zmniejszenie objętości całkowitej mózgu, najbardziej zaznaczone w okolicy czołowej [10], poszerzenie układu komorowego po stronie prawej [4], poszerzenie komór bocznych [11], powiększenie rogu skroniowego i brak normalnej asymetrii czołowej, a także ogniska hiperintensywne w obrębie głębokiej istoty białej [12].

Pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazują zmiany objętości kory czołowej i przedczołowej, struktur prążkowania i układu limbicznego (ciała migdałowate, hipokamp) [13]. Występuje zwiększenie objętości przedniej kory zakrętu obręczy, kory wyspy oraz gałki bladej (wiązane ze stosowanym leczeniem stabilizatorami nastroju), jąder podstawy mózgu i ciał migdałowatych [10, 14], a także zmniejszenie objętości lewego jądra półleżącego [4]. Objętość przedniej kory zakrętu obręczy i hipokampu jest u pacjentów leczonych litem większa niż u osób nieleczonych, co można tłumaczyć neurotroficznym i promującym neuroplastyczność działaniem stabilizatorów nastroju [14].

Wyniki przeprowadzonego ostatnio dużego badania grubości kory mózgu metodą MRI u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym wykazały ścieńczenie kory czołowej, skroniowej i ciemieniowej obu półkul mózgu, szczególnie w lewej części wieczkowej, lewym zakręcie wrzecionowatym oraz rostralnej środkowej korze czołowej po stronie lewej. Nasilenie stwierdzonych zmian korelowało pozytywnie z długością trwania choroby. Zmniejszenie powierzchni kory mózgu korelowało z dodatnim wywiadem w kierunku epizodów psychotycznych w przeszłości [15].

Zmiany mikroskopowe w depresji jednobiegunowej

U pacjentów z depresją, głównie starszych, cierpiących na zaburzenia nawracające oraz lekoopornych, występuje zmniejszenie objętości hipokampu [1, 10]. W zakręcie zębatym oraz polach CA1 i CA4 stwierdzano wzrost ilości pofragmentowanego DNA, wskazującego na zwiększenie nasilenia procesów apoptozy i nekrozy. W polach CA i zakręcie zębatym (szczególnie w warstwie ziarnistej) odnotowano zwiększenie gęstości komórkowej oraz zmniejszenie wielkości ciał komórek nerwowych barwionych metodą Nissla [16]. Na plastyczność neuronalną w obszarze hipokampu mogą wpływać zarówno neurobiologiczne mechanizmy odpowiedzi na stres, jak i działanie leków przeciwdepresyjnych [1].

W grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, korze czołowo-oczdolowej i przedniej korze obręczy obserwuje się zmniejszenie gęstości i wielkości ciał komórek nerwowych barwionych metodą Nissla [1, 17], które występuje raczej selektywnie w poszczególnych warstwach kory niż w całym jej przekroju, a może wynikać z zaburzeń morfologii dendrytów lub połączeń synaptycznych [1].

W warstwach II–VI grzbietowo-bocznej kory przedczołowej oraz rostralnej kory czołowo-oczdolowej stwierdzano zmniejszenie gęstości neuronów o dużych ciałach komórek na rzecz neuronów mniejszych, co może przemawiać za tym, że zmniejszenie objętości struktur mózgu obecne w zaburzeniach depresyjnych wiąże się raczej ze zmianami wielkości neuronów niż z utratą całkowitej liczby komórek nerwowych [1].

W warstwie II i górnej części warstwy III grzbietowo-bocznej kory przedczołowej stwierdzono zmniejszenie gęstości neuronów niepiramidowych, wykrywanych z użyciem kalbindyny, przeciwciała przeciwko białku wiążącemu wapń, współwystępujących z kwasem gamma-aminomasłowym, co może przemawiać za związkiem zaburzeń depresyjnych ze zmniejszeniem stężenia GABA w korze mózgu [1].

