

The demographic variables and characteristics of the patients are shown in Table 1. Depressive symptoms were rated using the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), 21-item version (Hamilton, 1960) and overall cognitive function was measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE). The mean HRSD and MMSE scores at baseline are presented in Table 1. As is indexed by MMSE, no participants suffered from comorbid dementia. Each participant's vascular risk factors were assessed using Hachinski ischaemia scores (Hachinski *et al.*, 1975), which ranged from 2–8 points.

This study was approved by the Ethics Committee of Showa University. All patients were antidepressant drug-naïve or off-medication at least 2 weeks before the start of the study. After the purpose of the study was fully explained, written informed consent was obtained from each participant. Magnetic resonance imaging (MRI) data were assessed using the modified Fazekas criteria (Greenwald *et al.*, 1996; Krishnan *et al.*, 1997). This criterion provided a rough assessment of the extent of subcortical gray matter, deep white matter, and periventricular changes on brain MRI. Based on this criterion, 12 participants were classified as having vascular lesions.

Pharmacological treatment and longitudinal assessment

All patients received pharmacotherapy with paroxetine, milnacipran, or tricyclic antidepressants at random. The mean maximum doses of paroxetine (23.8 ± 13.0 mg/day) and milnacipran (80.0 ± 23.0 mg/day) were the same in terms of imipramine equivalence. All the patients were well compliant with antidepressant treatment and experienced a significant clinical improvement in depressive symptoms as indexed by the second HRSD score < 10 or less than a half of the baseline. After approximately 13.7 weeks' treatment, the mean HRSD score changed from 22.6 ± 6.0 at baseline to 8.7 ± 5.0 .

SPECT imaging and analysis

All participants underwent SPECT twice—before pharmacologic treatment (baseline assessment) and at the time of the second HRSD evaluation (approximately 13.7 weeks after the baseline assessment). CBF imaging of participants was performed by SPECT using ethyl-cysteinate-dimer labeled with technetium-99m (^{99m}Tc -ECD) as a radiotracer. The images

were obtained after an intravenous bolus injection of approximately 600 MBq of ^{99m}Tc -ECD using a multi-detector scanner (ECAM Plus; Siemens, Erlangen, Germany). Statistical analysis was performed using the SPM99 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) on the MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). The SPM program was used to perform a paired *t*-test on a voxel-by-voxel basis to identify the profile of voxels that differed significantly between two images. The images were transformed and then normalized to the SPM-SPECT template, which is based on the Montreal Neurological Institute (MNI) standard anatomical space. Standardized images were then smoothed with a full-width-at-half-maximum of 8 mm. The activation maps were generated by applying both the clustering threshold and *t*-threshold corresponding to a statistical level of $p < 0.01$.

The initial baseline SPECT data were compared with 20 age-matched healthy controls (age range, 61–70 years) drawn from a larger database from the National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders using paired *t*-tests. Resulting statistics were transformed to *z*-scores and presented graphically in the Talairach-Tournoux coordinate system (Talairach and Tournoux, 1988). Each participant's SPECT data at the second assessment was compared with data from baseline using paired *t*-tests.

RESULTS

Figure 1 shows the areas of hypoperfusion of patients compared with healthy controls ($p < 0.01$). Patients with depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial PFC including the ACC, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes relative to healthy control subjects. No particular areas showed increased rCBF compared with healthy controls. There were no significant correlations between symptom severity as indexed by HRSD and rCBF in particular areas.

Figure 2 shows the areas in which rCBF significantly increased after pharmacotherapy compared with baseline in individuals with depression ($p < 0.01$). Areas showing recovered rCBF in the follow-up SPECT were distributed most prominently in the left dorsolateral PFC to the precentral areas and the right parieto-occipital regions. However, decreased rCBF at baseline in the anterior ventral/dorsal medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, bilateral temporal lobes

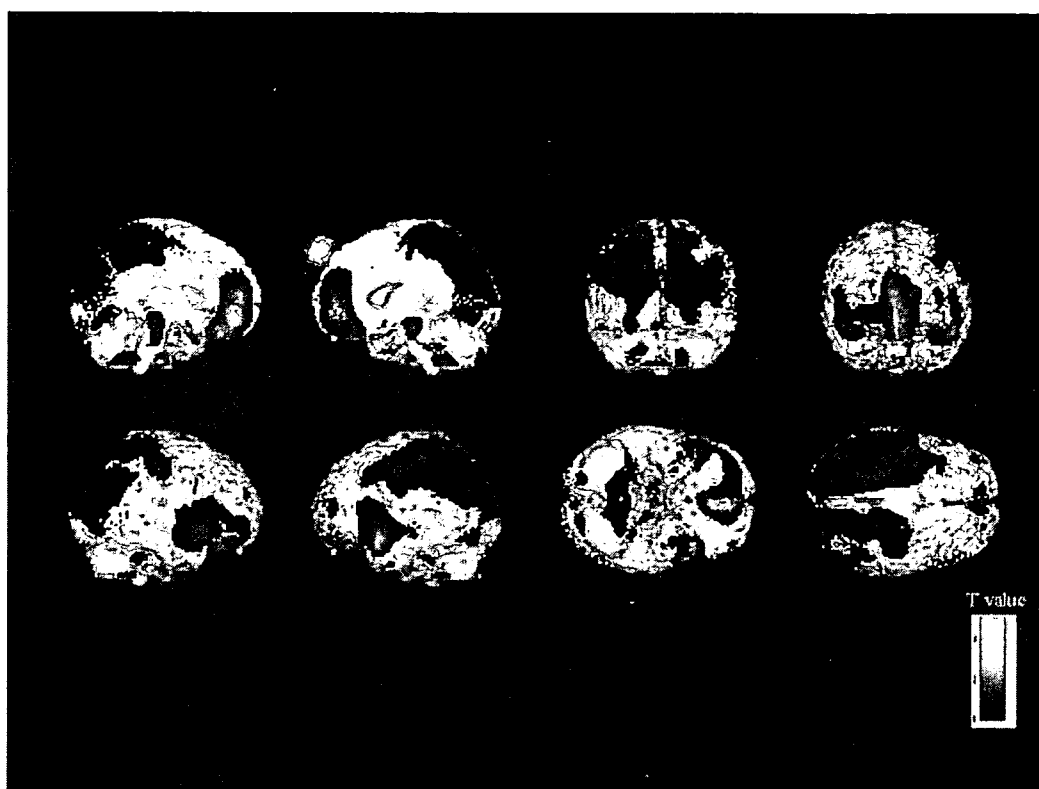


Figure 1. The brain images show the areas of hypoperfusion of patients compared with healthy controls ($p < 0.01$). Patients with depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial PFC including the ACC, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes relative to healthy control subjects.

and bilateral parietal lobes did not show significant improvement even after treatment.

