HIPPOCAMPUS

- Sea horse in Greek
- 4 fields: CA1,CA2, CA3, CA4
- The thin layer of fibers adjacent to the polymorphic layer of the hippocampus is known as the alveus
- These fibers coalesce to form the fimbria.



Hippocampus

- Learning & memory
- Emotional or contextual learning
- Fear conditioning
- Inhibitory regulation of HPA axis activity

مدار هیپوکامپ

هیپوکامپ به عنوان مقایسه کننده عمل می کند یعنی مرتباً اطلاعات حسی وارده را با رویدادهای مورد انتظار از حافظه مقایسه می کند.اگر فردی فعالیت های روزمره را انجام دهد و با رویدادها و شرایطی مواجه شود که مطابق با رویدادها و که شرایطی باشد انتظار آنها را از حافظه می کشد در اینصورت هیپوکامپ به صورت " خوب است اشکالی ندارد" عمل می کند. مثلاً اگر انتظار داشته باشید وقتی به خانه می رسید درب ورودی قفل و چراغ ها خاموش باشد و چیزی که انتظار آن را داشتید با چیزی که روی داده است مطابقت داشته باشد، در اینجا سناریویی انتظارات شما تایید شده و هیپوکامپ حالت اضطراب را ارسال نمی کند

مدار هیپوکامپ

ولی اگر رویداد ها به صورتی نباشد که انتظار داشتید در اینصورت هیپوکامپ به صورت " اوضاع رو به راه نیست" عمل می کند. یعنی مدار هیپوکامپ فعال شده و حالت انگیزشی اضطراب ایجاد می کند. داروهای ضد اضطراب با آرام کردن شیوهٔ" اوضاع روبه راه نیستِ" مدار هیپوکامپ تاثیر آرام بخش خود را ایجاد می کند. در مغز مواد شیمیایی ضد اضطراب طبیعی به نام آندروفین وجود دارد که این آندروفین ها شیوهٔ" اوضاع روبه راه نیست" را متوقف می کنند. ناامیدی، شکست، تنبیه و... هیپوکامپ را تحریک می کنند تا شیوهٔ" اوضاع روبه راه نیست" پر از اضطراب را ایجاد کند. در صورتیکه تلاش های مقابله با عوامل استرس زا موفقیت آمیز باشد باعث آزاد شدن آندروفین می شود و آزاد شدن آندروفین مدار هیپوکامپ را می بندد و باعث تسکین اضطراب شده و احساسات مثبت را ایجاد می کند.

ساخت شبکه ای تشکیلات شبکه ای
Reticular activating system

ساخت شبکه ای هم، در برانگیختگی، هوشیاری و انگیزش و هیجان نقش مهمی دارد. ساخت شبکه ای از مجموعه ای از نورون ها به اندازهٔ انگشت کوچک است که درون ساقهٔ مغز قرار دارد. ساخت شبکه ای دو قسمت دارد:

-1سیستم فعال ساز شبکه ای صعودی: که عصب هایش را به سمت بالا، به مغز می فرستد تا قشر مخ را هوشیار و برانگیخته کند.

-2ساخت شبکه ای نزولی: که عصب هایش را برای تنظیم کشیدگی عضله به سمت پایین می فرستد

قشرپیش پیشانی

قطعه های پیش پیشانی قشر مخ درست پشت پیشانی قرار دارند. یک قطعه سمت راست و یک قطعه سمت چپ مغز قرار دارد. این تمایز راست و چپ اهمیت دارد چون فعال شدن آنها حالات هیجانی متفاوتی را ایجاد می کند. افکاری که قشر پیش پیشانی راست را تحریک می کند احساسات منفی را ایجاد می کند و افکاری که قشر پیش پیشانی چپ را تحریک می کند احساسات مثبت را ایجاد می کند. مثلاً دیدن مارهای ترسناک قشر پیش پیشانی راست را تحریک کرده و هیجانات منفی ایجاد می کند. بین افراد تفاوت های شخصیتی اساسی وجود دارد طوریکه برخی قطعه های پیش پیشانی راست خیلی حساسی دارند که باعث می شود نسبت به هیجان پذیری منفی حساس باشند و دیگران قطعه های پیش پیشانی چپ بسیار حساسی دارند و نسبت به هیجان پذیری مثبت خیلی حساس هستند

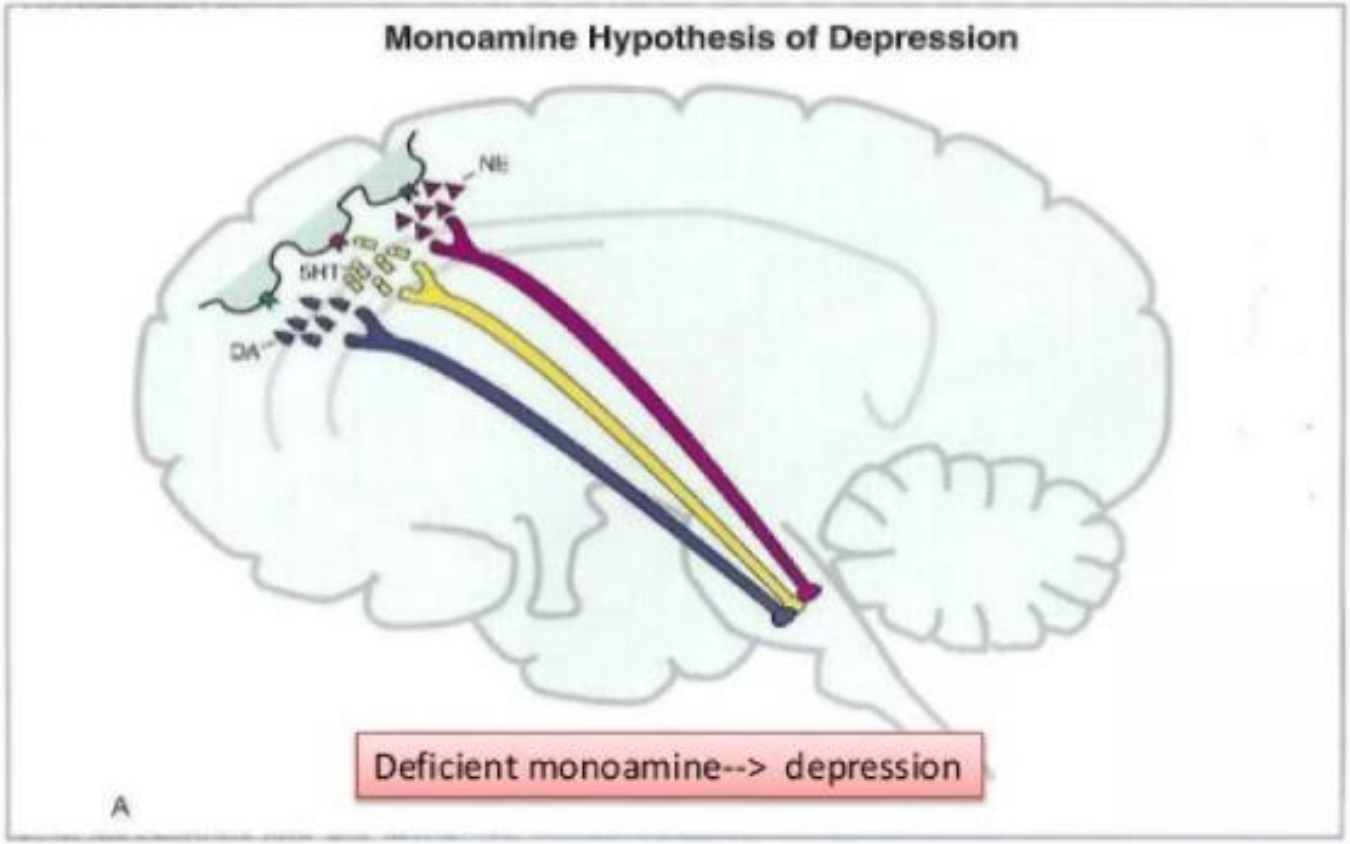
قشرپیش پیشانی

روانشناسان معتقدند دو بعد شخصیتی وجود دارد: برونگرایی(که نشان می دهد یک فرد چقدر نسبت به مشوق ها و تجربه های مثبت حساس است) و روان رنجور خویی(که نشان می دهد فرد تا چه اندازه نسبت به تهدیدها، تنبیه ها و هیجانات منفی حساس است). ولی پژوهشگران مغز از اصطلاحات متفاوتی با روانشناسان استفاده می کنند . یعنی

-1سیستم فعال ساز رفتار -2سیستم بازدارندهٔ رفتار. افرادی که قطعه های پیش پیشانی راست نسبتاً حساسی دارند در سیستم بازدارندهٔ رفتار نمرهٔ بالاتری می گیرند و نسبت به تنبیه و هیجانات منفی و رفتار اجتنابی حساسیت بیشتری دارند. افرادی که قطعه های پیش پیشانی چپ نسبتاً حساسی دارند در سیستم فعال ساز رفتار نمرات بالاتری می گیرند و نسبت به پاداش ، هیجانات مثبت و رفتارهای گرایشی حساسیت بیشتری دارند

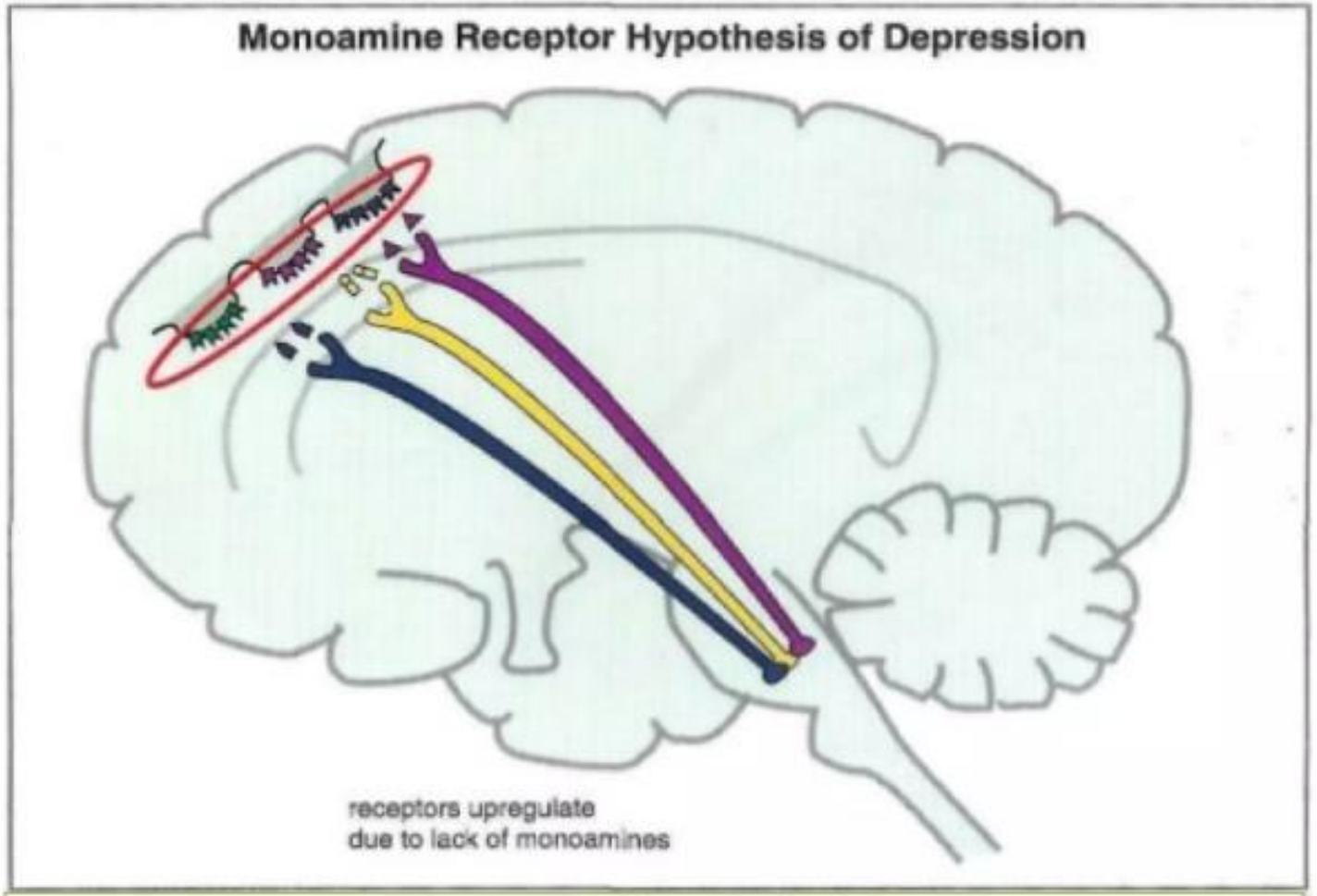
Neurotransmitters in emotions

- **Monoamine neurotansmitters – Norepinephrine, Serotonine, Dopamine**
- **Aminoacid transmitters – GABA, Glutamate**
- **Peptide neurotransmitters – CRH, Neuropeptide Y, Substance P, Opioids**