Na obecność zaburzeń strukturalnych na poziomie mikroskopowym wskazują także pośrednio wyniki badania tensora dyfuzji u adolescentów z depresją. Wykazały one zaburzoną integralność włókien istoty białej – zmniejszenie anizotropii frakcyjnej w szlakach wychodzących z podkolanowej przedniej kory zakrętu obręczy, powiązanych z drogami czołowo-limbicznymi, w przeciwieństwie do obserwowanego u zdrowych nastolatków zwiększania się objętości istoty białej kosztem istoty szarej. Nie stwierdzono jednoznacznie, czy opisane zmiany mają udział w patogenezie zaburzeń depresyjnych, czy raczej są ich skutkiem [3].

Ekspozycja na stres powoduje remodeling dendrytów: zmniejszenie gęstości kolców dendrytycznych w korze przedczołowej i hipokampie oraz zwiększenie ich tworzenia w ciałach migdałowatych i jądrze półleżącym [18, 19], a także wywiera wpływ na przeżywalność neuronów i plastyczność synaptyczną, co odbywa się za pośrednictwem mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) [20]. Wykazano, że leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, jak i stosowanie metod nefarmakologicznych (elektrowstrząsy, głęboka stymulacja mózgu, przeczaskowa stymulacja magnetyczna) przyspieszają dojrzewanie neuronów, wzrost dendrytów oraz dojrzewanie kolców dendrytycznych i poprawiają przeżywalność nowo powstałych neuronów [21].

U pacjentów z depresją występuje spadek gęstości i liczebności komórek glejowych w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, korze czołowo-oczodołowej, przedniej korze zakrętu obręczy i ciałach migdałowatych [1, 10, 22]. Zmiany tego typu wykazują specyficzność w odniesieniu do warstw kory: występują w warstwie VI nadkolankowej przedniej kory obręczy, warstwach III i V grzbietowo-bocznej kory przedczołowej oraz warstwach III–VI kaudalnej części kory czołowo-oczodołowej [17]. Z kolei w polach CA i warstwie ziarnistej zakrętu zębatego hipokampu występuje zwiększenie gęstości komórek glejowych, co może być wtórne do zmniejszenia objętości otaczającego je neuropilu, składającego się z wypustek komórek glejowych, rozgałęzień dendrytów i aksonów proksymalnych. Obserwowane patologie tkanki glejowej mogą być związane z dysfunkcją przekazywania monoaminergicznego i glutaminergicznego [1].

Zmiany mikroskopowe w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

W zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym stwierdza się zmiany gęstości neuronalnej: zmniejszenie gęstości neuronów piramidalnych (pobudzających, glutaminergicznych) w warstwach III i V oraz zmniejszenie gęstości neuronów niepiramidalnych (hamujących, GABA-ergicznych) w warstwie II grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i przedniego zakrętu obręczy [1]. Opisywano też zmniejszenie gęstości i wielkości niepiramidowych komórek nerwowych w obszarze CA2 hipokampu [23] oraz dezorganizację neuronów w warstwie II i III kory śródwęchowej [1]. Niektórzy badacze opisywali także zmniejszenie ciał komórek nerwowych podobne do obserwowanego w depresji jednobiegunowej [1]. Przyjmuje się, że zmniejszenie rozmiarów komórek nerwowych w zaburzeniach afektywnych i w schizofrenii jest wynikiem zaburzeń funkcji komórek gleju, stanowiących wsparcie dla komórek nerwowych [17].

Podobnie jak u pacjentów z depresją w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym występuje zmniejszenie liczby i gęstości komórek glejowych w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, korze czołowo-oczodołowej oraz przedniej korze zakrętu obręczy. W obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej obserwowano zwiększenie gęstości jąder komórek gleju, zwiększenie ich wielkości oraz zmianę kształtu na mniej regularny [1]. Obecne są zmiany reaktywne, regresywne i progresywne oligodendrogleju oraz zmniejszenie całkowitej jego ilości w obrębie kory przedczołowej, w przeciwieństwie do schizofrenii nie występują one jednak w jądrze ogoniastym. Z kolei w polu 46 Brodmanna występuje zwiększona gęstość mikrogleju [22]. Tego rodzaju nieprawidłowości stwierdzano już u pacjentów młodych, we wczesnym etapie zaburzeń. W istocie białej u adolescentów w trakcie pierwszego w życiu epizodu maniakalnego opisano zmniejszenie zarówno gęstości neuronów, jak i gleju oraz hipertrofię komórek gleju w istocie białej [24].