DISCUSSION

In our study, compared with healthy elderly controls, individuals with late-life depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial PFC including the ACC, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes. The results partially support the notion of hypofrontality in patients with late-life depression as shown by most previous functional neuroimaging research (Upadhyaya *et al.*, 1990; Curran *et al.*, 1993; Philpot *et al.*, 1993; Ebmeier *et al.*, 1998; Navarro *et al.*, 2001). Specifically, our results are consistent with those of Navarro *et al.* (2001) in that rCBF of patients with unmedicated late-onset unipolar major depression showed significant decreases in both the left and right anterior frontal regions. Although rCBF decreases in the anterior frontal regions by Navarro *et al.* (2001) were more pronounced in the left hemisphere, no reliable

right-left perfusion differences were noted in the present study.

The present study demonstrated significant hypoperfusion in the posterior brain regions bilaterally, which were in accordance with previous findings (Shlegel *et al.*, 1989; Austin *et al.*, 1992). Of note, however, Ebmeier *et al.* (1998) claimed that rCBF in the parietal lobes is well preserved in late-life depression, and this finding of lack of parietal hypoperfusion may contribute to differentiating late-life depression from Alzheimer's disease. Bonne *et al.* (2003) suggested a possible heterogeneity of imaging techniques and data-analytic procedures in interpreting the results of SPECT. Their patients with depression demonstrated decreased rCBF in the right parietal and occipital lobes by both region of interest (ROI) and SPM analyses, but additional regions were identified only on ROI analysis (left temporal) or only on SPM analysis (left parietal). Caution should be paid to the methodological differences while interpreting the perfusion results.

We examined whether the decreased rCBF in individuals with late-life depression may resolve

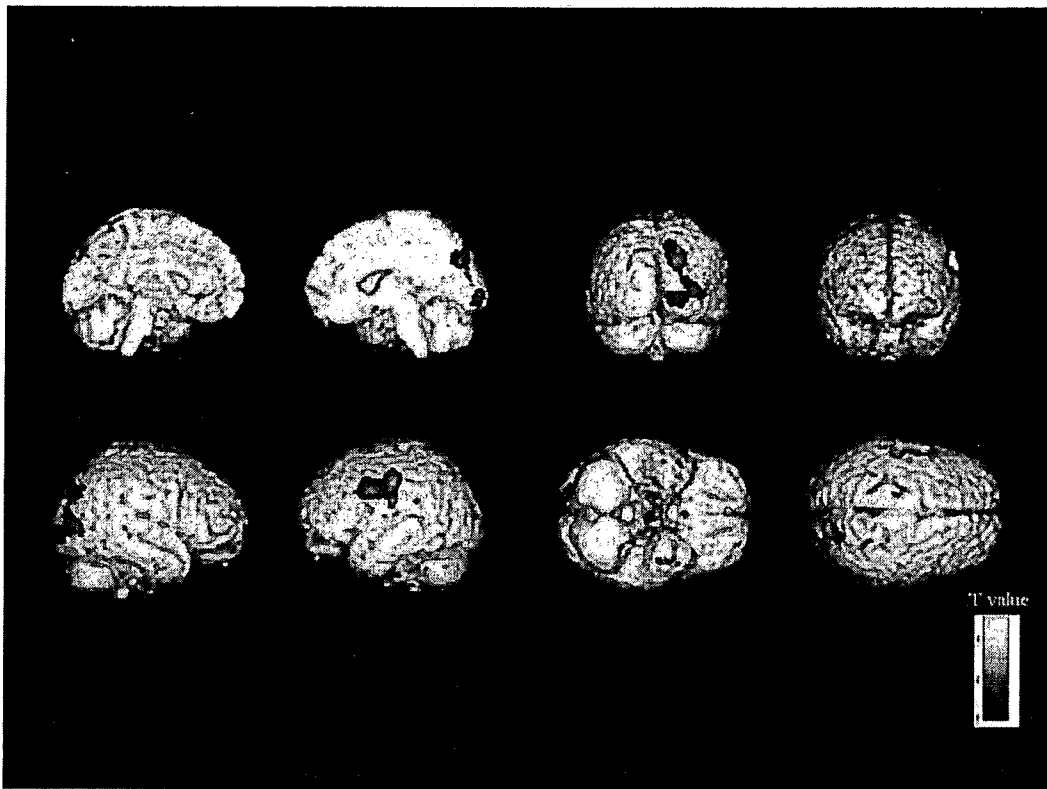


Figure 2. Increased rCBF seen in patients with depression after pharmacotherapy compared with baseline ($p < 0.01$) included the left dorsolateral PFC to the precentral areas and the right parieto-occipital regions. However, decreased rCBF at baseline in the anterior ventral/dorsal medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, bilateral temporal lobes and bilateral parietal lobes did not show significant improvement even after treatment.

following treatment. Results showed that hypoperfusion in the anterior medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, temporal cortices, and parietal lobes essentially remained unchanged even after appropriate pharmacotherapy and overall remission of depressive symptoms. Remarkable improvement in rCBF after treatment was obtained in the left dorsolateral PFC to pericentral regions. Previous studies examining rCBF changes after treatment for depression yielded mixed results. Increased perfusion following successful treatment was reported in the basal ganglia and anteroinferior region of the cingulate gyrus (Goodwin *et al.*, 1993), the dorsal anterior cingulate (Bench *et al.*, 1995; Buchsbaum *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999), as well as the left superior frontal and bilateral parietal lobes and right lateral temporal cortex (Ogura *et al.*, 1998). Most studies have suggested that remission of depressive episodes may be associated with functional recovery of the frontal lobes. For example, Navarro *et al.* (2004) found that frontocerebellar perfusion ratio may have a high global predictive power in late-onset severe major depression.

Our results are consistent with the notion that the left dorsolateral frontal cortex is crucial in the recovery of depressive episodes (Navarro *et al.*, 2002; Graff-Guerrero *et al.*, 2004). Navarro *et al.* (2002) examined elderly depressed patients with acute depression and during remission and found that the left frontal hypoperfusion disappeared during remission. These findings are consistent with the hypothesis that neuronetworks including the left frontal cortex may be functionally and reversibly involved in late-life unipolar major depression. Contrary to the Navarro *et al.* (2002) study, in which the patients in remission and controls had equivalent rCBF, our patients maintained the residual hypoperfusion seen in most of the initial hypoperfusion areas. We speculate that such bilateral medial, dorsolateral, and parietal hypoperfusion is trait-dependent, which may reflect underlying and continuous pathognomonic brain dysfunction of depression.

There are several limitations in the present study. First, the number of participants was relatively small, which weakens the strength of our findings. Second,

KEY POINT

- Longitudinal study in late-life depression, functional neuroimaging study using SPECT

since all the patients substantially experienced clinical improvement, it was impossible in the present study to compare rCBF differences between those remitted and unremitted patient groups. Third, caution should be paid to a methodological weakness that SPECT has limited spectral resolution. Finally, the severity of depression was measured with HRSD only. Although some studies have reported a correlation between rCBF and particular symptoms such as depressive mood, somatization, anxiety, and psychomotor retardation (Bench *et al.*, 1993; Graff-Guerrero *et al.*, 2004), such relation between symptom severity and rCBF was not observed in the present study. Further studies are warranted to investigate longitudinal relations between more detailed clinical aspects and functional neuroimaging with a larger patient sample.

