

# Atrofia Ippocampale nel Disturbo Post-Traumatico da Stress e nel Disturbo Depressivo Maggiore

## *Hippocampal Atrophy in Post-Traumatic Stress Disorder and in Major Depressive Disorder*

L. BOSSINI  
M. TAVANTI  
S. CALOSSI  
A. LOMBARDELLI  
N. POLIZZOTTO  
G. VATTI  
R. GALLI  
F. PIERACCINI  
P. CASTROGIOVANNI

Sezione di Psichiatria, Sezione di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Siena

### Key words

*Post-Traumatic Stress Disorder • Major Depressive Disorder • Hippocampal Volume • Stress*

Correspondence: Letizia Bossini, Policlinico Universitario di Siena, viale Bracci, 53100 Siena  
Tel. +39 0577 586275  
bossini2@unisi.it

### Summary

#### **Objective**

*The relationship between hippocampus and the pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder is supported by substantial evidence from basic and clinical studies. Magnetic Resonance Imaging studies have reported that hippocampal volumes are reduced in patients with Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder, but other investigations have not found any reductions in hippocampal volumes.*

*In order to address the relationship between Post-Traumatic Stress Disorder, depressive diseases and hippocampal morphology, we have compared the hippocampal formation in Post-Traumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder and healthy matched control subjects.*

#### **Method**

*Among the outpatients of the Psychiatric Clinic of Siena University, 5 patients were recruited with single diagnosis of Post-Traumatic Stress Disorder and 5 patients with single Major Depressive Disorder diagnosis, and without any other Structured Clinical Interview for DSM-IV determined co-morbid psychiatric diagnoses. Also recruited, for comparative purposes, were 5 subjects in the general population of Siena. All Major Depressive Disorder subjects had a traumatic event, in anamnesis, meeting DSM-IV-TR criterion A for Post-Traumatic Stress Disorder.*

*The three groups of subjects were matched on case-by-case basis for age, sex, weight and height, and thereafter underwent the same protocol by means of a high resolution Magnetic Resonance Imaging scanner.*

*Hippocampal volume was calculated on T1-FFE coronal images lying on a plane perpendicular to the hippocampal major axis, using a dedicated software (Analyze VW 1.16, BIR, Mayo Clinic, MN, USA) by manual delimitation of hippocampal shape on each slice where it was detected, according to Watson's anatomical criteria. The sum of each area provided right and left hippocampal volumes.*

*An operator blind to subjects' diagnosis performed all hippocampal measurements.*

#### **Results**

*The analysis of variance showed a significant difference in right hippocampal volumes between Post-Traumatic Stress Disorder patients, Major Depressive Disorder patients and healthy subjects, but not in left hippocampal volumes (Table I) ( $p < 0.05$ ). The post-hoc analysis (Scheffé's Test) revealed that both Post-Traumatic Stress Disorder patients and Major Depressive Disorder patients had a significantly smaller right hippocampal volume than the healthy subjects ( $p < 0.05$ ), whereas there was no significant difference between Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder patients (Fig. 1).*

#### **Conclusions**

*These results are consistent with the findings indicating the presence of structural abnormalities of hippocampal formation in patients with Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder. To our knowledge, the present study is the first attempt to examine simultaneously hippocampal volumes of patients with Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder (with a traumatic event in anamnesis), with high-resolution in vivo Magnetic Resonance Imaging.*

## Introduzione

Molti studi di *neuroimaging* hanno mostrato che in diversi disturbi psichiatrici sono presenti delle alterazioni strutturali a livello cerebrale. Fra questi la Schizofrenia<sup>1</sup>, il Disturbo Bipolare<sup>2</sup>, la Dipendenza da Alcool<sup>3</sup> ed in particolar modo il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM)<sup>4</sup> e il Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS)<sup>5</sup>. L'area cerebrale maggiormente interessata da queste alterazioni è l'ippocampo, struttura coinvolta nei processi di apprendimento, di memorizzazione e probabilmente nei processi che regolano le risposte emotive.

Il maggior numero di dati sperimentali derivano da soggetti affetti da DPTS e da DDM. I risultati, anche se numerosi, non sembrano comunque essere ancora concordi. Infatti, se alcune indagini mostrano la presenza di una diminuzione del volume dell'ippocampo in pazienti con DPTS, altre non confermano questi dati<sup>6</sup>.

Anche nel DDM, le conclusioni ottenute non sono uniformi; infatti Sheline<sup>4</sup> ha evidenziato una riduzione nel volume di entrambi gli ippocampi in donne con DDM, mentre altri studi non hanno rivelato nessun tipo di riduzione volumetrica<sup>7</sup>.

