

产后抑郁症病理生理和影响因素的研究进展

杨靖梅^{1*}, 吴馨婷¹, 闫锦威¹, 王学军^{2#}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海红十字医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

产后抑郁症(Postpartum depression, PPD)是产后最常见的精神疾病, 每年约有50万妇女受到此病困扰。最危险的影响因素是情绪或焦虑等精神障碍史, 特别是怀孕妇女更易受到体内激素或外界环境影响而患病。有证据表明围产期是包括抑郁症在内的心理疾病特别高发的时期, 产后六个月妇女的抑郁症发生率是未生育女性的2~3倍。国际上认为产后抑郁症的患病率约为10%~20%, 然而其流行程度在不同文化和不同经济状况的国家中表现出很大差异。本文综述了产后抑郁症主要的病理生理机制和影响因素, 旨在为产后抑郁的神经生物学基础提供理论依据, 着重讨论产后抑郁症生理学中神经内分泌变化、神经递质改变及遗传学的参与, 整合这些发现来理解产后抑郁症的病理生理机制。

关键词

产后抑郁症, 激素, GABA, 神经传导, 中枢神经递质

Research Progress on Pathophysiology and Influencing Factors of Postpartum Depression

Jingmei Yang^{1*}, Xinting Wu¹, Jinwei Yan¹, Xuejun Wang^{2#}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Postpartum depression (PPD) is the most common Postpartum psychiatric disorder, affecting about

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨靖梅, 吴馨婷, 闫锦威, 王学军. 产后抑郁症病理生理和影响因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4870-4876. DOI: 10.12677/acm.2022.125706

half a million women each year. The greatest risk factor is a history of mood or anxiety disorders, especially in pregnant women, who are more likely to be affected by hormones or the environment. Evidence shows that during the period of perinatal period, the incidence of psychological diseases including depression is especially high, and the incidence of depression in women six months after delivery is 2~3 times that of women who have not given birth. It is internationally believed that the prevalence of postpartum depression is about 10%~20%, but its prevalence varies greatly among countries with different cultures and economic conditions. This paper reviews the main pathological physiological mechanism and influence factors of postpartum depression, aims to provide theoretical basis for postpartum depression neurobiological basis, focuses on postpartum depression neuroendocrine changes in physiology, altered the neurotransmitter, and the participation of genetics, integration of these findings for understanding the pathophysiology of postpartum depression.

Keywords

Postpartum Depression, Hormone, GABA, Nerve Conduction, Central Neurotransmitter

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

10%到20%的产后女性会经历焦虑或抑郁,这对母亲、孩子和家庭都有不利影响。关于这些情感障碍发生在母亲身上时的神经联系,我们所知甚少,但与女性生命中其他时期发生的情感障碍相比,这些情感障碍在产后时期确实具有独特的神经特征。鉴于受产后焦虑和抑郁影响的神经系统与参与母亲护理行为的系统重叠并相互作用,母婴互动非常容易受到干扰。因此,在母亲心理健康、母婴关系以及介导它们的神经生物学机制之间存在着错综复杂的相互作用,这需要成为未来研究的重点。

2. 生物因素:包括神经内分泌、表观遗传和神经炎症

由于症状多在孕期或产后出现,有学者认为生殖激素水平的改变是产后抑郁症发病的有力影响因素。孕期较低水平的催产素已被证明是产后抑郁症和症状严重程度的预测因子[1],胎盘促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)也是产后抑郁症的一个重要预测因子。孕酮的代谢物异孕酮已被证明具有抗焦虑和抗抑郁作用。此外,有研究表明妊娠期神经类固醇水平升高,而产后急剧下降,在抗抑郁药物治疗后又再度升高,也是类固醇于抑郁症相关的有力证据。其他因素也被作为产后抑郁症的生物标志物进行研究,例如 β -内啡肽水平升高、血小板血清素水平降低、单胺氧化酶a密度升高、omega-3水平降低和维生素D水平降低都与患产后抑郁症的风险增大有关。

3. 遗传学与产后抑郁症

根据双胞胎和家庭研究,候选基因研究主要集中在先前与重度抑郁症有关的基因,如血清素转运体、色氨酸羟化酶-2 (tryptophan hydroxylase-2, TPH2)、儿茶酚-o-甲基转移酶(Catechol-O-methyl transferase, COMT)、单胺氧化酶(Monoamine Oxidase, MAO)和脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)。雌激素受体 α 基因(estrogen receptor alpha gene, ESR1)在围产期内分泌变化中起着重要的调节作用。在两项研究中,ESR1的多态性与产后抑郁症状相关[2][3]。还有新出现的