CONFLICT OF INTEREST

None known.

REFERENCES

- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, *et al.* 1997. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 562–565.
- Anand A, Shekhar A. 2003. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci* **985**: 370–388.
- Austin MP, Dougall N, Ross M, *et al.* 1992. Single photon emission tomography with 99mTc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* **26**: 31–43.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, *et al.* 1989. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* **46**: 243–250.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1995. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* **25**: 247–261.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, *et al.* 1993. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* **23**: 579–590.
- Bonne O, Louzoun Y, Aharon I, *et al.* 2003. Cerebral blood flow in depressed patients: a methodological comparison of statistical parametric mapping and region of interest analyses. *Psychiatry Res* **122**: 49–57.
- Brody AL, Saxena S, Silvennan DH, *et al.* 1999. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* **91**: 127–139.
- Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, *et al.* 1986. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord* **10**: 137–152.
- Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, *et al.* 1997. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* **41**: 15–22.
- Curran SM, Murray CM, Van Beck M, *et al.* 1993. A single photon emission computerised tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* **163**: 155–165.
- Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, *et al.* 1993. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**: 1290–1294.
- Drevets WC. 1999. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* **877**: 614–637.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, *et al.* 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* **12**: 3628–3641.
- Ebmeier KP, Glabus MF, Prentice N, *et al.* 1998. A voxel-based analysis of cerebral perfusion in dementia and depression of old age. *Neuroimage* **7**: 199–208.
- Goodwin GM. 1997. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* **11**: 115–122.
- Goodwin GM, Austin MP, Dougall N, *et al.* 1993. State changes in brain activity shown by the uptake of 99mTc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *J Affect Disord* **29**: 243–253.
- Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, *et al.* 2004. Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *J Affect Disord* **80**: 55–63.
- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, *et al.* 1996. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* **153**: 1212–1215.
- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, *et al.* 1975. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* **32**: 632–637.
- Hamilton A. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **23**: 56–62.
- Kimura M, Shimoda K, Mizumura S, *et al.* 2003. Regional cerebral blood flow in vascular depression assessed by 123I-IMP SPECT. *J Nippon Med Sch* **70**: 321–326.
- Kocmur M, Milcinski M, Budihna NV. 1998. Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment. *Eur J Nucl Med* **25**: 1412–1414.
- Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. 1997. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 497–501.
- Lesser IM, Mena I, Boone KB, *et al.* 1994. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* **51**: 677–686.
- Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, *et al.* 2002. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* **159**: 1830–1840.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, *et al.* 2000. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* **48**: 830–843.
- Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, *et al.* 1994. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* **35**: 929–934.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, *et al.* 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET

REGIONAL BLOOD FLOW IN LATE-LIFE DEPRESSION

- findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* **156**: 675–682.
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, *et al.* 2002. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* **159**: 728–737.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2001. Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroimage* **14**: 202–205.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2002. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* **16**: 781–787.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2004. Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression. *Br J Psychiatry* **184**: 306–311.
- Nobler MS, Roose SP, Prohovnik I, *et al.* 2000. Regional cerebral blood flow in mood disorders, V: effects of antidepressant medication in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* **8**: 289–296.
- Ogura A, Morinobu S, Kawakatsu S, *et al.* 1998. Changes in regional brain activity in major depression after successful treatment with antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* **98**: 54–59.
- Philpot MP, Banerjee S, Needham-Bennett H, *et al.* 1993. 99mTc-HMPAO single photon emission tomography in late life depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during a verbal fluency task. *J Affect Disord* **28**: 233–240.
- Schlegel S, Aldenhoff JB, Eissner D, *et al.* 1989. Regional cerebral blood flow in depression: associations with psychopathology. *J Affect Disord* **17**: 211–218.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical: New York.
- Upadhyaya AK, Abou-Saleh MT, Wilson K, *et al.* 1990. A study of depression in old age using single-photon emission computerised tomography. *Br J Psychiatry Suppl* **9**: 76–81.

老年期うつ病における寛解1年以内の脳機能低下 —functional MRIによる検討—

高見 浩* 岡本泰昌* 山下英尚* 岡田 剛[†] 山脇成人*

◆はじめに

老年期のうつ病は若年・中年期のうつ病にくらべ、再燃・再発しやすいことが示唆されている¹⁾。特に寛解後1年以内にはその危険性が高く、そのため臨床的には寛解後6ヵ月～2年の治療継続が必要と言われている²⁾。一方、脳画像研究から、老年期も含めたうつ病患者において前頭葉、帯状回前部、基底核などの脳機能低下が示されているが^{3,4)}、再燃・再発に関するこれらの臨床的知見を裏づける報告はなされていない。本研究では、functional MRI (fMRI) を用いて、老年期うつ病における寛解後の期間と脳機能の関係について検討した。

◆対象と方法

対象は広島大学病院精神科通院中の、50歳以上で発症し現在寛解あるいは回復期にある大うつ病患者16例と、健常対照者8例である。患者16例を寛解後の期間により、1年以内の患者群(8例)と、2年以上の患者群(8例)に分類した。全被験者に対し、言語流暢性課題(視覚的に3秒ごとに提示されたひらがな「た」「て」「さ」のいずれか一文字で始まる言葉を思い浮かべる)と対照課題(視覚的に3秒ごとに提示された「やすみ」という言葉に合わせそのまま「やすみ」と頭の中でくり返す)を交互に30秒間3回ずつ実施し、その間3秒ごとにfMRIを撮像した。

◆結果

対象の基本的属性に関しては、群間での有意差を認めなかった(表1)。fMRIの結果に関しては、各群において前頭前野、帯状回前部および基底核を中心とした種々の脳領域の活動上昇がみられた。また群間では、寛解後1年以内の患者群において、健常対照群にくらべ、尾状核領域の活性低下を認めた(図1)。一方、寛解後2年以上の患者群と健常対照群、および寛解後1年以内の患者群と2年以上の患者群の比較では有意な活動差を示す領域は認めなかった。

◆考察

尾状核は被殻とともに、その神経解剖学的モデルの一つとしてlimbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuitを形成し、気分の調節に関与している。そして各部位が相互に作用し神経回路全体の機能低下をきたすことが、うつ病の病態と関連していると言われて^{5,6)}。一方、老年期うつ病の構造的、機能的脳画像研究において、尾状核における体積減少や脳血流、脳代謝の低下が報告されている^{7,8)}。以上より、本研究において認められた尾状核における活性低下が、老年期うつ病患者の再燃・再発の危険性と関連している可能性が示唆された。