Classic monoamine hypothesis of depression

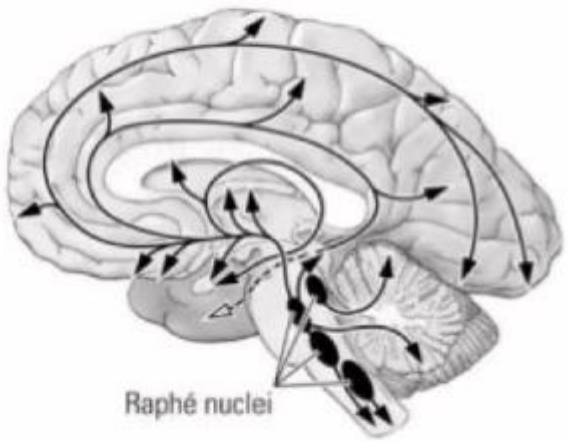
The monoamine hypothesis of depression states that if the "normal" amount of monoamine neurotransmitter activity becomes reduced, depleted, or dysfunctional for some reason, depression may ensue



Monoamine receptor hypothesis of depression

Extends the classic monoamine hypothesis of depression, stating that deficient activity of monoamine neurotransmitters causes up regulation of postsynaptic monoamine neurotransmitter receptors, and that this leads to depression

SEROTONIN

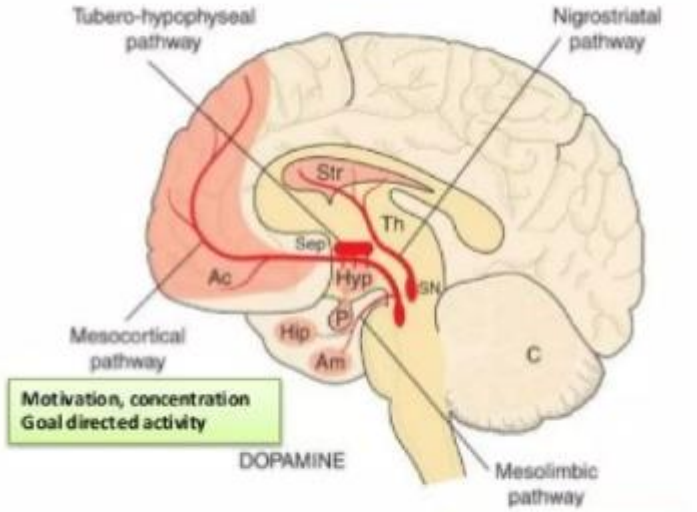


SEROTONIN

Regulation of appetite, body T, libido, metabolism

Regulation of Circadian rhythm, sleep

DOPAMINE

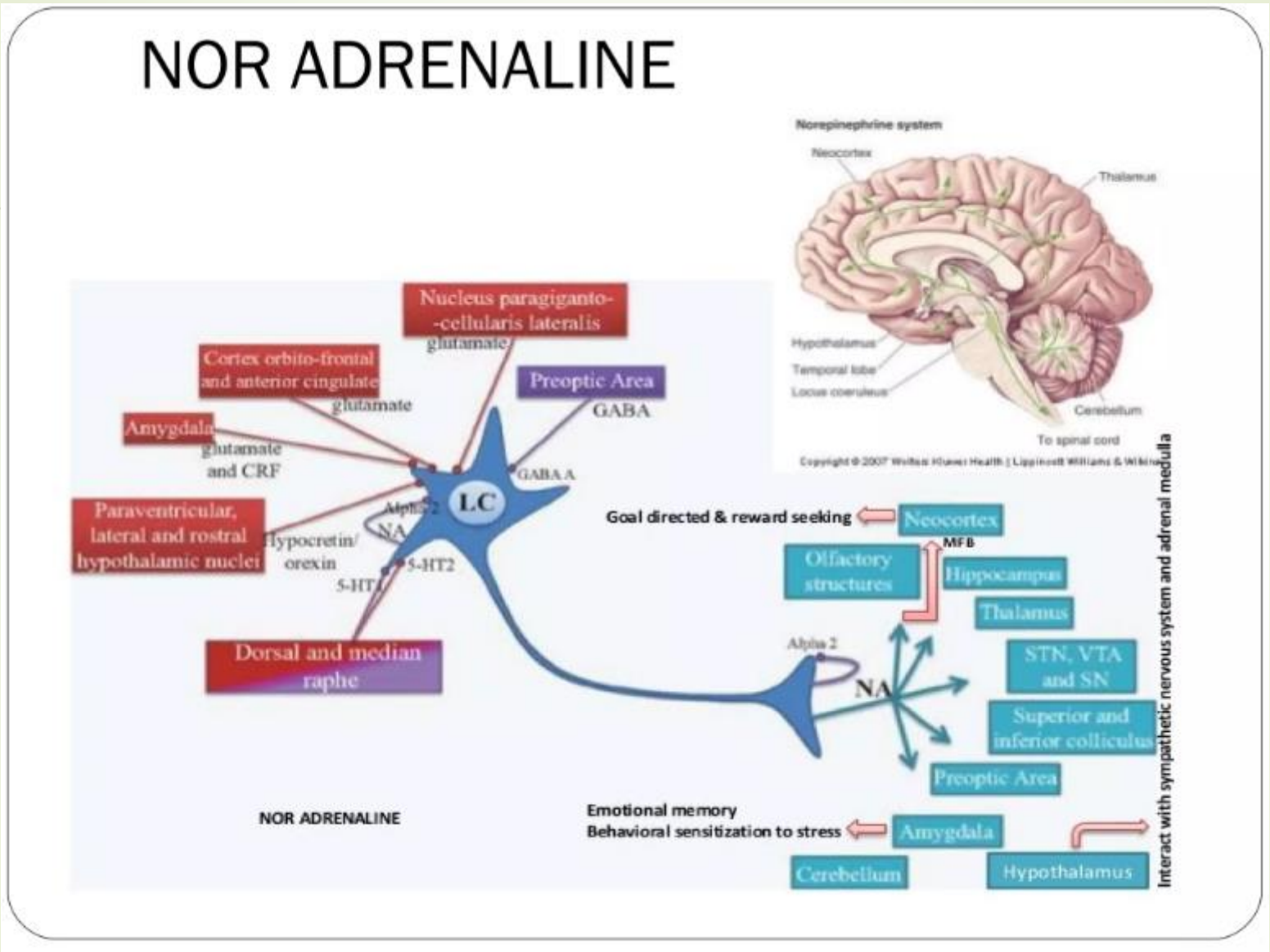


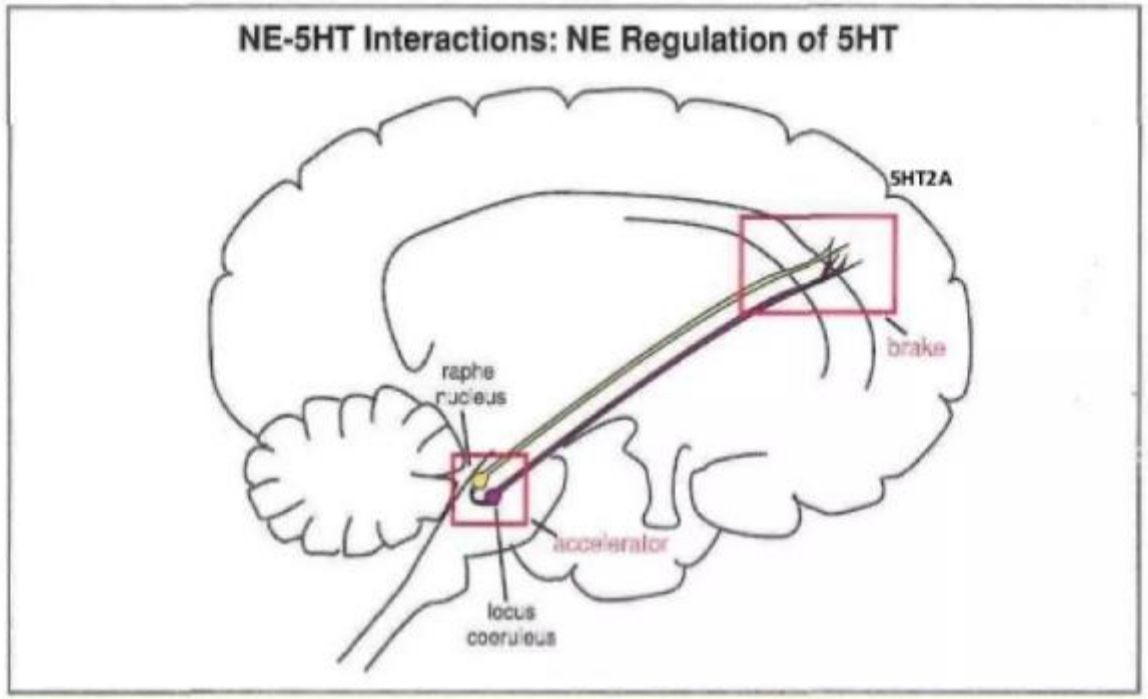
Motivation, concentration
Goal directed activity

DOPAMINE

Learning, reinforcement
Hedonic capacity

NOR ADRENALINE



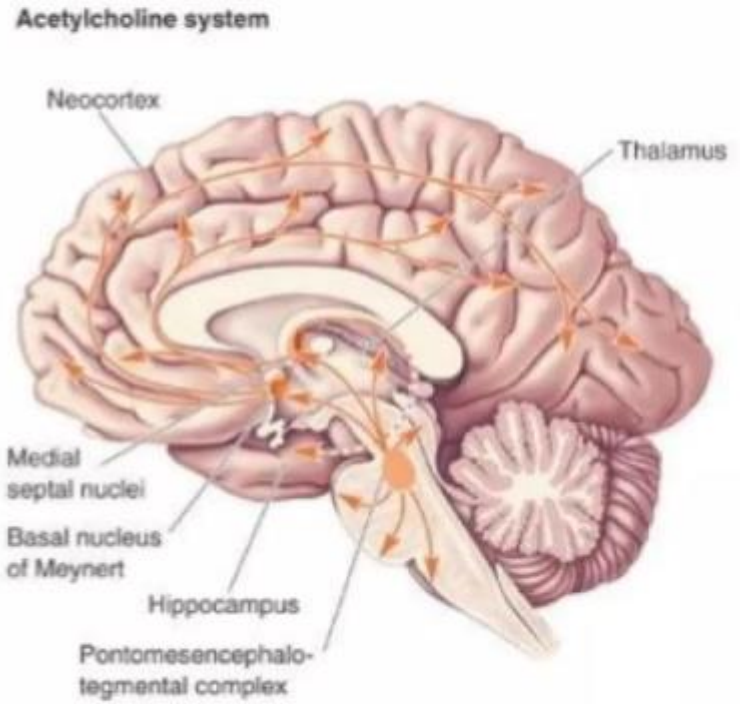


Nor epinephrine regulation of serotonin

Regulates serotonin by acting as a brake on serotonin release at alpha 2 receptors on axon terminals and as an accelerator of serotonin release at alpha 1 receptors at the somatodendritic area

ACETYLCHOLINE

- Cholinergic neurons have reciprocal relationship with all 3 monoamine systems
- Abnormal levels of choline, found in autopsy of brain of some depressed patients
- Cholinergic agonist can exacerbate symptoms in depression and reduce symptoms in mania



GABA

- GABA have inhibitory effect on ascending monoamine pathways
- Reductions in GABA observed in plasma, CSF and brain areas in depression
- GABA receptors up regulated by antidepressants
- Some GABAergic medications have weak antidepressant effects