Si aggiunga che in queste due patologie i pazienti, oltre a presentare una serie di sintomi tipici della patologia, presentano anche alterazioni dei processi mnemonici, visto che l'ippocampo è da sempre considerato una struttura critica nel processo di memorizzazione. Alla luce dei dati non univoci della letteratura il nostro studio sperimentale si è prefisso l'obiettivo di valutare le eventuali alterazioni strutturali a livello ippocampale presenti nei pazienti affetti da DPTS e nei soggetti affetti da DDM mediante un'analisi morfologica condotta con Risonanza Magnetica (RM) cerebrale.

## Materiale e metodi

### IL CAMPIONE

Dopo aver presentato il programma al comitato etico e ottenuto il consenso per lo studio sono stati reclutati due gruppi di soggetti affetti da DPTS e DDM, afferenti agli ambulatori e al servizio di Day Hospital della Psichiatria Universitaria di Siena. Dai due gruppi sono stati selezionati 5 soggetti con DPTS e 5 affetti da DDM con evento traumatico in anamnesi come da criterio A del DSM-IV-TR<sup>8</sup> accoppiati per sesso, età, peso e altezza (6 femmine e 4 maschi; età media 38,2 anni – range 15-65).

I criteri di inclusione hanno compreso: età tra 15 e 65 anni; assenza di comorbidità *lifetime* ed intraepisodica psichiatrica e organica; assenza di terapia psicofarmacologica in atto o in anamnesi.

I criteri di esclusione hanno compreso: traumi cranici, patologie neurologiche, patologie degenerative, patologie endocrine.

Ciascun paziente è stato valutato con la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R SCID-IP*<sup>9</sup> e *SCID-IIP*<sup>10</sup> al fine di confermare la diagnosi ed escludere la presenza di altri disturbi psichiatrici in Asse I e in Asse II. Anche se affetti da patologie diverse i due gruppi di soggetti sono risultati assimilabili sia per tipo di trauma in anamnesi (eventi di vita civile: ad esempio morte di una persona cara, incidente stradale) sia per durata di malattia (compreso fra 1 e 5 anni).

Sono stati reclutati anche 5 volontari sani dalla popolazione generale di Siena corrispondenti per età, sesso, peso e altezza al campione dei pazienti. I volontari sani sono stati considerati gruppo di controllo.

Nessuno dei soggetti sani presentava una storia personale di disturbi neurologici né psichiatrici e non ha mai utilizzato sostanze psicoattive, dato confermato tramite l'utilizzo della *SCID-NP*<sup>10</sup>.

Dopo aver firmato il consenso informato, tutti i soggetti sono stati sottoposti ad uno studio morfologico computerizzato cerebrale tramite RM per la misurazione dell'ippocampo.

### IMMAGINI DI RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE

Tutti i soggetti sono stati sottoposti allo stesso protocollo di RM.

Sono state ottenute immagini RM ad alta risoluzione tramite un MRI scanner Philips a 1.5 tesla. Le sequenze utilizzate nello studio hanno compreso:

- *3D Fast Field Echo* (FFE) T1-pesata (matrice 512 x 512, 1 mm), in assiale, 150 fette, spessore di ciascuna fetta di 1 mm, orientate parallelamente all'asse passante per la commessura anteriore e la commessura posteriore, su tutto l'encefalo;
- *3D Fast Field Echo* (FFE) T1-pesata, in coronale (matrice 512 x 512, 75 fette, 1 mm), comprendente l'intero lobo temporale, orientata perpendicolarmente all'asse maggiore del lobo stesso al fine di coprire gli ippocampi per tutta la loro lunghezza;
- *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) T2-pesata, (matrice 512 x 512, 3 mm) sia in assiale sia in coronale, orientate rispettivamente in parallelo e in perpendicolare rispetto all'asse maggiore del lobo temporale. Queste scansioni sono utilizzate per identificare eventuali lesioni;
- *Inversion Recovery* (IR) T1-pesata in coronale, sul lobo temporale, per una valutazione morfologica degli ippocampi.

Le sequenze T1-FFE assiali sono state usate per la valutazione volumetrica ippocampale via software dedicato (programma Analyze VW 1.16, BIR Mayo Clinic, MN, USA). È stato eseguito lo studio volumetrico in senso stretto tramite un sistema di demarcazione manuale dei margini dell'ippocampo, su cia-

scuna fetta (in media 40 fette), secondo i criteri anatomici indicati da Watson et al.<sup>11</sup> ed è stato eseguito il calcolo del volume totale (sommatoria delle superfici misurate).