表 1. 対象の背景

| | 患者群 1 | 患者群 2 | 健常対照群 | p |
|-----------|----------|----------|-----------|------|
| 人数 (人) | 8 | 8 | 8 | |
| 性別 (男/女) | 3/5 | 3/5 | 4/4 | n.s. |
| 年齢 (歳) | 61.1±8.1 | 67.0±8.0 | 66.0±10.3 | n.s. |
| 教育年数 (年) | 12.4±2.0 | 11.9±3.3 | 11.9±2.9 | n.s. |
| MMSE | 28.5±1.5 | 29.1±1.0 | 29.0±1.0 | n.s. |
| 初発時年齢 (歳) | 58.6±7.3 | 60.3±8.2 | / | n.s. |
| HRSD | 3.6±2.4 | 2.9±1.7 | / | n.s. |
| GAF scale | 78.8±9.9 | 82.5±6.5 | / | n.s. |

患者群 1 : 寛解後 1 年以内 患者群 2 : 寛解後 2 年以上

MMSE : Mini-Mental State Examination, HRSD : Hamilton Rating Scale for Depression
GAF : Global Assessment of Functioning, n.s. : not significant

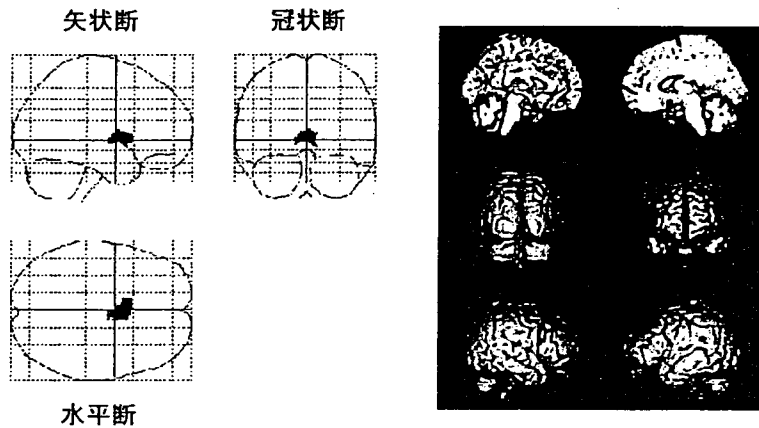


図 1. 対象群間において脳活動の有意差を認めた領域
寛解後 1 年以内の患者群 < 健常対照群 : 尾状核,
それ以外の比較では有意差を認めた領域なし。

文 献

- 1) Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS *et al* : Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 278 : 1186-1190, 1997
- 2) Baldwin RC, Chiu E, Katona C *et al* : *Guidelines on Depression in Older People : Practising the Evidence*, Taylor & Francis Group, UK, 2002
- 3) Kumar A, Miller D : Neuroimaging in late-life mood disorders. *Clin Neurosci* 4 : 8-15, 1997
- 4) Navarro V, Gasto C, Lomena F *et al* : Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression : a 12-month follow-up SPECT study.

Neuroimage 16 : 781-787, 2002

- 5) Soares JC, Mann JJ : The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31 : 393-432, 1997
- 6) Sheline YI : Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54 : 338-352, 2003
- 7) Curran SM, Murray CM, Van Beck M *et al* : A single photon emission computed tomography study of regional function in elderly patients with major depression and Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* 163 : 155-165, 1993
- 8) Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD : Late-life depression : a model for medical classification. *Biol Psychiatry* 58 : 283-289, 2005

第8回 感情・行動・認知研究会 シンポジウム「認知症の治療と長期ケア」

認知症予防とうつ病との関連性 —特に脳血管性うつ病との関連について—

山下英尚* 山脇成人*

◆はじめに

従来からうつ病患者では、病相期に抑うつ気分の訴えが少なく割に記憶力低下の訴えが目立ち、あたかも認知症のような症状を呈する「仮性認知症」と呼ばれる状態がみられることはよく知られている。「仮性認知症」は特に老年期のうつ病患者において認められやすく、両者をきちんと鑑別することは老年期の精神科臨床を行ううえで非常に重要である。またこの「仮性認知症」を呈する患者の中で少なくない割合が本当の認知症に移行してしまうことも、臨床医であれば実感されることである。

近年の疫学研究では、うつ病の既往が血管性、アルツハイマー型認知症発症の危険因子となることや、うつ病への罹患が血液の凝固能に影響をもたらして脳血管障害を起こしやすくすることなどが報告され、両者の間には一部共通の基盤が存在することが想定されている。1990年代の画像研究の成果を元に、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与しているうつ病を脳血管性うつ病 (vascular depression: VD) と呼ぶことが提唱された。VDではしばしば認知機能の低下が認められることが報告され、VDと認知症との関連についても注目されている。VDと認知症との関係を考えていくうえで、現在、以下の2つの考え方が存在する。

① VDに認められる認知機能障害はうつ病の症状として考えられる。

② VDは認知症の危険因子である。

◆脳血管性うつ病の認知機能

Kramer-Ginsbergら¹⁾はVDの認知機能について記憶力、遂行機能、言語機能などの検討を行っている。彼女らは、VD群では脳血管障害の合併のないうつ病 (non-VD) 群や健常群と比較して、すべての領域において有意に障害されていたと報告している。われわれはVD患者の回復期の認知機能を検討した²⁾。その結果、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) においてはVD群ではnon-VD群と比較して、言語性IQ、動作性IQともに低下していた (図1)²⁾。つまり、VD群ではうつ病症状が存在している間も回復後においても認知機能障害を認めた。

◆脳血管性うつ病の長期予後

上述したように、VD患者ではうつ病相期だけでなく寛解後の維持療法期にも認知機能障害が認められやすいことも考えあわせると、VDではnon-VDより将来認知症へ進展しやすいことが推測される。以前にわれわれは、3年間の臨床経過をVD患者とnon-VD患者に分類し、認知症への進展の有無、神経学的障害 (脳卒中、せん妄、血管性パーキンソンニズム) の出現率について検討を行ったことがある³⁾。その結果、脳卒中、せん妄、血管性パーキンソンニズムの出現率はVD群に有意に多かったが、認知症への進展はVD群に多いものの有意差は認められなかった。この結果からVD患者の長期

回復期

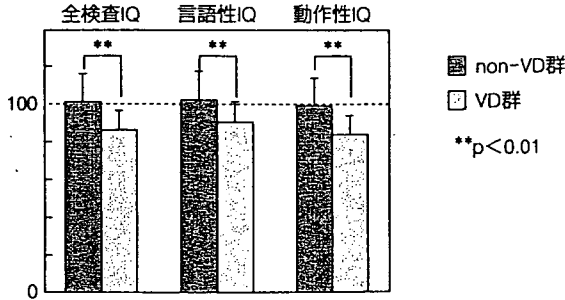


図1. 脳血管性うつ病の認知機能 (Yamashita H *et al*, 2001²⁾より引用)

10年間の臨床経過

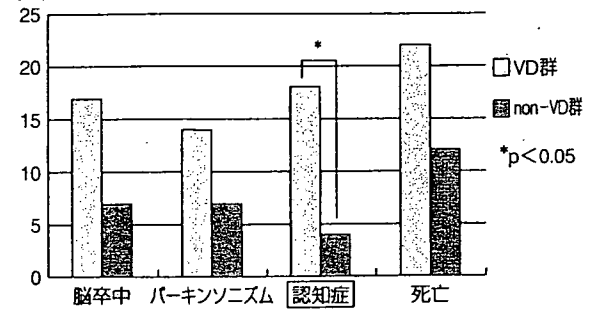


図2. 脳血管性うつ病の予後 (Yamashita *et al*, in submission⁴⁾より引用)