GLUTAMATE

- Excess glutamate- neurotoxic effects
- Drugs antagonizing NMDA receptors (ketamine) may have antidepressant effects
- Abnormalities in G-protein signalling/ second messenger system dysregulation

NEUROPEPTIDES

Opioids :

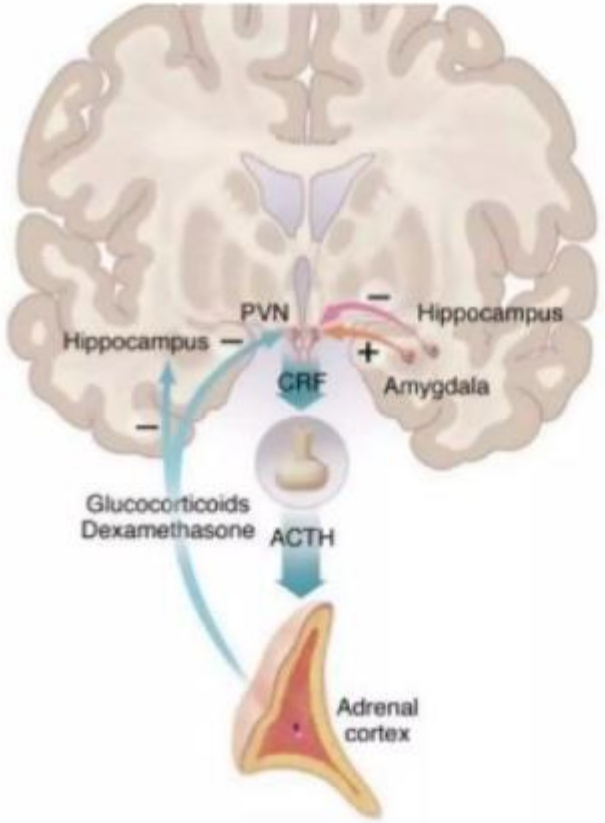
- **Placebo controlled studies – No significant antidepressant efficacy**
- **Continued interest in use of opioid antagonists in Rx of refractory depression**

Neuropeptide Y

- **Dec CSF level in major depression**
- **Neg correlation b/w levels of NPY and rating of anxiety in depressed pts.**
- **NPY levels in cortex increased by imipramine & ECT.**

Endocrine systems

- **HPA activity**
- **Thyroid axis activity**
- **Growth hormone**
- **Prolactin**



HPA AXIS

1. Pts with MDD have ↑ cortisol in plasma, CSF & urine

2. Pts with MDD show resistance to normal suppression of cortisol and corticotropin secretion by dexamethasone

3. Depressed pts have ↑ CSF CRH

4. Adrenal gland hypertrophy and increased sensitivity to CRH may be a reversible state marker of depression.

Dexamethasone suppression test

- **Detects resistance to glucocorticoid mediated feedback**
- **Diagnostic marker of MDD**
- **1mg of dexa at 11pm, blood drawn at 4pm & 11pm next day**
- **High plasma cortisol level(5gm/dl) assoc with MDD**
- **Degree of nonsuppression correlated with severity of depression**

HPA axis

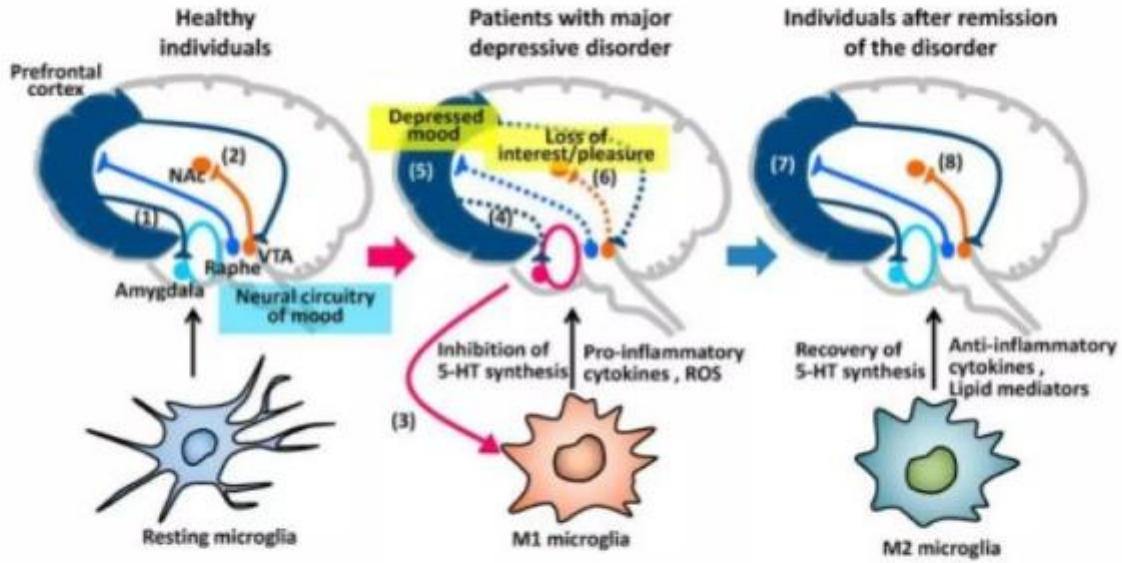
- Increased activity in the HPA axis in depression is viewed as the "most venerable finding in all of biological psychiatry" (Nemeroff , 1998)
- CRH is hypersecreted in depression (Nemeroff, 1992, 1998)
- HPA normalization precedes clinical recovery and return to abnormal HPA precedes clinical relapse – suggest that HPA dysregulation is not a result of depression

Thyroid axis activity

- **Depression : low levels of circulating thyroid hormone, elevated basal TSH level, increased TSH response to TRH, elevated anti- thyroid antibody levels**
- **20 to 30% of depressed patients have blunted TSH response to TRH challenge • Blunted TSH response is evidence of an increased risk of relapse**
- **Blunted TSH response to TRH does not normalize with effective treatment**

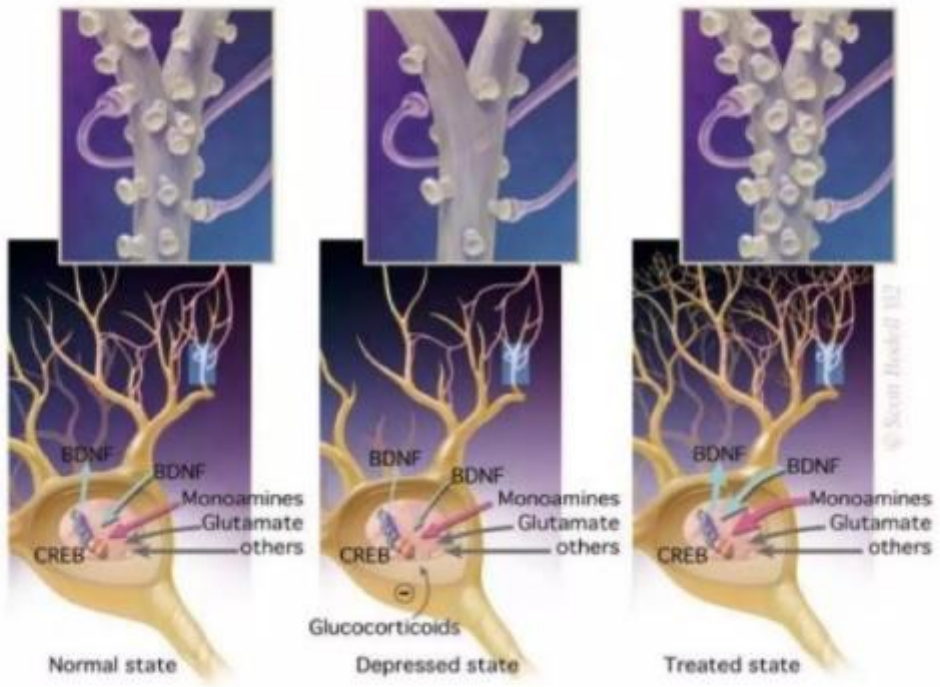
Growth hormone	❖Characteristic secretory surge during the first few hours of sleep ❖Blunted GH response to Clonidine, an α_2-receptor agonist ❖Blunted response to nonselective adrenergic agonists (Desipramine) ❖Decreased CSF somatostatin levels
Prolactin	❖Blunted prolactin response to various 5-HT agonists

IMMUNOLOGICAL HYPOTHESIS



- Decreased lymphocyte proliferation in response to mitogens
- Decreased natural cell killer activity
- Increased positive acute phase reactants
- Increased cytokines levels(IL-1,IL-6)

BDNF HYPOTHESIS



NEURONAL PLASTICITY

- Brain mechanisms for adaptation to stress plays fundamental role in the pathophysiology of mood disorders
- Antidepressants & mood stabilizers act by targeting these processes
- In mammalian hippocampus neuronal arborization & formation of new neurons are decreased by stress & increased by 5HT and NE

2nd messenger system hypothesis

- **Altered platelet phosphatidyl inositol**
- **Abnormal intracellular calcium metabolism**

Electrolyte abnormalities

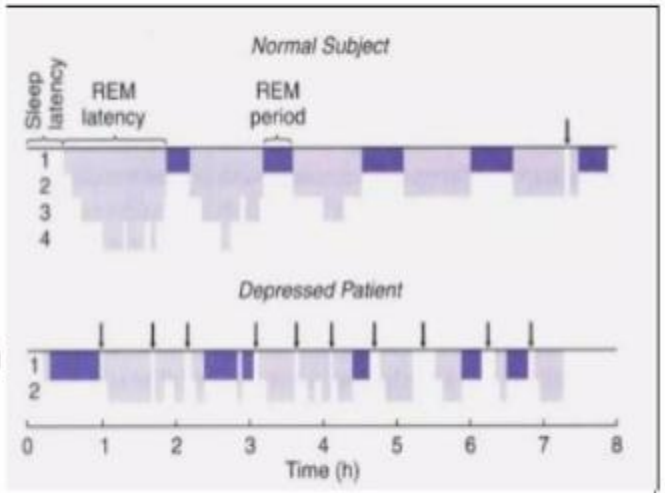
- **Intracellular sodium is increased in mania & depression and normalizes with recovery**
- **Decreased sodium pump in RBCs & increased intracellular calcium in WBC and platelets**

Kindling effect

- **Like seizures, mood episodes can occur without obvious triggers, and have fairly abrupt beginnings and endings**
- **Initial stress---mood episodes----episodes beget episodes—frequency increases/ worsens**

Sleep changes

- **Impaired sleep continuity and duration**
- **Decreased stage 3 and 4 sleep**
- **Decreased REM latency**
- **Increased proportion of REM sleep in the early part of the night**
- **Decreased REM latency may persist & indicate a vulnerability to relapse**



گذرگاههای انتقال دهنده های عصبی

گذرگاه های انتقال دهندهٔ عصبی که با هیجان ارتباط دارند:

- دوپامین: احساسات خوشایند مرتبط با پاداش را ایجاد می کند.
- سروتونین: بر خلق و هیجان تاثیر دارد.
- - نوراپی نفرین: انگیختگی و هوشیاری را تنظیم می کند.

- آندروفین: با ایجاد احساسات خوب برای مقابله با درد و اضطراب و ترس از احساسات ناخوشایند جلوگیری

می کند.

گذرگاه دوپامین برای شناختن انگیزش و هیجان خیلی اهمیت دارد و وظیفهٔ اصلی آن ایجاد احساسات مثبت یعنی تجربهٔ لذت یا پاداش است

دوپامین

آزاد شدن دوپامین احساسات خوب ایجاد می کند. وقتی افراد با رویدادهایی که از پاداش و انتظار لذت خبر می دهد مواجه می شوند، نورون ها دوپامین را به داخل سیناپس آزاد می کنند که باعث هیجان مثبت و عاطفهٔ مثبت و عملکرد بهتر می شود. آزاد شدن دوپامین احساسات مثبت ایجاد می کند .

زیست شناسی پاداش

زیست شناسی پاداش: آزاد شدن دوپامین علاوه بر اینکه از پاداش قریب الوقوع خبر می دهد به ما یاد می دهد که کدام رویدادها در محیط پاداش دهنده است یعنی آزاد شدن دوپامین زیست شناسی پاداش را توضیح می دهد. محرک های که از پاداش خبر می دهند باعث آزاد شدن دوپامین می شوند. مثلاً وقتی بوی شیرینی به مشام می رسد دوپامین آزاد می شود. این خود شیرینی نیست که باعث می شود مغز دوپامین آزاد کند بلکه انتظار غذا باعث می شود دوپامین آزاد شود. چون دوپامین با انتظار پاداش آزاد می شود. از فکر کردن خوردن شیرینی بیشتر از زمانی که شیرینی می خوریم احساس لذت می کنیم.