È stato anche calcolato l'HVR (*Hippocampal Volume Ratio*, indice di simmetria, dato dal rapporto tra l'ippocampo più piccolo e quello più grande di ogni soggetto) sapendo che il valore normale è di  $HVR \geq 0,90$  [tale *cut-off* è stato calcolato dalla media dei normali, meno 3 Deviazioni Standard (DS)].

Sia l'esame neuroradiologico sia la demarcazione manuale degli ippocampi sono stati eseguiti in cieco.

**ANALISI STATISTICA**

I dati sono stati elaborati con il programma di analisi statistica SPSS 11.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le medie dei volumi ippocampali dei tre gruppi di soggetti (DPTS, DDM, SANI) sono state confrontate mediante analisi della varianza (ANOVA) ad una via. È stato considerato significativo un  $p < 0,05$ .

**Risultati**

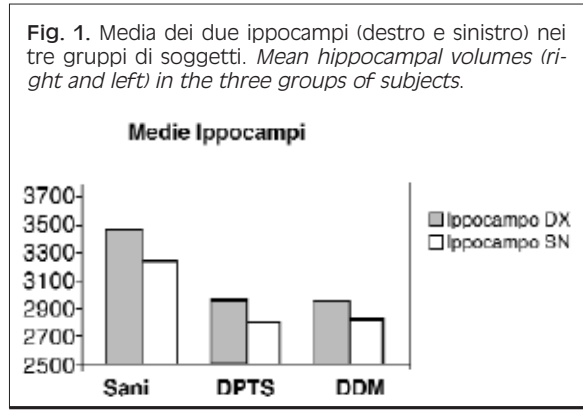
Dopo aver verificato la normalità e la omoschedasticità del campione con il test di Levene, i volumi ippocampali dei tre gruppi di soggetti sono stati analizzati con ANOVA ad una via.

Le medie e le DS dei tre gruppi sono rappresentate in Tabella I.

I risultati indicano che esiste una differenza significativa della media degli ippocampi fra i tre gruppi ( $F_{(2,12)} = 4,741, p = 0,030, MS_{media\ ippocampi} = 35989,074$ ); questo dato è verosimilmente attribuibile ai valori dell'ippocampo destro visto che l'analisi indica che per l'ippocampo sinistro non esiste una differenza significativa ( $F_{(2,12)} = 3,503, p = 0,063, MS_{ippocampo\ SN} = 313734,582$ ). Mentre l'ippocampo di destra presenta una differenza volumetrica significativa ( $F_{(2,12)} = 5,835, p = 0,017, MS_{ippocampo\ DX} = 405794,094$ ). I valori di asimmetria indicati da HVR fra i tre gruppi invece non mostrano nessuna differenza significativa ( $F_{(2,12)} = 5,835, p = 0,654, MS_{HVR} = 0,001$ ).

**Tab. I.** Media dei Volumi Ippocampali e Deviazioni Standard espressi in mm<sup>3</sup> dei soggetti con disturbo post-traumatico da stress, con disturbo depressivo maggiore e soggetti sani. *Mean hippocampal volumes and standard deviations (mm<sup>3</sup>) of post-traumatic stress disorder subjects, of major depressive disorder subjects and healthy subjects.*

	DPTS	DDM	Sani
Media	2956,022	2951,530	3447,194
DS	134,807	153,302	270,128



**Fig. 1.** Media dei due ippocampi (destro e sinistro) nei tre gruppi di soggetti. *Mean hippocampal volumes (right and left) in the three groups of subjects.*

**Conclusioni**

Questo studio mostra che sia i pazienti con DDM, sia quelli con DPTS presentano una significativa riduzione nell'ippocampo di destra rispetto ai controlli sani appaiati per sesso, età, peso e altezza.

Al contrario, il volume dell'ippocampo di sinistra pur essendo più piccolo nei pazienti (DDM e DPTS) rispetto ai controlli, non ha raggiunto la significatività statistica.

I risultati, indubbiamente preliminari perchè riferiti ad un campione ridotto, sono conformi con i dati presenti in letteratura<sup>12 13</sup>.

Il contributo originale del nostro lavoro consiste nell'aver paragonato soggetti affetti da entrambe le patologie (DPTS e DDM).

Va comunque ricordato che fino ad oggi non è stato ancora accertato se l'atrofia ippocampale sia un fattore permissivo lo sviluppo di patologie psichiatriche o secondario al trauma. Comunque l'aver rinvenuto l'atrofia in soggetti che hanno subito uno stesso tipo di trauma, ma che hanno sviluppato due tipi differenti di disturbi psichiatrici permette di ipotizzare che l'atrofia sia una conseguenza del trauma subito.