予後は non-VD 群とくらべると不良であり、神経学的障害の合併率が高いことが明らかとなった。認知症への進展については有意差が出なかったが、その後に行った調査対象を増やした10年間の臨床経過ではVD患者では認知症に進展した割合が有意に高く、この結果からはVDは認知症の危険因子であるといえる(図2⁴⁾。

老年期うつ病患者と老年期でうつ病を呈していない患者の比較では、うつ病患者のほうが認知症に移行しやすいことは以前から指摘されており、最近の大規模研究でうつ病の既往が脳血管性認知症の有意な危険因子であると報告されている⁵⁾。老年期うつ病患者においてはVD患者が多いこと、すなわち脳梗塞合併症例が多いことが明らかであるため、結果として認知症へ進展しやすいものと考えられる。

◆おわりに

これらの結果をまとめてみると、VDと認知症との関係性としては、現時点においては、VDと認知症には一部で共通の病態が存在し、VDは認知症の危険因子の一つである。そのため、一般人口とくらべると認知症に進展していく割合が高いと考えられる。認知症への進展を防ぐには、まずはうつ病の治療をしっかりと行う必要があ

る。また、場合によっては認知症の治療に準じた治療を行うべきであると考えが必要があろう。

文 献

- 1) Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR *et al* : Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 156 : 438-444, 1999
- 2) Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I *et al* : Cognitive functioning in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 15 : 23-28, 2002
- 3) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J *et al* : The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord* 47 : 25-30, 1998
- 4) Yamashita H, Fujikawa T, Takami H *et al* : Long term follow up of patients with major depression and silent cerebral infarction, *Am J Geriat Psychiatry*, in submission
- 5) Hebert R, Lindsay J, Verreault R *et al* : Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 31 : 1487-1493, 2000

SSRI と SNRI による脳卒中後うつ病の治療

山下英尚* 小鶴俊郎 日域広昭

岡田 剛 山脇成人

要 旨

- ・脳卒中後うつ病 (post stroke depression ; PSD) の治療においては、臨床症状の評価を行い、治療の標的とする症状を同定することがまず必要である。
- ・PSD に対しても若年の大うつ病と同様に抗うつ薬による治療は有効であるが、PSD は脳血管障害を合併しており、その他にも身体疾患を合併していることが多い。PSD では患者の持つリスクファクターを評価し、抗うつ薬の副作用プロファイルを勘案して薬剤を選択する必要がある。
- ・PSD ではせん妄や認知機能障害、パーキンソンズムなどの中枢神経系の副作用の発現頻度が高いため、抗コリン作用の強い三環系抗うつ薬や抗ドパミン作用を持つスルピリドの使用はできるだけ避け、これらの副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRI)、セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors ; SNRI) を第一選択として使用する。
- ・定期的に症状評価を行い、一定期間 (少なくとも 4~6 週間) の後に改善が認められなければ第一選択で使用しなかった SSRI, SNRI に変更する。
- ・SSRI と SNRI の使い分けでは、不安が強い患者には SSRI を、精神運動抑制が強い患者には SNRI を第一選択として使用することが提唱されている。

はじめに

脳卒中の後にうつ状態がしばしばみられることは、臨床の場ではよく知られていたことであるが、1980 年代に、脳卒中の後に大うつ病と非常に類似したうつ状態が高頻度に出現することが次々と報告され、脳卒中後うつ病 (post stroke depression ; PSD) という概念が登場した。また、最近では PSD に関連する病態として、脳卒中後に限らず脳血管障害に合併するうつ病を血管性うつ病 (vascular depression ; VD) と呼ぶことも提唱さ

れている。

本稿においては、PSD および関連概念である VD に対する抗うつ薬の効果について解説する。

PSD の臨床症状の特徴と診断

PSD は精神科領域で頻用される診断基準であるアメリカ精神医学会の精神疾患の分類と診断 (DSM-IV)¹⁾においては、一般身体疾患を示すことによる気分障害 (表 1) に該当する。従来から老年期、特に脳血管障害を含めた器質的要因の大きいうつ病では、内因性のうつ病と比較して臨床

*YAMASHITA Hidehisa, KOZURU Toshiro, JITSUIKI Hiroaki, OKADA Gow, YAMAWAKI Shigeto
広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

表2. 脳卒中後うつ病に対する抗うつ薬治療の主な報告

| 報告者 | n | 評価尺度 | デザイン | 投薬内容 | 期間 | 結果 |
|--|----|---------------------|-------|---------------------------------------|-------|-----------------------|
| Lipsey, et al (1984) ⁴⁾ | 34 | HAMD SDS | DB/PC | NOR (20~100 mg) PL | 4~6 W | NOR>PL |
| Reding, et al (1986) ⁵⁾ | 27 | SDS Barthel ADL | DB/PC | TRZ (50~200 mg) PL | 4~5 W | TRZ>PL |
| Andersen, et al (1994) ⁶⁾ | 66 | HAMD MES | DB/PC | CPM (10~40 mg) PL | 6 W | CPM>PL |
| Dam, et al (1996) ⁷⁾ | 52 | HAMD Barthel ADL | DB/PC | MAP (150 mg), FLX (20 mg) PL | 3 M | FLX>MAP>PL |
| Wiert, et al (2000) ⁸⁾ | 31 | MADRS | DB/PC | FLX (20 mg) PL | 45 d | FLX>PL |
| Robinson, et al (2000) ⁹⁾ | 56 | HAMD | DB/PC | FLX (10~40 mg), NOR (25~100 mg) PL | 12 W | NOR>FLX=PL |
| Kimura, et al (2000) ¹⁰⁾ | 47 | HAMD | DB/PC | NOR (50~100 mg) PL | 12 W | NOR>PL (75 mg 以上で) |
| Kimura, et al (2002) ¹¹⁾ | 12 | HAMD | Open | MIL (30~75 mg) | 6 W | PRE<POST |
| Fruehwald, et al (2003) ¹²⁾ | 50 | HAMD BDI | DB/PC | FLX (20 mg) PL | 3 M | FLX=PL |
| | 50 | HAMD BDI | Open | FLX (20 mg) PL | 18 M | FLX>PL |
| Rampello, et al (2005) ¹³⁾ | 31 | HAMD BDI | DB/PC | RBX (4 mg) PL | 16 W | RBX>PL |

HAMD：ハミルトンうつ病評価尺度，SDS：ツングの自己評価うつ病尺度，Barthel ADL：バーセル日常生活動作指数，MES：メランコリック評価尺度，MADRS：モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度，BDI：ベックうつ病評価尺度，DB：二重盲検，PC：プラセボ対照，PL：プラセボ，NOR：ノルトリプチリン，TRZ：トラゾドン，CPM：シタロプラム，FLX：フルオキセチン，MAP：マプロチリン，MIL：ミルナシプラン，RBX：レボキセチン