زیست شناسی پاداش

آزاد شدن دوپامین زمانی بیشتر است که رویدادهای پاداش دهنده به صورت پیش بینی نشده باشد. بنابراین وقوع پیش بینی نشده و غیر منتظرهٔ پاداش بیشتر از وقوع رویدادهای پاداش دهنده احساس خوب ایجاد می کند. آزاد شدن دوپامین با دو رویداد مغزی ارتباط دارد: دوپامین احساسات مثبت ایجاد می کند و پاسخ های گرایشی هدفمند را فعال می کند . آزاد شدن دوپامین رفتارهای گرایشی به سمت رویدادهای پاداش دهنده را تحریک می کند، رفتار گرایشی فرد ادامه می یابد و تا رسیدن به هدف نیرومندی آن بیشتر می شود.مثلاً با دیدن شیرینی آزاد شدن دوپامین علاوه بر احساسات مثبت ، رفتار با انگیزهٔ جستجو برای یافتن و خوردن آن را به وجود می آورد

هیپوتالاموس	• ۱ – هیپوتالاموس مرکز تنظیم اعمال مختلفی از جمله گرسنگی، تشنگی، خواب و بیداری و تنظیم دمای بدن است. • ۲ – تنظیم غده هیپوفیز که به غده رهبر معروف است. • ۳– کنترل سیستم عصبی خودمختار (سمپاتیک و پاراسمپاتیک)
پیش مغز میانی	به مرکز لذت مغز معروف است. تحریک این مرکز در انسان لذت شدید و حالت وجد ایجاد نمی کند بلکه احساس کلی مثبتی را به وجود می آورد.
بادامه	• ۱ – رویدادهای تهدیدکننده را تشخیص داده و به آنهاپاسخ می دهد.(ترس، خشم، اضطراب) • ۲ – پردازش اطلاعات هیجانی • ۳– یادگیری تداعی های هیجانی
مدار سپتو–هیپوکامپ	هیجان مرتبط با رویدادهای قریب الوقوع را از نظر لذت مورد انتظار و اضطراب مورد انتظار پیش بینی می کند. در حقیقت مقایسه بین اطلاعات حسی وارده با رویدادهای مورد انتظار را انجام می دهد.
ساخت شبکه ای	در انگیختگی و در فرایند هوشیاری و وظایف انگیزشی و هیجانی مغز، نقش دارد. (سیستم فعال ساز شبکه ای صعودی و نزولی)
قشر پیشانی و عاطفه	• مخزن هدفهای فرد است. • قشر سمت راست، احساس منفی • قشر سمت چپ، احساس مثبت • از لحاظ شخصیت شامل: ۱ – سیستم فعال ساز رفتار (BAS) و ۲ – سیستم بازدارنده رفتار (BIS)

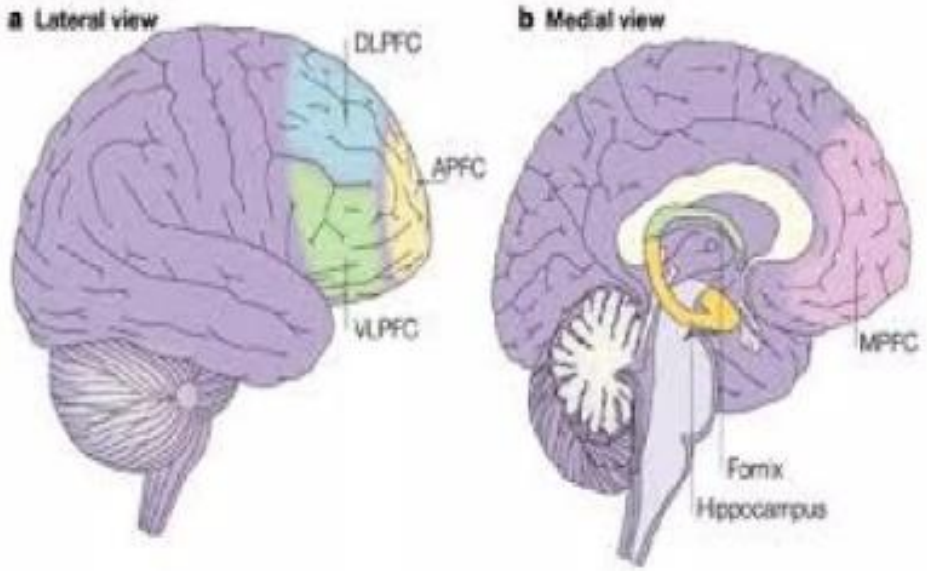
Automatic & voluntary control of emotions

- **Voluntary control**

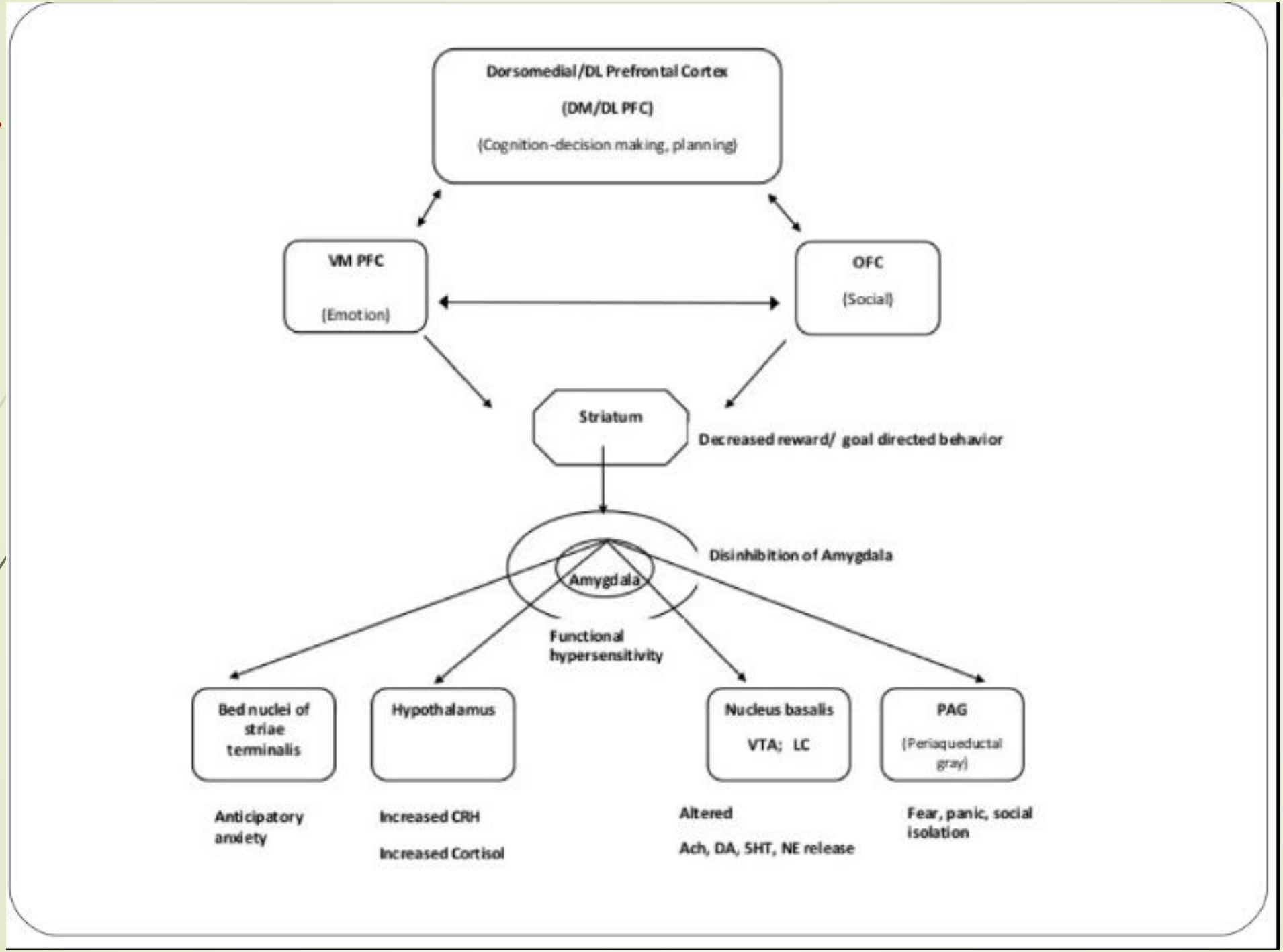
  lateral prefrontal cortical system, DL & VL PFC

- **Automatic control**

  medial PFC (OFC, ACC, DM PFC)



- Lesions to OFC region manifests as :
  - depression,
  - mood instability and
  - anxiety
- Has central role in **self-regulation of emotion and social behavior**
- Elevated metabolic activity or perfusion of the OFC in young to middle-aged Unipolar acutely depressed subjects
- Potentially elevated OFC activity and tissue loss is consistent with the operation of an excitotoxic process

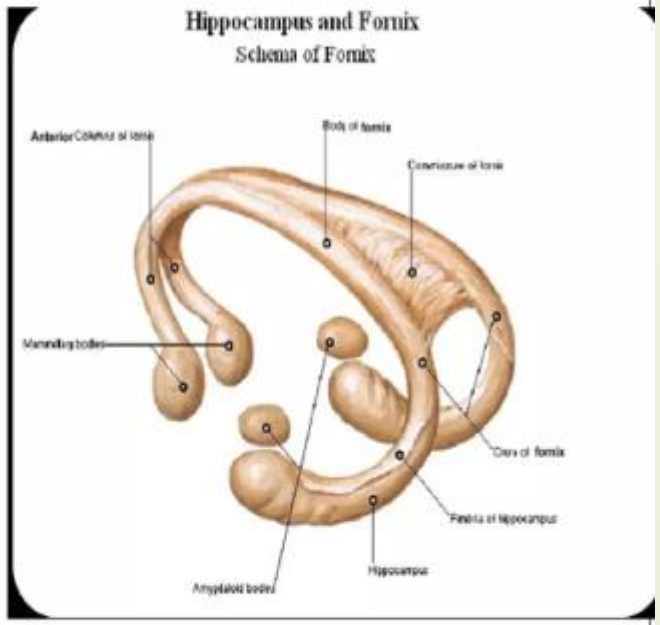

Dorsomedial/DL Prefrontal Cortex
(DM/DL PFC)
(Cognition-decision making, planning)
VM PFC
(Emotion)
OFC
(Social)
Striatum
Decreased reward/ goal directed behavior
Disinhibition of Amygdala
Amygdala
Functional hypersensitivity
Bed nuclei of striae terminalis
Hypothalamus
Nucleus basalis
VTA; LC
PAG
(Periaqueductal gray)
Anticipatory anxiety
Increased CRH
Increased Cortisol
Altered
Ach, DA, SHT, NE release
Fear, panic, social isolation