Se realmente il trauma induce atrofia esistono due questioni da chiarire:

- attraverso quale meccanismo il trauma porta ad un danno anatomico;
- come può uno stesso tipo di evento indurre uno stesso danno anatomico e far insorgere due disturbi con caratteristiche psicopatologiche diverse.

La prima questione può essere chiarita tramite un'attenta valutazione dei dati presenti nella letteratura che evidenziano come, nelle due patologie psichiatriche considerate (DPTS e DDM), ci siano due diversi meccanismi che producono atrofia ippocampale.

Infatti nel Disturbo Depressivo Maggiore il fattore causale dell'atrofia sembra essere indotto dall'esposizione ad alti livelli di glucocorticoidi, sostanze prodotte in eccesso in caso di esposizione a eventi stressanti<sup>14</sup>.

Ricerche condotte su diverse specie animali hanno mostrato che l'esposizione ad alti livelli di glucocorticoidi porta ad un decremento delle diramazioni dendritiche nella regione CA3 dell'ippocampo, ad alterazioni nella porzione terminale delle strutture sinaptiche alla perdita di neuroni, ad un'inibizione della rigenerazione ippocampale. Questo dato è confermato dalle alterazioni cognitive, dai sintomi depressivi e dalle riduzioni nei volumi ippocampali riscontrati in soggetti affetti da sindrome di Cushing, patologia caratterizzata da una alta produzione di ormoni surrenalici (fra cui i glucocorticoidi).

Invece nei pazienti con Disturbo Post-Traumatico da Stress la tossicità sembra derivare da un diverso meccanismo.

Uno studio<sup>15</sup>, infatti, ha mostrato che la quantità totale di cortisolo circolante è più basso nei pazienti con DPTS rispetto ai soggetti depressi e ai gruppi di controllo. Inoltre, alcune misurazioni dei livelli di cortisolo effettuate in prossimità dell'episodio traumatico (campioni di sangue prelevati a 1-5 h dal trauma) hanno confermato la presenza di valori bassi di cortisolo.

Dallo studio sopra citato si evince che il meccanismo di atrofia ippocampale è dovuto ad un'alterazione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, indotta non da alti livelli di cortisolo ma da un aumento del *feedback* negativo dell'asse stesso. Infatti, nei soggetti affetti da DPTS sono stati rivelati bassi livelli di cortisolo, ma un numero aumentato di recettori ed un'elevata sensibilità dei recettori stessi. I bassi livelli di cortisolo non sono altro che la conseguenza di un aumento del *feedback* che il cortisolo esercita sulla ghiandola pituitaria e sull'ipotalamo.

Da ciò possiamo affermare che aumentando la sensibilità dei recettori ippocampali per i glucocorticoidi, aumenta pure la vulnerabilità dell'ippocampo all'atrofia anche in assenza di elevati livelli di glucocorticoidi. Quindi è l'attivazione dei recettori (e non propriamente il livello di cortisolo) che porta alla cascata di eventi, il cui risultato è la degenerazione neuronale.

Riassumendo, lo stress agisce in modo importante sui fenomeni plastici ippocampali e questa azione è determinata da meccanismi molecolari che stanno alla base di tali alterazioni. L'influenza che lo stress esercita, sull'atrofia e sulla sopravvivenza cellulare, coinvolge molti meccanismi e vie metaboliche, che

sono spesso concatenati fra loro. L'azione dello stress sembra coinvolgere il metabolismo e la captazione del glucosio, l'incremento del glutammato e del Ca<sup>2+</sup> intracellulare, il sistema della serotonina, il GABA, la mancata regolazione della via che controlla la morte cellulare programmata (apoptosi) e la *down-regulation* dei fattori neurotrofici<sup>16</sup> e fra questi il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Un lavoro sperimentale di Duman e Monteggia<sup>17</sup> ha mostrato infatti, che lo stress produce un decremento del BDNF nel lobo limbico. E sembra che la riduzione di questo fattore di crescita contribuisca in maniera rilevante all'atrofia delle strutture limbiche ed in particolare modo dell'ippocampo.

Per quanto riguarda il secondo punto, ossia come possa uno stesso tipo di evento portare a due patologie così diverse è possibile ipotizzare che questo sia essenzialmente dovuto alle caratteristiche intrinseche dell'evento e al modo con cui viene esperito dai singoli soggetti.