Lokalizacja niektórych zmian struktury gleju wykazuje swoistość w stosunku do poszczególnych warstw kory. W grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (pole 9 Brodmanna) stwierdzono zmniejszenie gęstości komórek gleju o porównywalnym nasileniu w obu półkulach mózgu, najbardziej zaznaczone w warstwie V z towarzyszącym zmniejszeniem wielkości neuronów, szczególnie w warstwach V i VI [17], a w komórkach warstwy VI pola 10 Brodmanna opisywano zmniejszenie powierzchni

jąder i ilości euchromatyny oligodendrogleju [22]. Zmiany w obrębie gleju wynikają najprawdopodobniej ze zwiększonego obciążenia metabolicznego komórek [1].

W odróżnieniu od schizofrenii, w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym nie stwierdzano zmian arboryzacji dendrytów i zaburzonej gęstości synaptycznej [12], występują w nim natomiast zaburzenia organizacji cytoszkieletu neuronów [25].

Badania histochemiczne w depresji jednobiegunowej

Badania proteomiczne kory czołowej i przedniego zakrętu obręczy wskazują na występowanie zaburzeń organizacji cytoszkieletu u pacjentów z depresją, związane ze zmianami ekspresji, m.in. kwaśnego fibrylarnego białka glejowego (GFAP), izoform tubuliny czy białka MAP [25]. W polach CA1 i CA2 hipokampu występuje zmniejszenie immunoreaktywności astrocytów z kwaśnym białkiem glejowym oraz neuronospecyficzną fosfoproteiną B50 [1].

U nastoletnich ofiar samobójstw wykazano zwiększenie ekspresji mRNA i białek TNF-alfa i IL-6 i IL1-beta w polu 10 Brodmanna, co może przemawiać za udziałem cytokin prozapalnych w patogenezie zaburzeń psychicznych [26]. Badano również stężenie izoform czynnika martwicy nowotworu: rozpuszczalnej (sTNF α) i transbłonowej (tmTNF α). Wykazano wzrost stężenia tmTNF α o 458% w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (pole 46 Brodmanna), odpowiedzialnej za regulację nastroju. Nie wykazano podobnej zależności dla izoformy rozpuszczalnej oraz nie stwierdzono zmian stężeń izoform TNF α w polu 24 Brodmanna, obszarze kluczowym dla funkcjonowania poznawczego. Z uwagi na stwierdzany brak wzrostu stężeń innych cytokin prozapalnych i ich receptorów oraz brak wzrostu poziomów markerów integralności neuronów (synaptofizyny, PSD95) w badanych obszarach kory autorzy przypuszczają, że zwiększony poziom tmTNF α w DLPFC wynika z przyczyn innych niż zapalne [27].

W badaniach immunohistochemicznych pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (niezależnie od rozpoznania) stwierdzano zwiększenie ekspresji mózgowego czynnika wzrostu neuronów BDNF, mediatora odpowiedzi na stres, regulującego plastyczność synaptyczną i wzrost neurytów, w zakręcie zębatym i wnętrzu hipokampu [20], a także zmniejszenie ilości mRNA i białka BDNF u samobójców z depresją i innymi rozpoznaniem psychiatrycznymi [1]. Stwierdzano także zmniejszenie ekspresji CREB, czynnika transkrypcyjnego regulującego m.in. transkrypcję BDNF mRNA u nastolatków zmarłych śmiercią samobójczą [3].

Powiązanie zaburzeń afektywnych z neuroprzebiegiem monoaminergicznym skłania badaczy do analizy gęstości i powinowactwa receptorów i ich transporterów w obszarach mózgu kluczowych dla rozwoju tych zaburzeń. W badaniach pośmiertnych ekspresja transportera serotoniny w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, brzusznej korze czołowo-oczołowej i pniu mózgu jest zmniejszona u badanych samobójców z rozpoznaniem depresji [28]. W warstwie VI kory przedczołowej oprócz opisanych wyżej patologii komórkowych metodami immunologicznymi stwierdza się również deficyt transportera serotoniny [29]. Subtelne zmiany strukturalne w jądrach monoaminergicznym pnia mózgu, głównym źródle projekcji serotoniny (jądro grzbietowe szwu) i noradrenaliny (miejsce sinawe) do kory mózgu, a także zwiększona liczba i gęstość