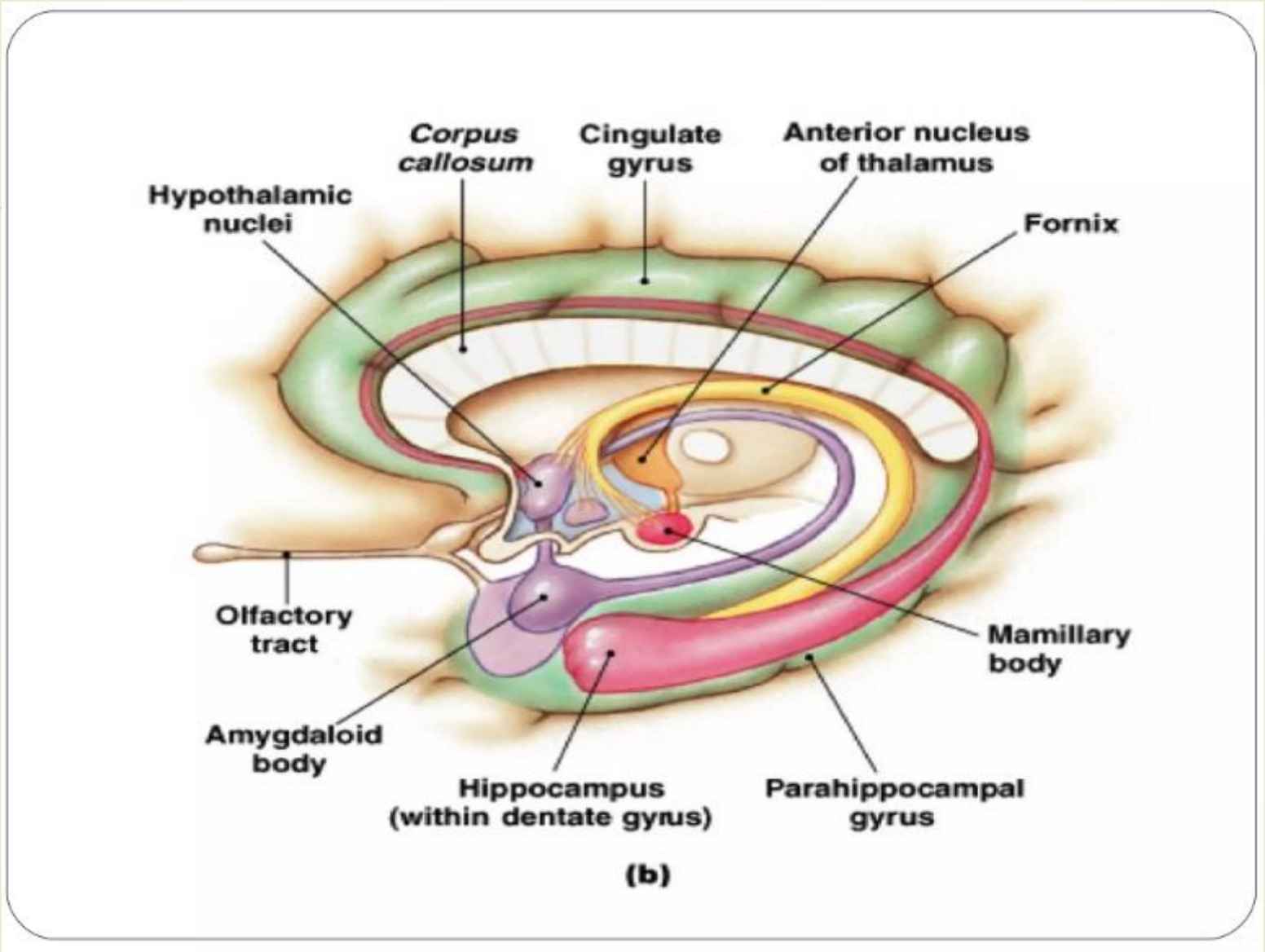
SUBICULAR COMPLEX

- Most inferior component
- Lies between the entorhinal cortex and CA1 subfield of the hippocampus
- Believed to play a role in human epilepsy
- Also implicated in working memory and drug addiction
- Suggested that dorsal subiculum is involved in spatial relations and ventral subiculum regulates the HPA axis

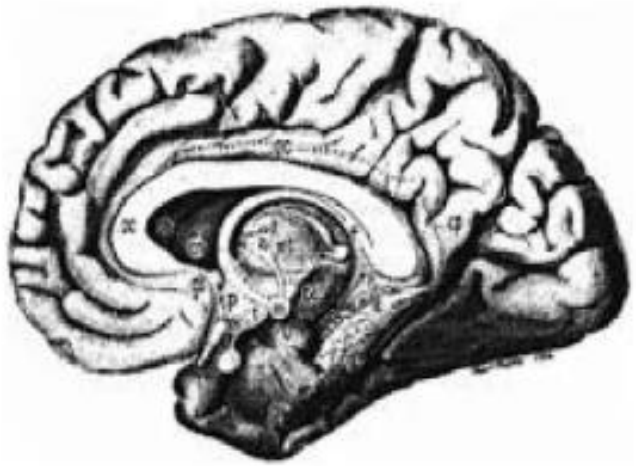
MAMMILLARY BODIES

- Act as a relay for impulses coming from the amygdalae and hippocampi via the mamillo-thalamic tract to the thalamus
- They are involved with the processing of memory & add the element of smell to memories.




Corpus callosum
Cingulate gyrus
Anterior nucleus of thalamus
Hypothalamic nuclei
Fornix
Olfactory tract
Mamillary body
Amygdaloid body
Hippocampus (within dentate gyrus)
Parahippocampal gyrus
(b)

FUNCTIONAL CIRCUITS OF EMOTION





James Papez
(1883-1958)

PAPEZ CIRCUIT

- James Papez's delineation of a circuit unravelled the basis of cortical control of emotion
- Recent studies show that it has a more significant role in memory functions than in emotions
- Papez circuit was later modified by American neuroscientist and physician Paul D

He proposed that emotional expression is

- organized in the hippocampus
- experienced in the cingulate gyrus and
- expressed via the mammillary bodies

- The hypothalamus was considered to be the site where hippocampal processes gain access to the autonomic outflow that controls the peripheral expression of emotional states

EMOTIONAL RESPONSES

- **FEAR:** fear responses are produced by the stimulation of the hypothalamus and amygala. Amygdala is also involved in fear learning. Amygdala destruction abolishes fear and its autonomic and endocrine responses.

- **RAGE AND PLACIDITY:** Rage reponses to minor stimuli are observed after removal of the neocortex. Destruction of the the ventromedial hypothalamic nuclei and septal nuclei also induces rage.

AUTONOMIC AND ENDOCRINE RESPONSES TO EMOTION

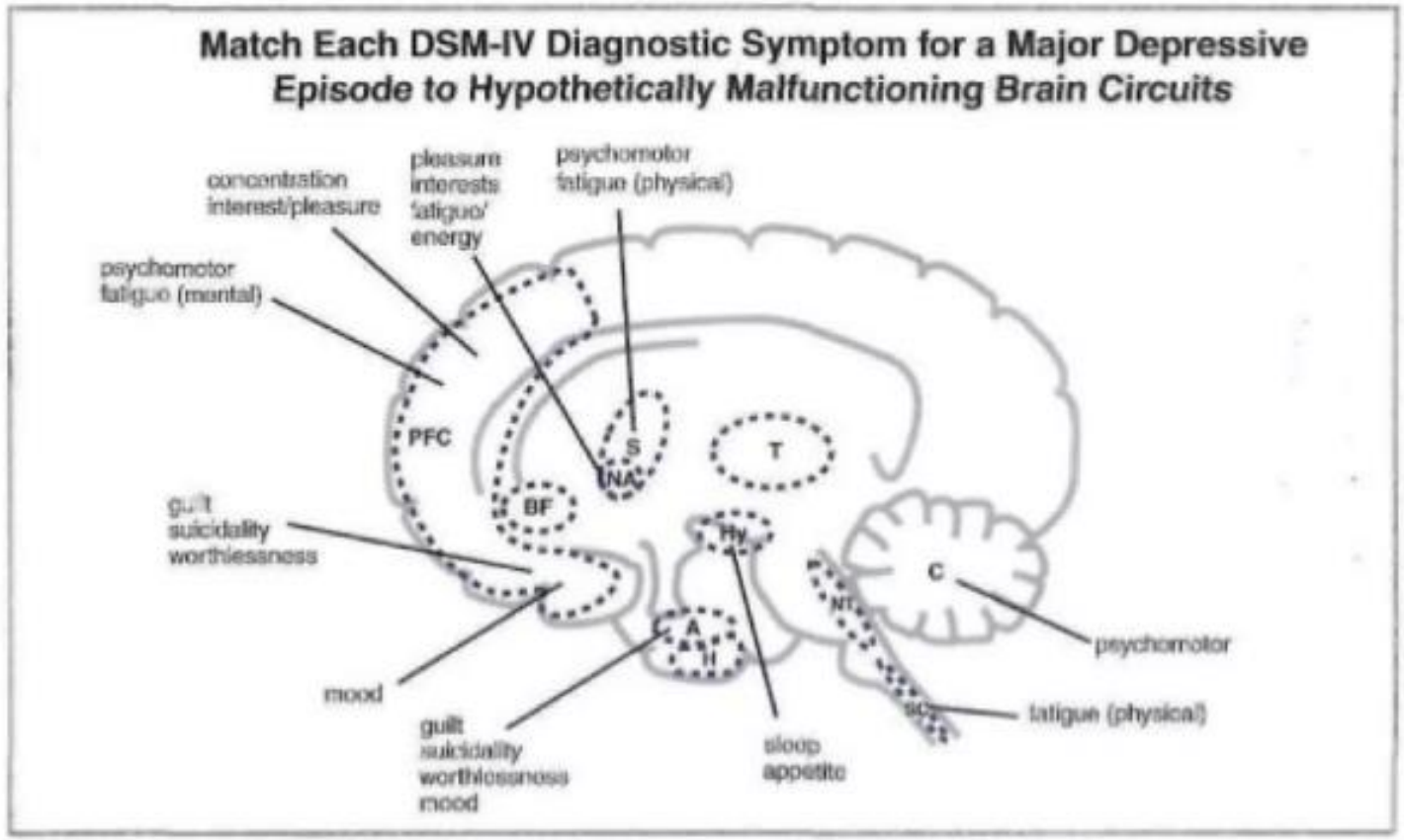
- The stimulation of the cingulate gyrus and hypothalamus can elicit autonomic responses
- The fear and rage responses mediated by the limbic system cause stimulation of various parts of the hypothalamus, produce diffuse sympathetic discharge; fight or fright response
- Stress via cortical and limbic connections causes release of CRH from the paraventricular nuclei of the hypothalamus

Emotional memory

- **Emotion has powerful influence on learning and memory**
- **Amygdala, in conjunction with prefrontal cortex &medial temporal lobe, is involved in consolidation and retrieval of emotional memories**
- **Amygdala, prefrontal cortex and hippocampus are also involved in the acquisition, extinction and recovery of fears to cues and contexts**

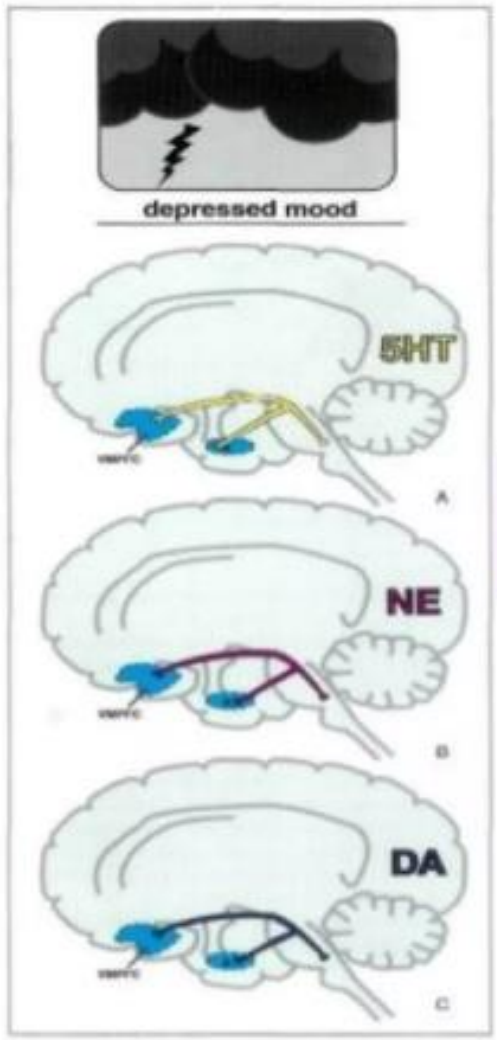


CIRCUITS IN DEPRESSION

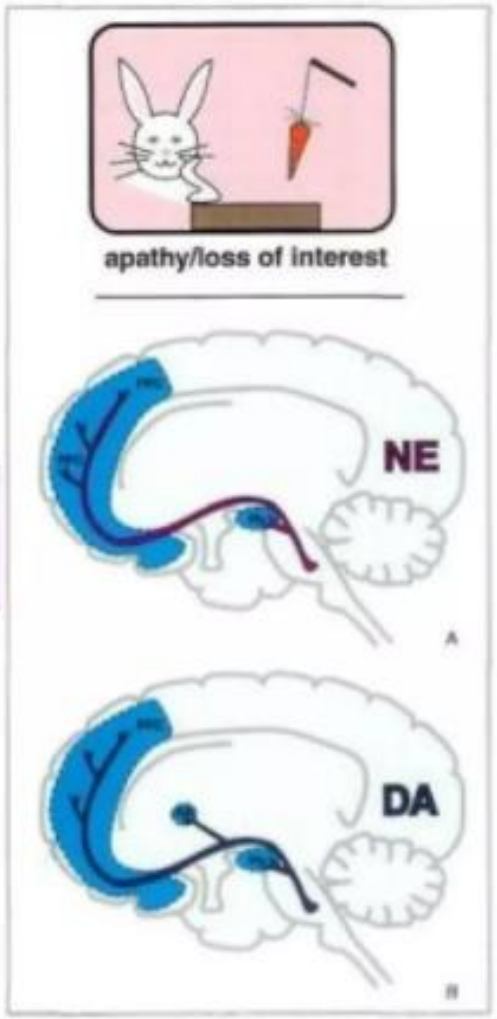


Matching depression symptoms to circuits

Functionality in each brain region is hypothetically associated with a different constellation of symptoms. PFC, prefrontal cortex; BF, basal forebrain; S, striatum; NA, nucleus accumbens; T, thalamus; HY, hypothalamus; A, amygdala; H, hippocampus; NT, brainstem neurotransmitter centers; SC, spinal cord; C,cerebellum.