证据表明 5-羟色胺转运体(serotonin transporter, 5-HTT)突变与产后抑郁症有关[4]。例如, 5-羟色胺转运体基因 5-HTT 的多态性可以预测产后早期的抑郁症。单胺氧化酶 A (Monoamine oxidase A, MAOA) 是一种参与胺氧化脱胺的酶, 包括多巴胺、去甲肾上腺素和血清素。MAOA 基因编码的多态性也被发现与产后抑郁症有关, 有研究表明催产素(oxytocin, OXT)或催产素受体(oxytocin receptor, OXTR)基因编码的单核苷酸多态性也与产后抑郁相关[5]。有发现表明下丘脑 - 垂体 - 肾上腺系统(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)与产后抑郁症有关。蛋白激酶 C β 型(Protein Kinase C beta type, PRKCB)已被证明通过糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-release hormone, CRH)信号传导间接调节 HPA 轴, 该基因的突变也与产后抑郁症相关。此外, GRs 和促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 (corticotropin-releasing hormone receptor 1, CRHR1)的多态性也与产后抑郁症相关[6]。CRHR1 多态性也与抑郁症状的严重程度呈正相关。这些基因变化与产后抑郁症相关的神经内分泌异常有关。

4. 产后抑郁症的表观遗传机制

上一节重点关注了与产后抑郁症相关的候选基因和潜在途径, 除此之外, 表观遗传因素也可能发挥作用。表观遗传因素是指与 DNA 序列变化无关的基因表达变化, 是影响基因转录的染色质结构(甲基化或组蛋白修饰)的变化。基因表达的表观遗传变化是由环境影响引起的, 是环境和遗传之间的交互作用, 下面将回顾产后抑郁症相关的表观遗传变化的新证据。

一项雌激素介导的表观遗传靶向研究确定了与产后抑郁症相关的 DNA 甲基化谱, 并将其与雌激素治疗小鼠海马中雌二醇诱导的 DNA 甲基化谱进行交叉参照。这两种 DNA 甲基化图谱之间的重叠表明, 有产后抑郁症风险的个体可能在两个基因上对雌激素介导的表观遗传变化表现出更高的敏感性。后续的研究中发现了基于异染色质蛋白 1, 结合蛋白 3 (heterochromatin protein 1, binding protein 3, HP1BP3)和四肽重复结构域 9B (tetratricopeptide repeat domain 9B, TTC9B)基因表达水平预测产后抑郁症的能力, 表明这两个基因的表观遗传修饰可能代表了产后抑郁症的生物标志物, 可以用来预测个体的风险。对与产后抑郁症相关的 OXTR 基因的潜在表观遗传修饰的研究表明, 在患产后抑郁症的女性中, 基因型和 DNA 甲基化之间存在相互作用。血清雌二醇水平与产后抑郁症患者 OXTR 基因 DNA 甲基化呈负相关。产后抑郁症的表观遗传修饰研究刚刚兴起, 但这些研究证明了前景, 并提供了潜在的病理生理机制的见解。这些研究指出了表观遗传修饰与生殖激素和神经类固醇水平的信号传导之间的相互作用, 连接了与产后抑郁症有关的多种机制, 并将环境和生物(遗传)影响结合在一起。

5. 产后抑郁症的神经内分泌机制

围产期是激素水平发生急剧变化的时期, 也是一个脆弱的情绪障碍时期。本节将重点介绍神经内分泌异常在产后抑郁症中的作用, 重点介绍生殖激素以及压力激素(皮质醇、ACTH、CRH)及其神经类固醇代谢产物的作用。生殖激素水平的变化与产后抑郁症的发生存在明显的关系, 症状出现的时间与生殖激素水平的急剧变化相一致, 因此很难忽视这些激素波动的潜在重要性。