薬 (serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors ; SNRI) の PSD に対する治療効果の報告は数が少ない。Kimura らがオープン試験ではあるが、ミルナシプランの抗うつ効果の報告をしている¹¹⁾。

ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (noradrenalin reuptake inhibitors ; NARI) であるレボキセチン (本邦未発売) もプラセボを使用した二重盲検での抗うつ効果の報告がなされている¹³⁾。

抗うつ薬の種類による効果の違いについてはいくつかが検討がなされているものの、一定の結果が得られておらず、抗うつ薬の種類による優劣の判断は困難である。

PSD を対象としたメタアナリシスでは、抗うつ

薬全体の反応率は 65% であったのに対してプラセボは 44% であり、器質的な要因の少ない大うつ病と同じく PSD の治療にも抗うつ薬は有効であった。SSRI や TCA といった抗うつ薬の種類による効果の違いはサンプル数が少なく、明らかにされなかったが、抗うつ薬による治療期間が長いほど治療効果が高くなっていた¹⁴⁾。

副作用の出やすさ

これまでは高齢のうつ病患者では薬物療法による副作用が出現しやすいため、若年者に対する処方量の 1/2 程度を使用すると記載されてきたが、高齢のうつ病患者の中でも、器質的要因の大きさによって副作用の出現頻度は異なるものと思われる

of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 40: 2115-2122, 2006

- 15) Fujikawa T, Yokota N, Muraoka M, et al: Response of patients with major depression and silent cerebral infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. *Stroke* 27: 2040-2042, 1996
- 16) Bhogal SK, Teasell R, Foley N, et al: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depres-

sion. *J Am Geriatr Soc* 53: 1051-1057, 2005

- 17) 山下英尚, 山脇成人: 高齢者へのリエゾン精神医学. 現代老年精神医学, 永井書店, 東京, 2005, pp226-232
- 18) 小澤寛樹, 山田真吾, 斎藤利和: 老年期の気分障害. 気分障害の薬物治療アルゴリズム, 精神科薬物療法研究会編, 株式会社じほう, 東京, 2003, pp101-110
- 19) Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, et al: Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 173: 73-78, 2004

千里ライフサイエンスセミナー ブレインサイエンスシリーズ第20回

小胞体ストレスと脳神経疾患

日 時: 平成 19 年 9 月 28 日 (金) 10:00~17:00

場 所: 千里ライフサイエンスセンタービル 5 階ライフホール

コーディネーター: 遠山正彌 (大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学)

今泉和則 (宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野)

プログラム:

小胞体ストレス応答の多様性— 宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野 今泉和則
遺伝性神経変性疾患における小胞体ストレスの役割

————— マサチューセッツ大学医学部分子医学部門 浦野文彦
虚血と小胞体ストレス

————— 金沢大学大学院医学系研究科脳医科学神経分子標的学講座 小川 智
ニトロソ化ストレスによる小胞体ストレス惹起機構と神経変性疾患との関係

————— 北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室 上原 孝
パーキンソン病と小胞体ストレス

————— 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科) 高橋良輔
精神疾患における小胞体ストレス反応障害の意義

————— 理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム 加藤忠史

定 員: 300 名

参 加 費: 大学・官公庁職員, 当財団の賛助会員 3,000 円

一般 5,000 円, 学生 1,000 円

申し込み要領: ①氏名, 勤務先, 〒所在地, 所属, 電話および FAX 番号を明記の上, 郵便, FAX または E-mail で下記宛お申し込み下さい。

②事務局より受付の通知を返送いたしますので, 通知書に記載した振り込み先口座に参加費をお振り込み下さい。

③入金を確認後, 通常 2 週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申 込 先: (財) 千里ライフサイエンス振興財団ブレインサイエンス係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 8 階

TEL 06-6873-2001, FAX 06-6873-2002

E-mail: tkd-lsf@senri-lc.co.jp

第 103 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

ストレス反応性とうつ病発症感受性

森 信 繁 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学)

I. これまでの疫学研究及び動物実験からみた
幼少期の不遇な養育環境に伴う成長後の
うつ病発症脆弱性

うつ病発症に前駆して身体的・心理的ストレス状況の存在することは、よく知られた事実である。しかしながら同一のストレス環境下に置かれても、うつ病などの精神障害を発症するヒトと適応するヒトにわかれ、ストレス抵抗性はヒトによって大きく異なる。このようなストレス脆弱性あるいは抵抗性の形成機序について、幼少期の養育環境の密接な関与が提唱されている¹⁴⁾。

これまでに行われた後方視的な疫学研究から^{1,8,13)}、幼少期の虐待・無視などの不遇な養育環境は、成長後のうつ病罹患率あるいは抑うつ・不安状態の発生率を有意に増大させることが報告されている。このような後方視的研究に対して Widom ら¹⁹⁾ は、不遇な養育環境が及ぼす成長後のうつ病発症率について長期の観察を行っている。その結果では生涯有病率がオッズ比で多様な被虐待群で 1.75 倍、時点有病率 (調査時) で虐待あるいは無視を受けた群で 1.51 倍と亢進し、有意に幼少期の不遇な環境がうつ病発症脆弱性を亢進させることを報告している。

このような疫学的研究の成果が提唱する、不遇な養育に由来するストレス脆弱性の形成機序については、ほとんど解明されていないのが現状である。僅かに Francis ら³⁾ により、低養育環境がラット成長後のストレス負荷に伴う副腎皮質ホルモン (corticosterone) 分泌過剰に対する negative feedback の減弱を惹起し、そのメカニズムには

海馬 glucocorticoid 受容体遺伝子のプロモーター領域のメチル化の亢進が関与していることを報告しているのみである¹⁸⁾。このような副腎皮質ホルモン分泌機能の変化は、うつ病の病態機序に副腎皮質ホルモン分泌亢進の関与が指摘されており、幼少期の不遇な体験が成長後のうつ病発症脆弱性を亢進させる機序に関与していると思われる。しかしながらこの他にもまだ多くの、幼少期ストレスに伴う成長後のうつ病発症脆弱性を引き起こす脳内機序があると予想される。

II. げっ歯類を対象としたうつ病や
養育環境モデルの妥当性

うつ病動物モデルとして臨床的うつ病状態を綿密に反映したモデルはなく、これまでも拘束ストレス・慢性多様性ストレス・強制水泳・学習性無力 (learned helplessness; LH)・social defeat などによるモデルが提唱されてきた。我々はこのような複数あるうつ病モデルの中から、表面妥当性 (face validity)・構成概念妥当性 (construct validity)・予測妥当性 (predict validity) という観点にたつて、学習性無力 (LH) あるいは social defeat を用いたモデルが比較的適したうつ病モデルであると考えている。本研究で使用した LH パラダイムは表 1 に示すとおりであり、実験第 1 日目とは異なり逃避可能な状況である第 2 日目にみられる無力状態やこの無力状態が抗うつ薬の連続投与によって消滅していく現象から、うつ病に類似性のあるモデルとみなしている。行動学的変化のみでなく近年の分子生物学