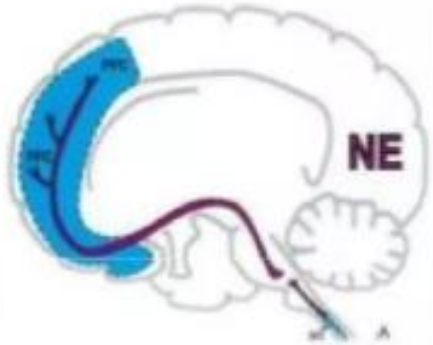


Diffuse DA reduction
Diffuse 5-HT reduction
NE dysfunction



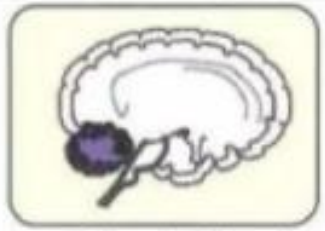


fatigue

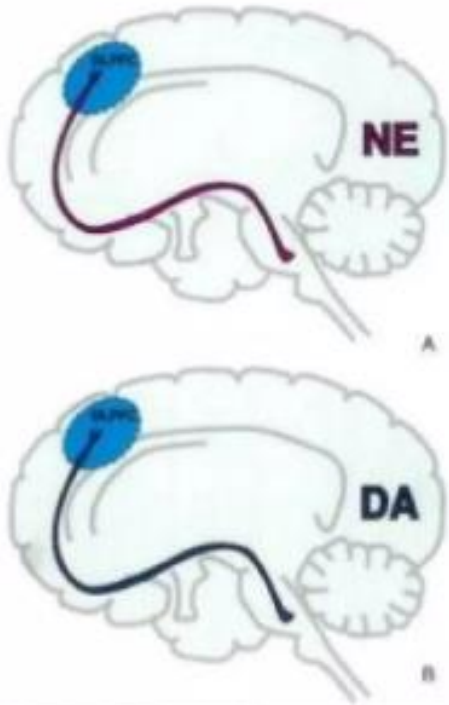


Diffuse DA reduction
Diffuse 5-HT reduction
NE dysfunction

Decreased neuro-transmission in MFB



executive dysfunction

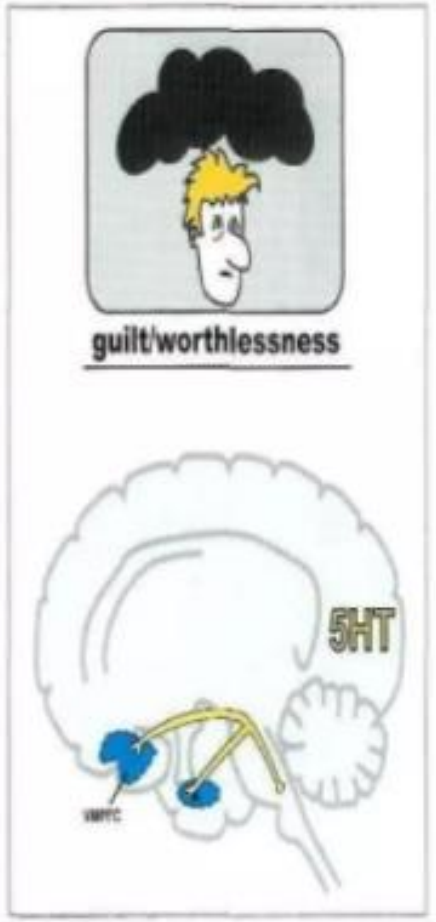


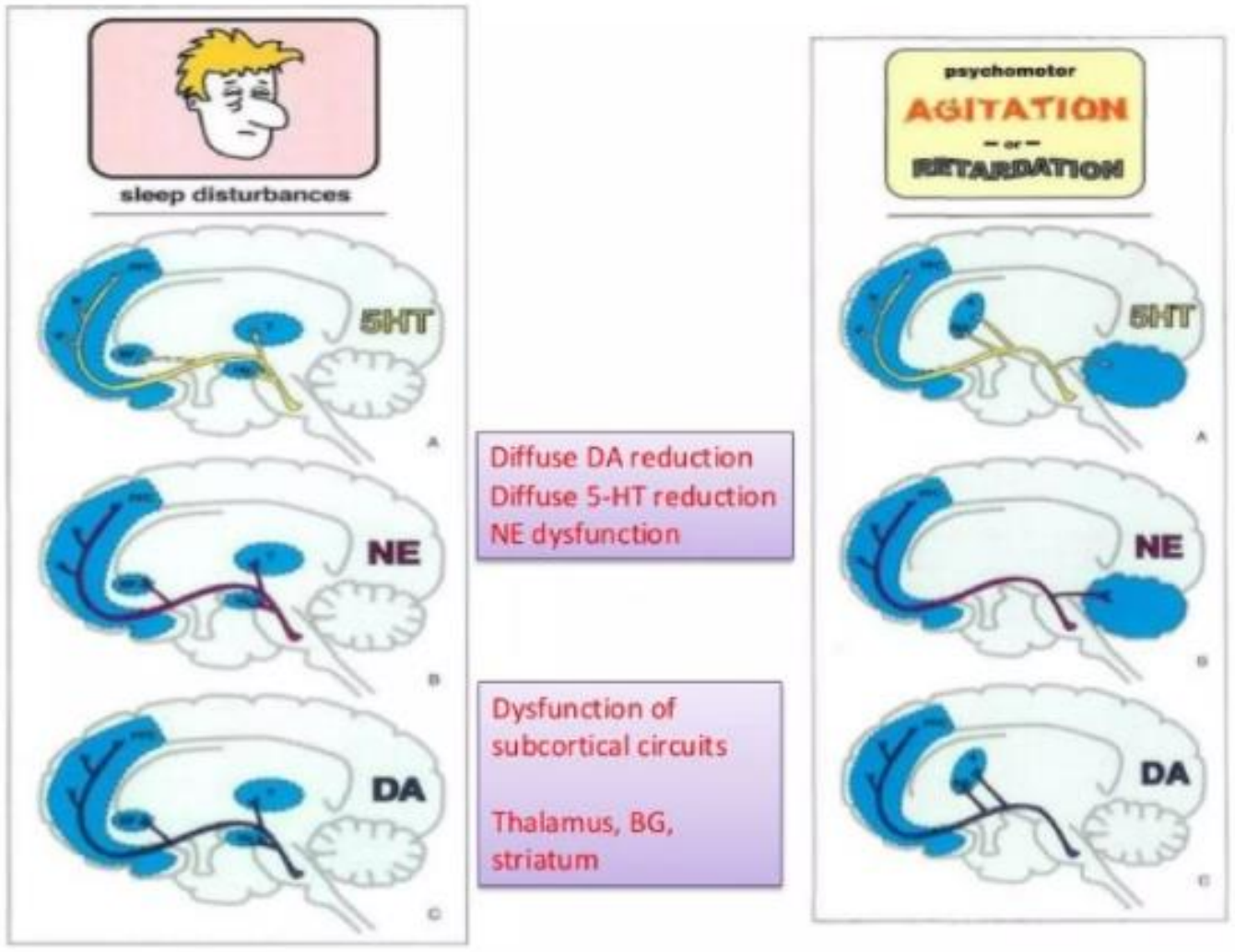


Diffuse DA reduction
Diffuse 5-HT reduction
NE dysfunction



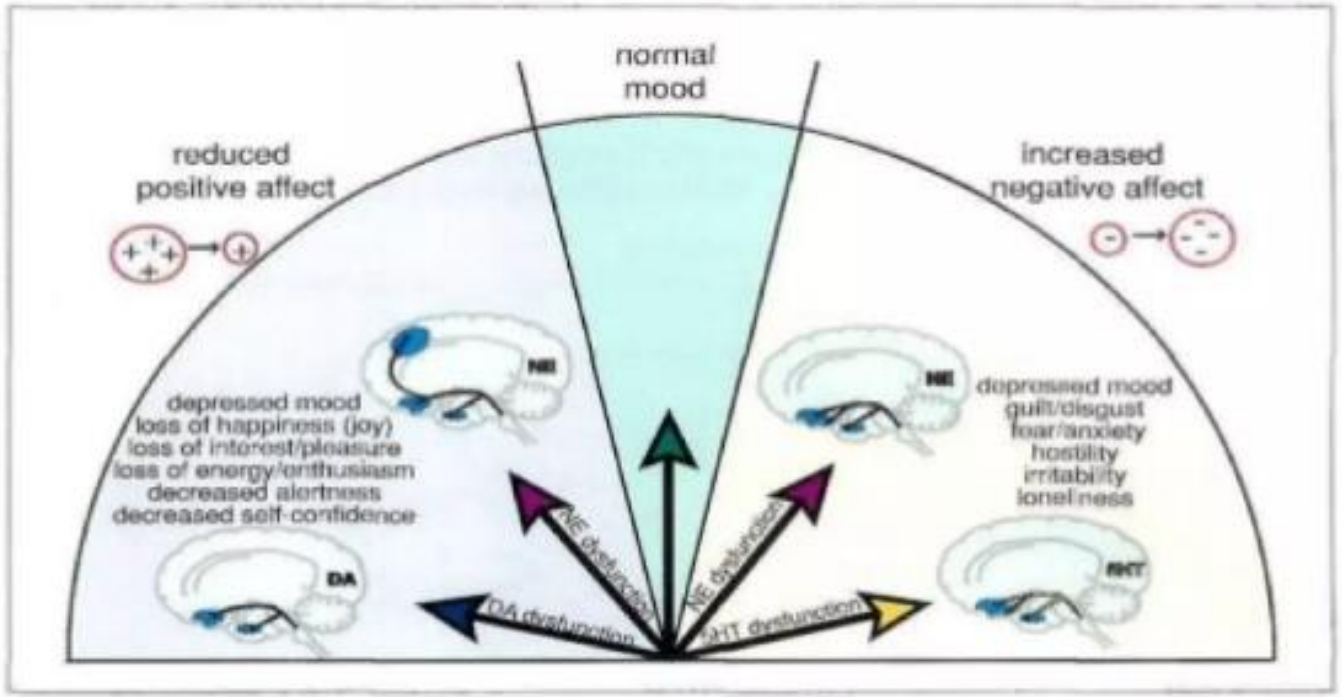
Diffuse DA reduction
Diffuse 5-HT reduction
NE dysfunction




sleep disturbances
5HT
NE
DA
Diffuse DA reduction
Diffuse 5-HT reduction
NE dysfunction
Dysfunction of subcortical circuits
Thalamus, BG, striatum
psychomotor
AGITATION
– or –
RETARDATION
5HT
NE
DA