Nel nostro studio sia i soggetti con DPTS sia i soggetti con DDM avevano subito un evento che corrispondeva alle caratteristiche descritte nel Criterio A per il DPTS del DSM-IV, eppure non hanno sviluppato la stessa patologia. Ciò suggerisce che possano esserci all'interno delle tipologie di eventi identificate dal criterio A due tipi di eventi: uno definibile come "grave" e uno definibile come "propriamente traumatico"<sup>18</sup>. È possibile ipotizzare che i due tipi di evento agiscano a livello cerebrale in maniera distinta producendo manifestazioni psicopatologiche diverse.

L'evento definito "grave", verosimilmente più spesso connotato da un vissuto di perdita, agirebbe con un meccanismo analogo a uno stress cronico, determinando l'aumento del cortisolo da un lato e la depressione dall'altro. L'evento definito "traumatico", caratterizzato fondamentalmente da uno "shock" emozionale, produrrebbe anch'esso un'azione sull'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene determinando una totale disregolazione dell'asse stessa, ma in senso opposto (diminuzione del cortisolo) condizionando l'insorgenza del Disturbo Post-Traumatico da Stress.

Infatti le alterazioni presenti nel DPTS sembrano discostarsi totalmente dalla normale risposta allo stress e essere invece dovute ad una riduzione dei livelli di cortisolo e una totale disregolazione recettoriale.

Questa totale diversità di alterazione presente nel DPTS potrebbe essere anche dovuta ad una preesistente disfunzione individuale dell'asse che precede l'evento e che si rende manifesta solo dopo il trauma. Considerando la natura speculativa di questa discussione, si rendono necessarie in futuro ulteriori indagini, condotte su soggetti con trauma in anamnesi, ma privi di diagnosi psichiatrica e su soggetti con Disturbo Depressivo Maggiore senza evento traumatico in anamnesi.

Un tale ampliamento dell'indagine ci permetterà di verificare i risultati ottenuti, di accertare la presenza di eventuali correlazioni fra atrofia ipocampale e tipo di diagnosi e di verificare se il trauma è in grado di creare un danno anatomico (atrofia ipocampale) in-

dipendentemente dall'insorgenza di un disturbo psichiatrico.

Questa ulteriore ricerca potrà contribuire a chiarire anche quale siano le specifiche caratteristiche che distinguono un evento "grave" da uno "traumatico".

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bogerts B, Lieberman JA, Ashtair M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, et al. *Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia*. Biol Psychiatry 1993;33:236-46.
- <sup>2</sup> Swayze VW 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. *Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study*. Biol Psychiatry 1992;31:221-40.
- <sup>3</sup> Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. *Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics*. Alcohol Clin Exp Res 1995;19:110-22.
- <sup>4</sup> Sheline YI. *3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity*. Biol Psychiatry 2000;48:791-800.
- <sup>5</sup> Bremner JD, Vermetten E. *Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in Post-traumatic Stress Disorder*. Ann NY Acad Sci 2004;1032:154-75.
- <sup>6</sup> Neylan TC, Lenoci M, Rothlind J, Metzler TJ, Schuff N, Du AT, et al. *Attention, learning and memory in PTSD*. J Trauma Stress 2004;17:41-6.
- <sup>7</sup> Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, et al. *Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study*. Biol Psychiatry 2000;47:1087-90.
- <sup>8</sup> DSM-IV-TR. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*. Text Revision 4th Edn. 2000.
- <sup>9</sup> Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. *The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID): history, rationale, and description*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:624-9.
- <sup>10</sup> Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II, Version 1.0)*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1990.
- <sup>11</sup> Watson C, Ardmann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, et al. *Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging*. Neurology 1992;42:1743-50.
- <sup>12</sup> Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, et al. *Hippocampal volume in geriatric depression*. Biol Psychiatry 2000;48:301-9.
- <sup>13</sup> Villareal DA, Hamilton H, Petropoulos I, Driscoll LM, Rowland JA, Griego PW, et al. *Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder*. Biol Psychiatry 2002;52:119-25.
- <sup>14</sup> Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. *Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates*. J Neurosci 1990;10:2897-902.
- <sup>15</sup> Yehuda R. *Are glucocorticoids responsible for putative hippocampal damage in PTSD? How and when to decide*. Hippocampus 2001;11:85-9.
- <sup>16</sup> Sapolsky RM. *Stress, glucocorticoids, and the damage to the nervous system: the current state of confusion*. Stress 1996;1:1-19.
- <sup>17</sup> Duman RS, Monteggia LM. *A neurotrophic model for stress-related mood disorders*. Biol Psychiatry 2006;59:1116-27.
- <sup>18</sup> Castrogiovanni P, Traverso S. *Per una definizione della traumaticità dell'evento*. Ital J Psychopathol 2003;9:125-41.