neuronów reagujących z hydroksylazą tryptofanu w jądrze grzbietowym szwu były opisywane u samobójców z depresją. Dane dotyczące zmian liczby neuronów pigmentowanych w rostralnym miejscu sinawym są niespójne, jednak immunoreaktywność CRH jest zwiększona w miejscu sinawym i grzbietowym oraz środkowym jądrze szwu [28].

Badania stereologiczne specyficznych typów neuronów podwzgórza wykazały zwiększenie liczby neuronów argininowo-wazopresynowych (AVP), oksytocynowych i uwalniających kortykotropinę w jądrze przykomorowym oraz zwiększenie CRH mRNA i neuronów kortykoliberynowych współwystępujących z neuronami AVP. Dane te są spójne z doniesieniami dotyczącymi aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowej u niektórych pacjentów z depresją [28].

Badania histochemiczne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

U pacjentów obserwowano zmniejszenie immunoreaktywności reelinu we wnętrzu hipokampu, a w polu CA4 – zmniejszenie stężenia białek synaptycznych [1]. Wykazano także zwiększenie stężenia przez błonowej izoformy TNF α w polach 24 i 46 Brodmanna u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, w odróżnieniu od osób cierpiących na depresję, u których, jak opisano wyżej, zwiększenie stężenia tmTNF α występowało w polu 46, ale nie w polu 24 [27].

Podobnie jak w depresji, w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym wykazano zwiększenie liczby neuronów argininowo-wazopresynowych (AVP), oksytocynowych i uwalniających kortykotropinę w jądrze przykomorowym [28]. W korze śródwęchowej zmniejsza się liczba i gęstość neuronów GABA-ergicznymi identyfikowanych za pomocą parvalbuminy [30], a w warstwie II przedniego zakrętu obręczy i grzbietowo-bocznej kory przedczołowej zmniejsza reaktywność kalbindyny, markera neuronów niepiramidowych [1]. W mózgu pacjentów badanych metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego stwierdzono także podwyższony poziom glutaminianu i glutaminy [10].

Podsumowanie

Pośmiertne badania morfologii, histochemii i immunoreaktywności tkanki mózgowej mogą dać szansę na lepsze zrozumienie neurobiologii zaburzeń afektywnych przez weryfikację dotychczasowych hipotez. Uzyskane wyniki mogą także ułatwić tworzenie nowych miejsc docelowych dla działania leków, a w dalszej perspektywie umożliwić skuteczniejsze leczenie pacjentów z zaburzeniami nastroju.

Piśmiennictwo

1. Stockmeier CA, Rajkowska G. *Cellular abnormalities in depression: Evidence from postmortem brain tissue*. Dialogues Clin. Neurosci. 2004; 6(2): 185–197.
2. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. *Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: A study from the Stanley Neuropathology Consortium*. Schizophr. Res. 2004; 67(2–3): 269–275.