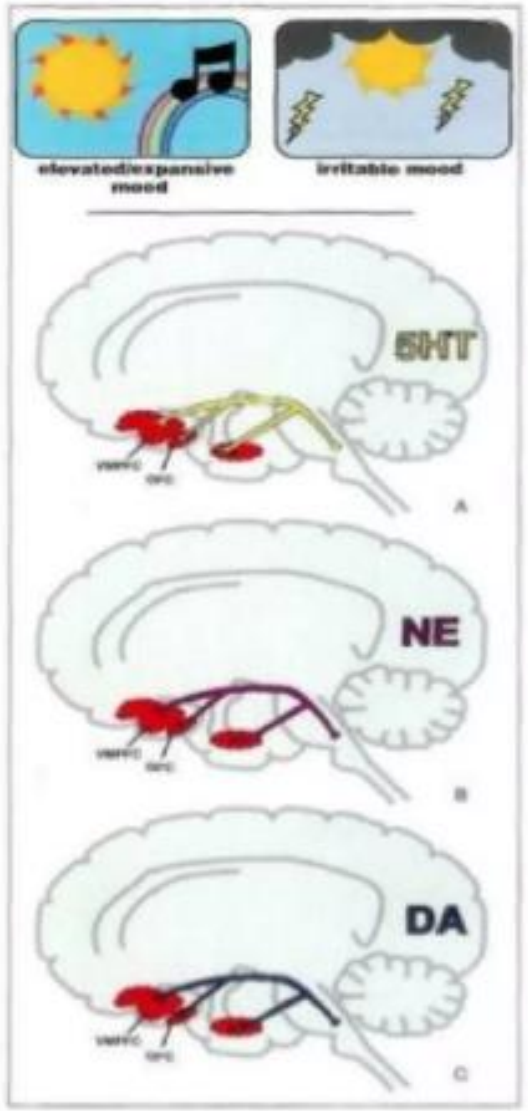
diffuse DA reduction
NE dysfunction

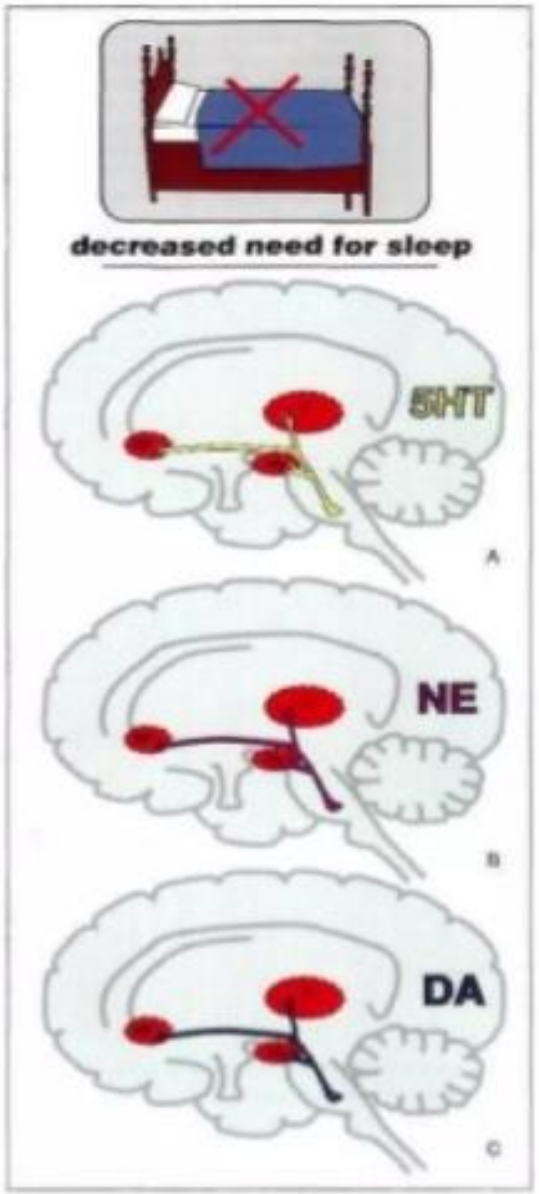
Diffuse 5-HT reduction
NE dysfunction

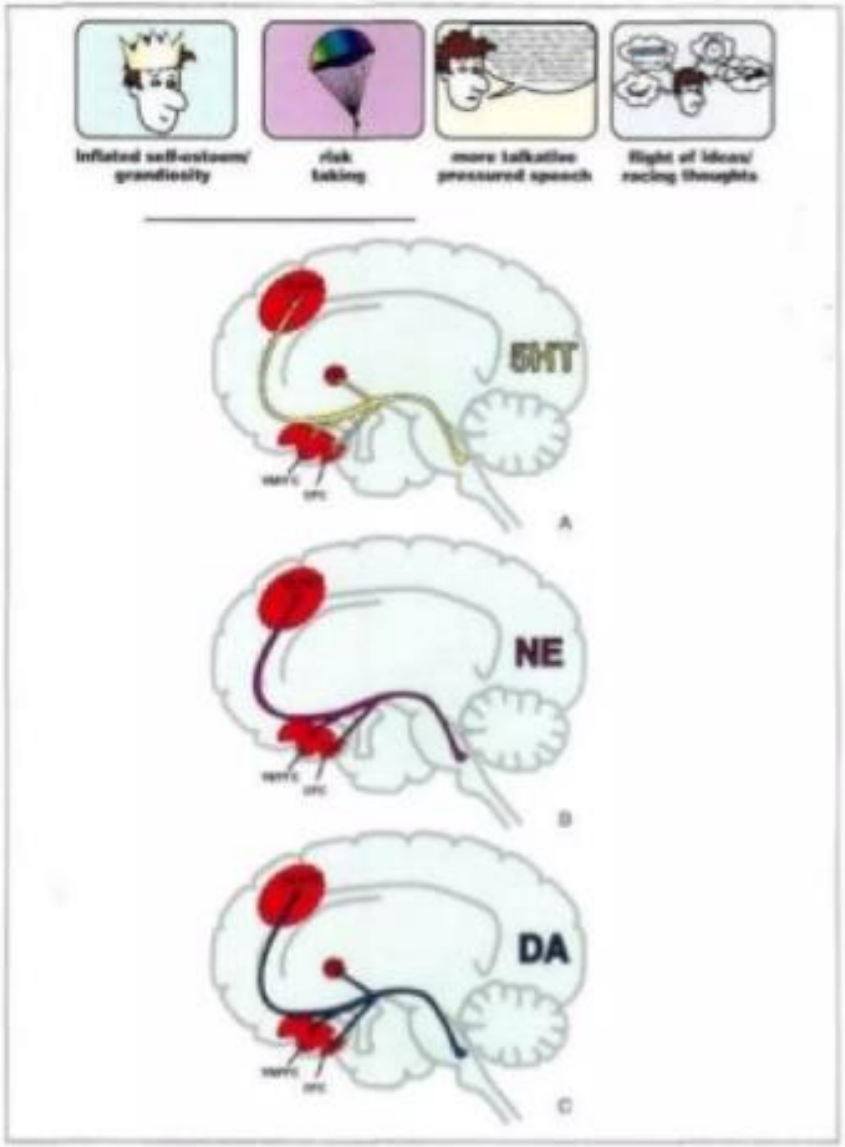




CIRCUITS IN MANIA


elevated/expansive mood
irritable mood
5HT
NE
DA


decreased need for sleep
5HT
NE
DA



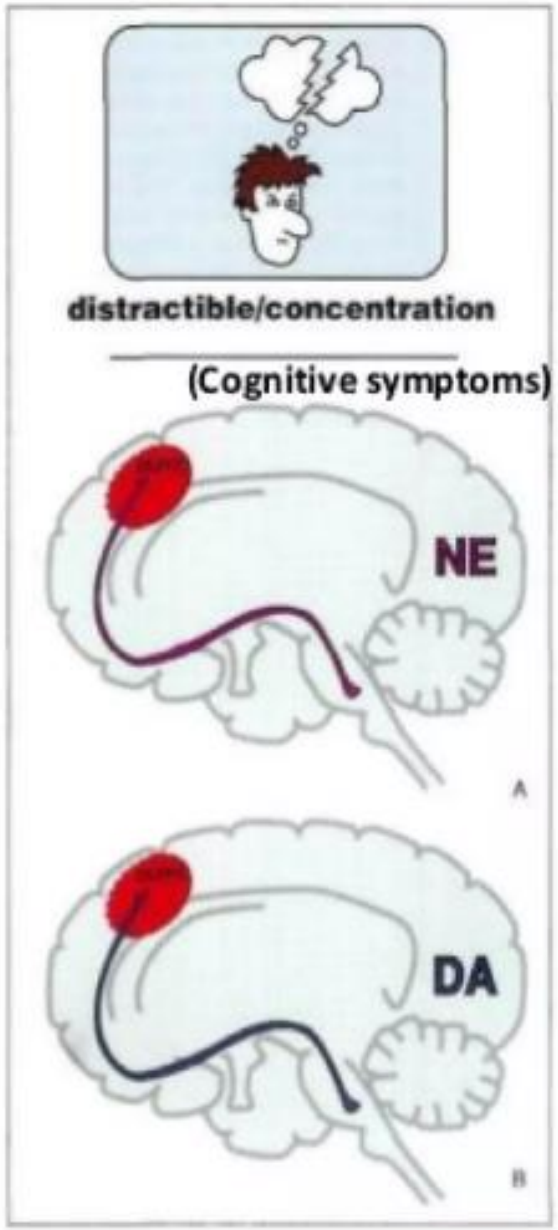
Note:-

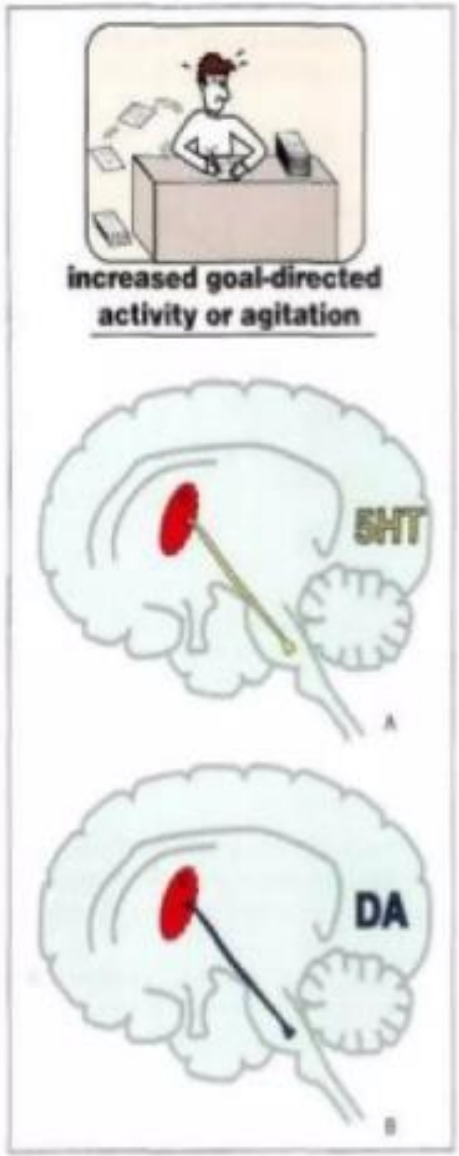
Grandiosity, Flight of Ideas, Racing thoughts are due to hyperactivity in the nucleus accumbens