表1 学習性無力 (LH) テストのパラダイム

| |
|--|
| 第1日目：Inescapable shock session |
| 40分間のセッションで回避不能環境下にて，0.8 mA, 60 sec の footshock を合計 20 分間与える。 |
| 第2日目：Test session |
| レバーを押すことでショックを回避できる環境下で，0.8 mA の footshock を 60 sec の長さで与え，この時間内に回避できた回数を数える。全体で 15 回を，24 sec 間隔で施行する。 |
| 行動評価：回避失敗回数 0~5/15 → non-LH, |
| 6~10/15 → intermediate |
| 11~15/15 → LH |

的解析から，血清副腎皮質ホルモン値の亢進¹¹⁾・大脳皮質前頭部や海馬での脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor ; BDNF) の発現減少¹⁰⁾なども報告され，LH のうつ病モデルとしての類似性が異なった観点からも提唱されている。

幼少期の不遇な体験の動物モデルとしては，これまで主に neonatal isolation (NI)・maternal separation (MS)・low maternal care という処置が用いられてきた。なお一般的に母子分離と表現すると，NI と MS の二つの処置が含まれる。実際には NI とは仔ラットを母親のみでなく同胞とも分離して孤立した状況に置く操作であり，MS とは単に母親を仔ラットの集団から引き離すだけの操作を意味している。これらすべての幼少

期ストレスモデルを用いた研究の結果は，いずれの処置によっても成長後の拘束ストレス負荷に対して，血清 corticosterone 値の過剰な亢進を示している^{2,15,17)}。

その一方で不遇な環境に対して，特に離乳後に適応されている場合が一般的であるが，environmental enrichment (EE) という豊かな飼育環境によるストレス脆弱性修復の効果も報告されてきている。歴史的には 1940 年代から 50 年代に行われた Hebb と彼の大学院生による一連の研究⁷⁾が有名であり，彼らは自由に動ける環境やその中に設置した playthings (斜面・袋小路など) のある豊かな環境によって，ラットの学習機能が亢進することを証明している^{5,9)}。最近の研究では Kempermann ら¹²⁾の報告にみられるように，豊かな環境での飼育によってマウスの学習機能が促進され海馬のニューロンの生存率の亢進を介した神経新生も増大することなどが示されている。不遇な養育環境に由来する HPA 系のストレス感受性亢進に対する豊かな環境の影響に関しても，母子分離ラットの離乳後に 3 週間の豊かな環境を提供することによって，拘束ストレス負荷に伴うコルチコステロンの過剰分泌が抑制されることが報告されている⁴⁾。

このような動物モデルの行動学的・神経内分泌的検討から，我々は図 1 に示すような実験パラダ

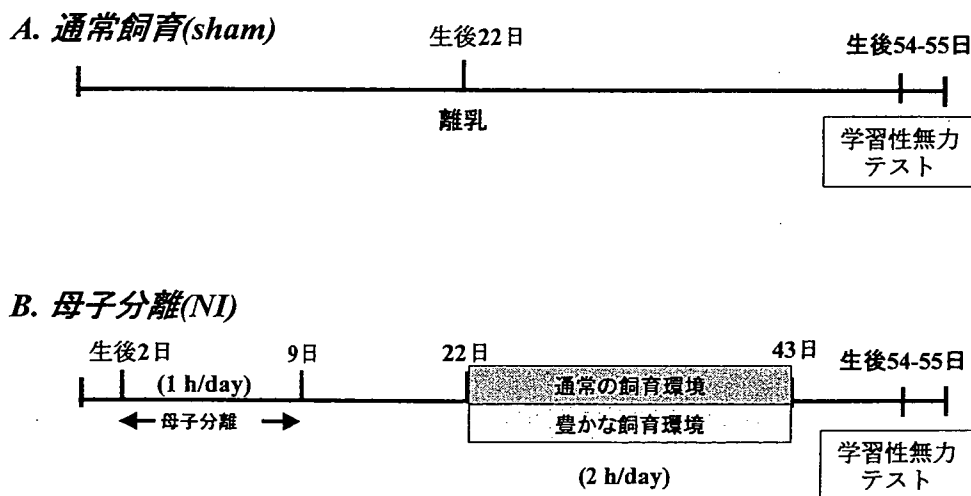


図1 養育環境のパラダイム

イムで、幼少期の不遇な体験がストレス脆弱性を導き成長後のストレス再曝露によって容易にうつ病を発症させるか否かを解析した。同時に幼少期の不遇な環境後に、豊かな環境を提供することによって、うつ病モデル出現率がどのように変わるかについても検討を行った。

III. 行動実験による幼少期の養育環境と うつ病発症脆弱性の関連性

まず NI による成長後のうつ病モデル出現頻度を、対照 (非母子分離; sham) 群との間で LH テストを用いて行った実験の結果から示す。我々の用いた生後 2~9 日目までの短時間 NI によって、成長後の LH 出現頻度は有意に増大しており、NI によって成長後にうつ病モデル状態になり易いことがわかった。なお我々の用いている NI パラダイムでは、特に神経発達の遅延や体重増加不良などの身体的発達の遅れは出ていない。次に我々は NI を受けて育った仔ラットを対象に、サイズの大きなケージで多様なオモチャを配備した EE での飼育を離乳後から 3 週間 1 日 2 時間だけ行った。その上で NI 実験と同様に LH テストを用いて、うつ病モデル状態となる頻度を計測した。その結果、NI 後に EE で飼育された群では NI 群と比較して有意に LH 出現率は低下していた。このような結果は幼少期の不遇な環境に曝露されても、その後に適切な支援を受けることによって、不遇な環境によって形成されたうつ病発症脆弱性が修復されることを示唆している。

IV. 分子生物学的検討による幼少期の養育環境と うつ病発症脆弱性の脳内メカニズム

このような NI と LH テストを用いたラットの行動実験結果は、不遇な養育環境がうつ病発症脆弱性の亢進を導く可能性を支持している。従って我々は、NI に曝露され LH になったラット群と Sham 群で非学習性無力状態 (Non-LH) であったラットの海馬での遺伝子発現の違いを、cDNA マイクロアレイを用いて検索した。その結果、Sham+Non-LH 群に比べて NI+LH 群で顕著

に発現の低下する遺伝子が 21 個検出され、その中に LIMK-1 という遺伝子が含まれていることがわかった。この LIMK-1 という遺伝子はリン酸化酵素の一つでありアクチンの脱重合に密接に関与し、シナプス形成に重要な樹状突起スパインの形成に関与していることが報告されている¹⁶⁾。うつ病の病態仮説の一つにシナプス形成の障害が提唱されているため、LIMK-1 に焦点を当てて real-time quantitative PCR 法にてこの 2 群での発現の差を検証したところ、アレイの結果と同様に有意に NI+LH ラットの LIMK-1 mRNA 発現は Sham+Non-LH ラットに比べて減少していた。この mRNA レベルでの LIMK-1 発現の減少は、抗 LIMK-1 抗体を用いた Western blot 法や免疫組織化学法を用いた蛋白レベルでの解析でも有意にみられ、翻訳レベルの変化まで伴っていることがわかった。