3. Miguel-Hidalgo JJ. *Brain structural and functional changes in adolescents with psychiatric disorders*. Int. J. Adolesc. Med. Health 2013; 25(3): 245–256.
4. Baumann B, Danos P, Krell D, Dieknamm S, Leschinger A, Stauch R i wsp. *Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a postmortem study*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1999; 11(1): 71–78.
5. Videbech P, Ravnkilde B. *Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies*. Am. J. Psychiatry 2004; 166(11): 1957–1966.
6. Steingard RJ, Renshaw PF, Yurgelun-Todd D, Appelmans KE, Lyoo IK, Shorrock KL i wsp. *Structural abnormalities in brain magnetic resonance images of depressed children*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1996; 35(3): 307–311.
7. Truong W, Minuzzi L, Soares CN, Frey BN, Evans AC, MacQueen GM i wsp. *Changes in cortical thickness across the lifespan in major depressive disorder*. Psychiatry Res. 2013; 214(3): 204–211.
8. MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J i wsp. *Increased amygdala: Hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2003; 13(1): 65–73.
9. Reite M, Reite R, Collins D, Teale P, Rojas DC, Sandberg E. *Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illnesses*. BMC Psychiatry 2010; 10: 79.
10. Maddock RJ, Buonocore MH. *MR Spectroscopic Studies of the Brain in Psychiatric Disorders*. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2012; 11: 199–251.
11. Pearlson GD, Garbacz DJ, Breakey WR, Ahn HS, DePaulo JR. *Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder*. Psychiatry Res. 1983; 12(1): 1–9.
12. Santosh PJ. *Neuroimaging in child and adolescent psychiatric disorders*. Arch. Dis. Child. 2000; 82: 412–419.
13. Brennand KJ, Simone A, Tran N, Gage FH. *Modelling psychiatric disorders at the cellular and network levels*. Mol. Psychiatry 2012; 17(12): 1–15.
14. Bora E, Fornito A, Yucel M, Pantelis C. *Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2010; 67(11): 1097–1105.
15. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK i wsp. *Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from ENIGMA Bipolar Disorder Working Group*. Mol. Psychiatry 2018; 23(4): 932–942.
16. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY i wsp. *Cellular changes in postmortem hippocampus in major depression*. Biol. Psychiatry 2004; 59(9): 640–650.
17. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. *Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorders*. Cereb. Cortex. 2002; 12(4): 386–394.
18. Kida S, Kato T. *Microendophenotypes of Psychiatric Disorders: Phenotypes of Psychiatric Disorders at the level of Molecular Dynamics, Synapses, Neurons and Neural Circuits*. Curr. Mol. Med. 2015; 15(2): 111–118.
19. Qiao H, Li MX, Xu C, Chen HB, AnSC, Ma XM. *Dendritic spines in depression: What we learned from animal models?* Neural Plast. 2016; 2016: 8056370.
20. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication*. Biol. Psychiatry 2001; 50(4): 260–265.

21. Schoenfeld TJ, Cameron HA. *Adult neurogenesis and mental illness*. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(1): 113–128.
22. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhрева O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, Rachmanova V. *Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness*. *Brain Res. Bull.* 2001; 55(5): 597–610.
23. Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF, Stanley Neuropathology Consortium. *Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: Postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium*. *Mol. Psychiatry* 2004; 9(6): 609–620.
24. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A i wsp. *Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: A diffusion tensor image study*. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163(2): 322–324.
25. Coumans JVF, Palanisamy SKA, McFarlane J, Moens PDJ. *Proteomic and Microscopic Strategies towards the Analysis of Cytoskeletal Networks in Major Neuropsychiatric Disorders*. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(4): E581.
26. Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, Fareed J, Hoppensteadt DA, Roberts RC i wsp. *Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims*. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46(1): 57–63.
27. Dean B, Gibbons AS, Tawadros N, Brooks L, Everall IP, Scarr E. *Different changes in cortical tumor necrosis factor- α -related pathways in schizophrenia and mood disorders*. *Mol. Psychiatry* 2013; 18(7): 767–773.
28. Furczyk K, Schutova B, Michel TM, Thome J, Buttner A. *The neurobiology of suicide – A review of postmortem studies*. *Journal of Molecular Psychiatry* 2013; 1(2): 1–22.
29. Austin MC, Whitehead RE, Edgar CL, Janosky JE, Lewis DA. *Localised decrease in serotonin transporter-immunoreactive axons in the prefrontal cortex of depressed subjects committing suicide*. *Neuroscience* 2002; 114(3): 807–815.
30. Pantazopoulos H, Lange N, Baldessarini RJ, Berretta S. *Parvalbumin neurons in entorhinal cortex of subjects diagnosed with bipolar disorder of schizophrenia*. *Biol. Psychiatry* 2007; 61(5): 640–652.

Adres: Karolina Wilczyńska
Klinika Psychiatrii UMB
16-070 Choroszcz, pl. Brodowicza 1
e-mail: karolinawilczynska88@gmail.com

Otrzymano: 5.11.2017
Zrecenzowano: 26.02.2018
Otrzymano po poprawie: 18.03.2018
Przyjęto do druku: 27.03.2018