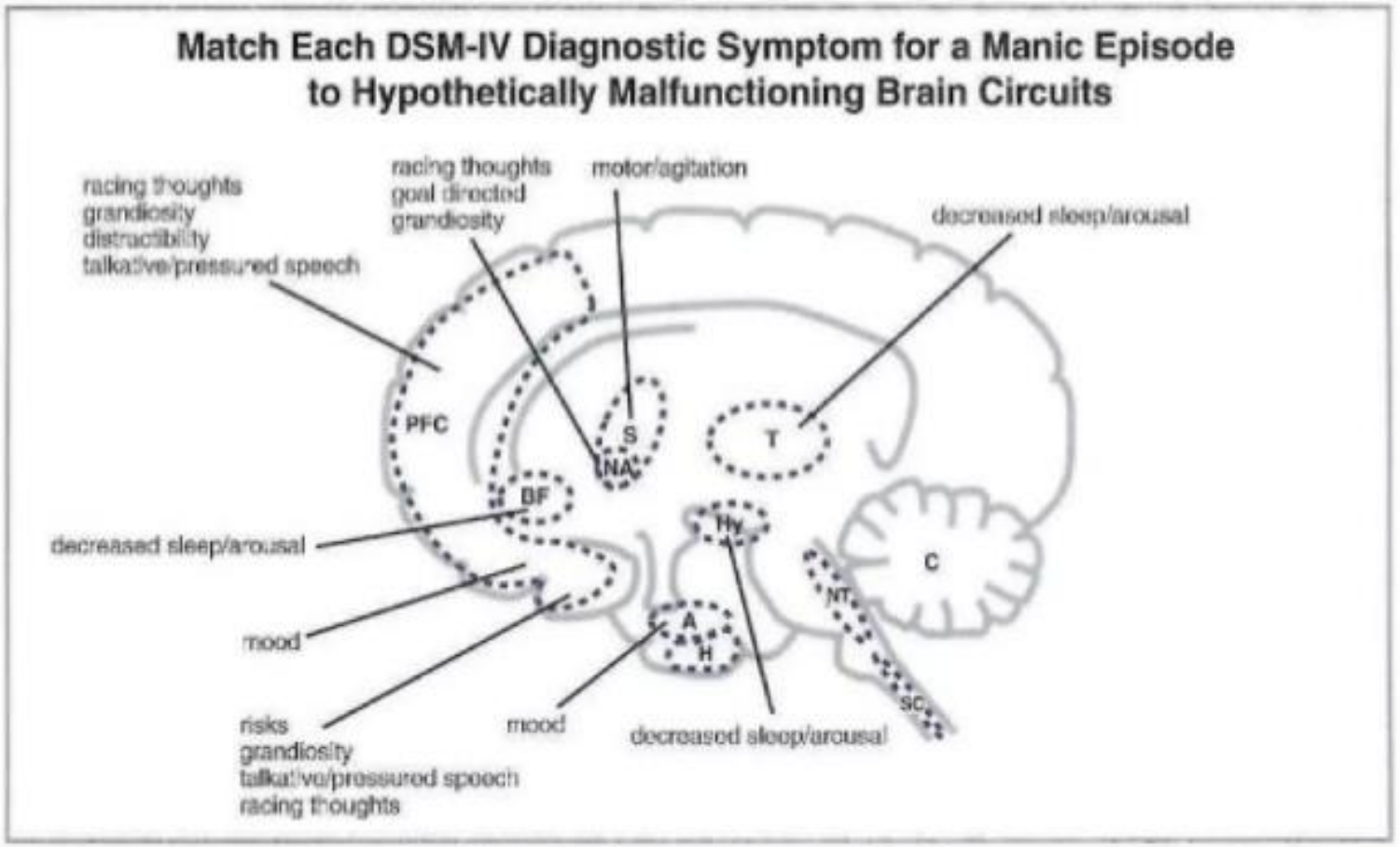
Regulated by 5HT & DA

Risk taking, pressured speech (poor impulse control) due to hyperactivity in OFC,DLPFC,VMPFC

Regulated by 5HT, DA & NE


distractible/concentration
(Cognitive symptoms)
NE
A
DA
B


increased goal-directed
activity or agitation
5HT
A
DA
B



Matching mania symptoms to circuits.

Functionality in each brain region may be associated with a different constellation of symptoms.
PFC, prefrontal cortex; BF, basal forebrain; S, striatum; NA, nucleus accumbens; T, thalamus; HY, hypothalamus
A, amygdala; H, hippocampus; NT, brainstem neurotransmitter centers; SC, spinal cord; C, cerebellum

uses of Neuroimaging in mood disorders

MRI

- ❑ Reduced hippocampal volume in individual with MDD (Average 8% on left, 10% on right)
- ❑ Reduction in grey matter volume in PFC ventral to genu of corpus callosum
- ❑ Findings remain inconclusive in regard to amygdala
  (In adults -increased amygdala volume, reverse in children and adolescents)

MRS	❖ Specific studies suggest that NAA may be reduced in the hippocampus of depressed patients
	❖ **Elevated choline levels in the basal ganglia of mood disorder subjects**
White mater changes	❖ **White matter hyperintensities (WMHs),** especially of the deep frontal cortex and BG- characteristic of UPD and BD
	❖ Increased white matter hyperintensities associated with - late onset depressive disorder - greater severity and poorer treatment response - presence of vascular risk factors

uses of Neuroimaging in mood disorders

Postmortem study of UPD and BD showed **volumetric reductions of :**

- **left nucleus accumbens,**
- **bilateral pallidum, and**
- **right putamen**

Metabolic activity/perfusion elevated in manic or hypomanic as well as depressed samples

---

Enlargement of the BG nuclei - antipsychotic regimens for BD patients

Ventricular enlargement (mostly of the third or lateral ventricles) in UPD: In old or chronically depressed samples with late-onset illness

Excitotoxic processes operating in medial-temporal or lateral-prefrontal cortical tissue could cause ventricular enlargement

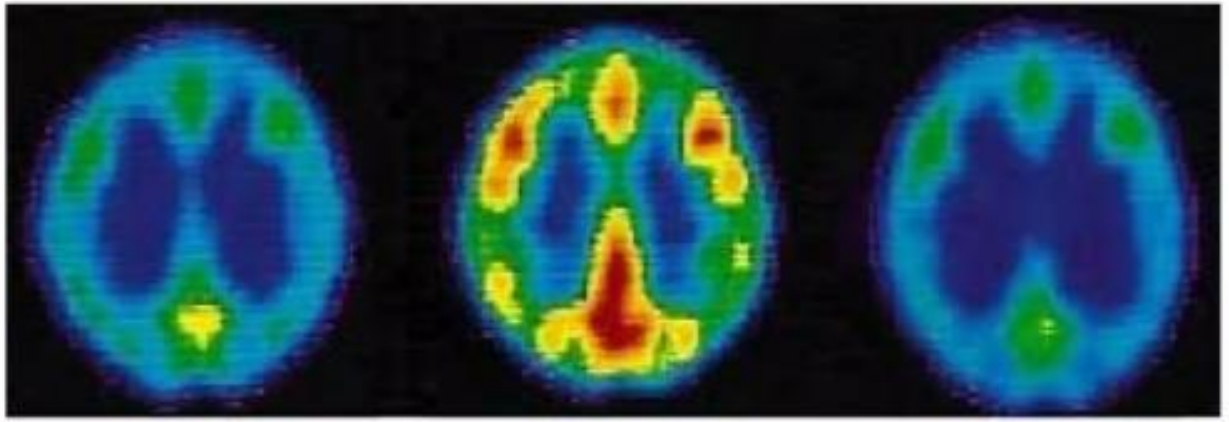
---

Decreased glial cell numbers(ACC)

Decreased neuronal size and density(ACC,PFC)

Decreased synaptic markers(PFC)

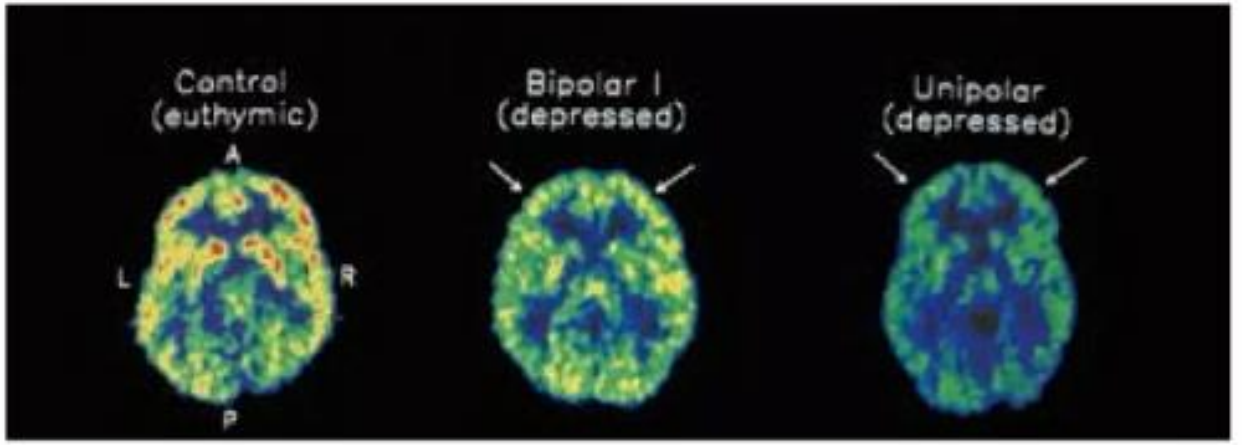
PET SCAN IMAGES



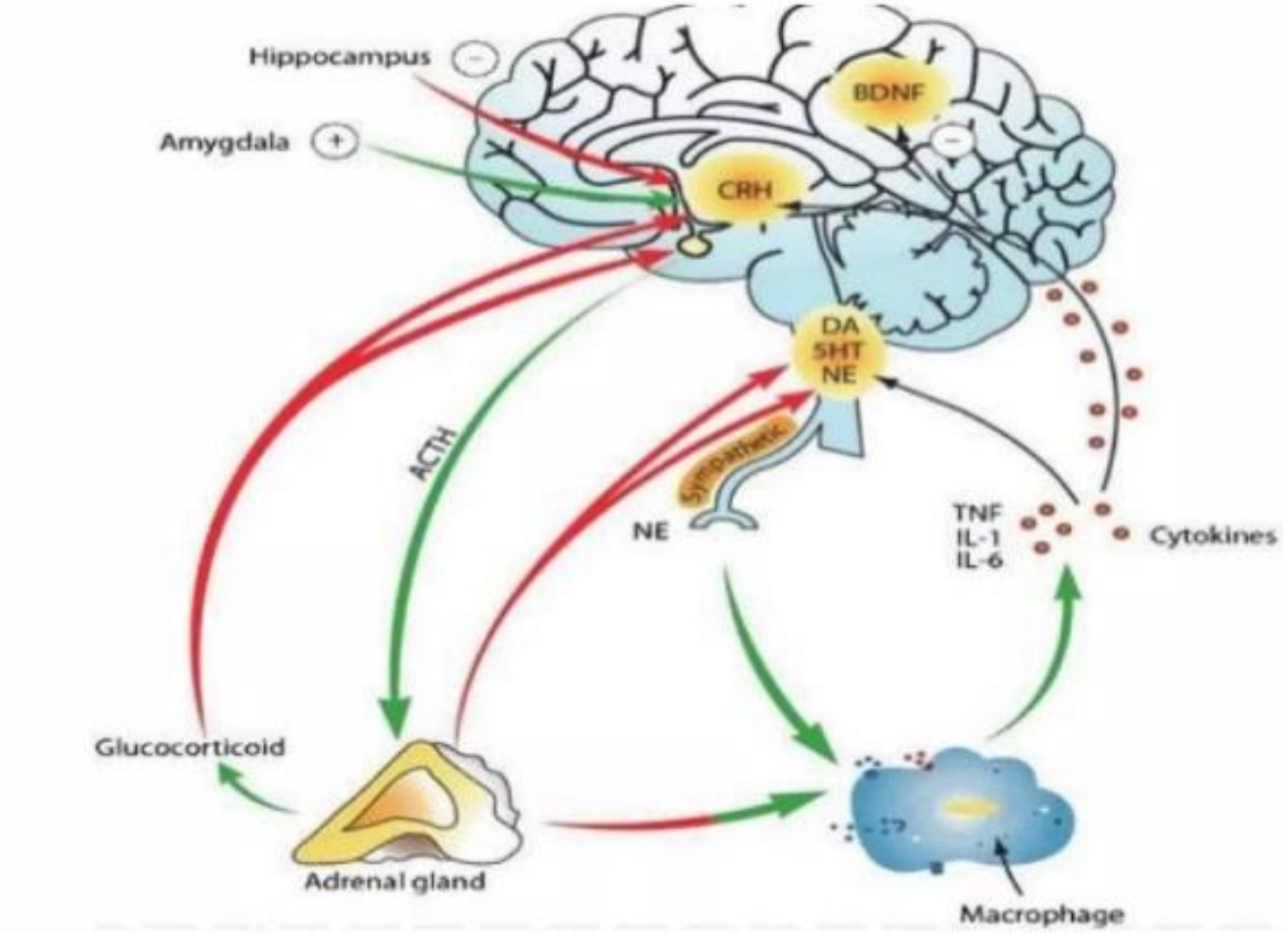
Depressed state
(May 17)

Manic state
(May 18)

Depressed state
(May 27)



OVERVIEW OF NEUROBIOLOGY OF EMOTIONS



REFERENCES

- Kaplan and Saddock's Comprehensive text book of psychiatry 9th edition
- Stephen M. Stahl's Essential psychopharmacology 4th edition
- Shorter oxford text book of psychiatry 6th edition
- Allan Tassman's Psychiatry 4th edition