この NI+LH ラット海馬で見られた LIMK-1 発現の減少が、NI による結果か LH テストによる結果かを検討する目的で、Sham 群・NI 群・Sham+Non-LH 群・NI+LH 群で LIMK-1 mRNA 発現を検討したところ、NI+LH 群のみならず NI 群でも有意な発現の減少がみられていた。このような結果は NI という幼少期ストレスによって、うつ病モデル試験である LH テストを負荷される以前に、LIMK-1 発現が減少することを示している。幼少期からの LIMK-1 発現の障害は、ノックアウトマウスを用いた研究結果から推測すると、海馬神経細胞の樹状突起スパインの形成に影響をおよぼすことが予想される¹⁶⁾。本実験で示されたような LIMK-1 を介した機序による海馬での構造・機能変化がストレスに前駆して形成されていると、ストレスに伴う情報伝達の障害が容易に引き起こされ、その結果としてうつ病発症頻度が亢進すると推察される。

V. ストレス脆弱性や resilience の形成に 関わる養育環境の役割

今回の講演では幼少期の不遇なあるいは豊かな養育環境のおよぼす、成長後のうつ病発症感受性

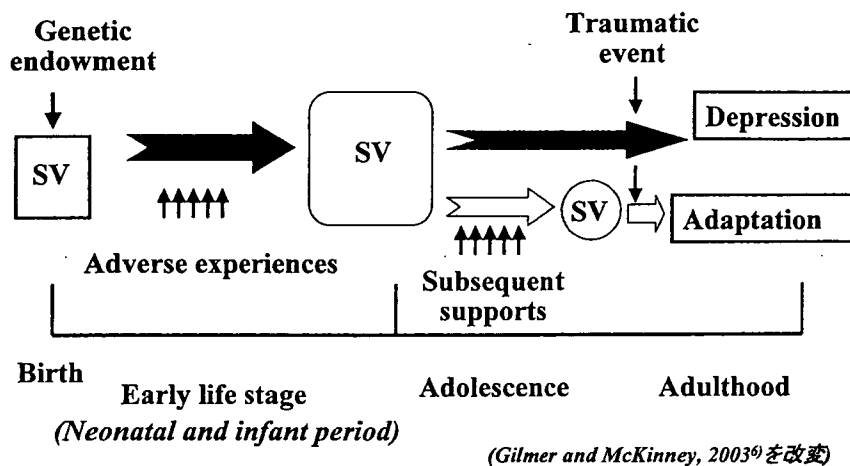


図2 うつ病発症脆弱性形成機序に関する仮説
SV : Stress vulnerability

亢進とその resilience の脳内機序について、行動実験と分子生物学的実験から紹介させていただいた。本講演で紹介した研究成果も含めこれまでの基礎的・臨床的研究の蓄積から、うつ病発症脆弱性と resilience の形成には、nature からの要因と nurture からの要因が複雑に関連していると考えられる (図2)。うつ病発症脆弱性の亢進には、まず遺伝的要因の影響が、少なからず関与している⁶⁾。その一方で、幼少期の不遇な環境は遺伝的要因に伴う発症脆弱性を促進し、本来備わっていた脆弱性をストレス曝露時に顕現化してしまう可能性がある⁶⁾。しかしながらうつ病発症脆弱性の形成後でも、豊かな環境の提供によって亢進していた脆弱性は再び小さくなることも予想される。このようなストレス脆弱性の養育環境に伴うダイナミックな変化は、亢進した脆弱性を保持した個体では成長後のストレス曝露に対して容易にうつ病状態を呈し、脆弱性の修復された個体では適応的な行動が可能になるのではないかと思われる。

謝 辞

本研究にご参加・ご協力いただきました皆様に、厚く御礼を申し上げます。

(敬称略)

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学：高橋輝道，岩本泰行，撰 香織，川野樹一郎，辻 誠一，山脇成人

東京大学大学院医学系研究科神経生化学：奥野浩行，尾藤晴彦

文 献

- 1) Bifulco, A., Brown, G. W., Harris, T.: Early sexual abuse as a precursor to depression in adult life. *British Journal of Psychiatry*, 159; 115-122, 1991
- 2) Erabi, K., Morinobu, S., Kawano, K.I., et al.: Neonatal isolation changes the expression of IGF-IR and IGFBP-2 in the hippocampus in response to adulthood restraint stress. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10; 369-381, 2007
- 3) Francis, D.D., Diorio, J., Liu, D., et al.: Non-genomic transmission across generations of maternal behavior and stress response in the rat. *Science*, 286; 1155-1158, 1999
- 4) Francis, D.D., Diorio, J., Plotsky, P. M., et al.: Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *J Neurosci*, 22; 7840-7843, 2002
- 5) Forgays, D.G., Forgays, J.W.: The nature of the effect of free-environmental experience in the rat. *J Comprehensive Physiol and Psychol*, 45; 322-328, 1952
- 6) Gilmer, W.S., McKinney, W.T.: Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies. *Journal of Affective Disorder*, 75; 97-113, 2003
- 7) Hebb, D.O.: The effects of early experience on

problem-solving at maturity. *Am Psychologist*, 2; 306-307, 1947

8) Holmes, S.J., Robins, L.N.: The role of parental disciplinary practices in the development of depression and alcoholism. *Psychiatry*, 51; 24-36, 1988

9) Hymovitch, B.: The effects of experimental variations on problem solving in the rat. *Journal of Comprehensive Physiology and Psychology*, 45; 313-321, 1952

10) Itoh, T., Tokumura, M., Abe, K.: Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats. *Eur J Pharmacol*, 498; 135-142, 2004

11) Kademian, S.M., Bignante, A.E., Lardone, P., et al.: Biphasic effects of adrenal steroids on learned helplessness behavior induced by inescapable shock. *Neuropsychopharmacol*, 30; 58-66, 2005

12) Kempermann, G., Kuhn, H., Gage, F.H.: More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386; 493-495, 1997

13) Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., et al.: Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Genl Psychia-*

try, 49; 109-116, 1992

14) Luthar, S.S.: Resilience and vulnerability: Adaptation in the context of childhood adversities. Cambridge University Press, New York, 2003

15) Meaney, M. J.: Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generation. *Annual Review of Neuroscience*, 24; 1161-1192, 2001

16) Meng, Y., Zhang, Y., Tregoubov, V., et al.: Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron*, 35; 121-133, 2002

17) Plotsky, P. M., Meaney, M. J.: Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, 18; 195-200, 1993

18) Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., et al.: Epigenetic programming by maternal care. *Nat Neurosci*, 7; 847-854, 2004

19) Widom C.S., DuMont, K., Czaja, S.J. et al.: A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 49-56, 2007