雌激素——雌激素水平在分娩前急剧上升, 达到基线值的 1000 多倍, 然后在分娩后急剧下降。有研究表明产后抑郁症妇女可能会表现出对雌激素信号更加敏感, 此外, 已知雌性激素信号可以影响情绪的其他途径, 如 HPA 轴。这表明生殖激素的失调可能会影响应激激素的水平。在实验动物模型中, 已经证实雌二醇的戒断会诱发类似抑郁的行为。去卵巢大鼠表现出类似抑郁的行为, 而雌二醇治疗可以逆转这些行为。在假孕实验中, 采用外源性孕酮和雌二醇来模拟围生期的激素波动, 假孕小鼠停用激素增加了抑郁样行为, 持续使用雌二醇治疗后减少。这些实验表明, 在受控的系统中, 生殖激素的停用足以诱发类似抑郁的行为, 而雌激素治疗在产后抑郁症动物模型中也能发挥抗抑郁作用。

催产素——催产素与产后抑郁症相关很大程度上是由于催产素哺乳中所起的作用有关。与这一观点相一致的是，母乳喂养期间的催产素水平与抑郁症状呈负相关，血浆催产素水平的下降可预测产后抑郁症的发展。催乳素类似于催产素，催乳素在哺乳和母性行为中有着公认的作用。此外，产后抑郁评分较高的女性和患产后抑郁症风险较高的女性的催乳素水平也较低[7]。因此，有人认为泌乳失败和产后抑郁症可能具有共同的病理生理机制。催乳素基因敲除小鼠在母性行为 and 泌乳方面存在显著缺陷，同时小鼠也表现出类似焦虑的行为，但没有报告显示类似抑郁的行为发生改变。这些研究表明，催乳素在调节正常的母亲行为方面发挥了作用，而不是特别涉及产后抑郁症。

应激激素——HPA 轴功能障碍与产后抑郁症潜在的神经病理学有关。压力是产后抑郁症的主要风险因素，神经内分泌紊乱是重度抑郁症最一致的发现之一[8]。有证据表明，产后抑郁症妇女 HPA 轴的调节可能功能失调，包括对地塞米松抑制试验的反应性降低和 ACTH 与皮质醇水平的比值改变。已知的不良生活事件会改变下丘脑轴功能，导致情绪障碍的脆弱性增加。因此，表明产后抑郁症 HPA 轴功能障碍的证据可能是与有不良生活事件的患者风险增加相关的附带现象。

6. 神经递质与产后抑郁症

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)——是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质。GABA 信号的改变与重度抑郁症有关。GABA 水平已被证明与患产后抑郁症风险女性的抑郁得分呈负相关[9]，抗抑郁药物治疗的 GABA_A 受体蛋白(GABA_A receptors, GABAARs)能信号转导在很大程度上依赖于神经类固醇对特定的 GABAARs 亚型的作用，特别是那些包含 δ 亚基的亚型。

谷氨酸——是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质。关于谷氨酸在情绪障碍中的作用的的大多数研究都集中在影像学研究和神经回路功能的改变上，只有少数研究研究了谷氨酸信号转导与产后抑郁症的关系。与健康对照组相比，产后抑郁症女性内侧前额叶皮层中的谷氨酸水平显著升高。然而，有研究发现产后抑郁症患者的背外侧前额叶皮层中谷氨酸水平降低[10]。因此，围产期的激素波动可能会改变谷氨酸信号转导。

5-羟色胺——包括 5-羟色胺在内的单胺类物质与严重抑郁症有关，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂用于治疗抑郁症的抗抑郁作用就是明证。色氨酸羟化酶 2 是血清素合成的速率限制步骤中的一种酶，已被认为与产后抑郁症有关。

多巴胺——抑郁症的单胺能假说主要关注血清素，但也有证据表明多巴胺信号在抑郁症中的作用。人类 DR1 基因的突变可能与产后抑郁症有关。Tye 等人最近的一项研究表明，中脑多巴胺神经元的双向控制改变了慢性压力后的类似抑郁的行为：在啮齿类动物中，抑制中脑多巴胺神经元会增加抑郁样行为，而激活中脑多巴胺神经元则会减少抑郁样行为[11]，这表明多巴胺在抑郁中发挥着直接作用。

7. 产后抑郁症的神经炎症机制

炎症反应大致可分为促炎和抗炎两类。炎症反应的改变在正常妊娠期间会发生，神经炎症变化是产后抑郁症神经生物学的影响因素。围产期免疫系统功能的改变以及与抑郁症的联系，导致了一种假设，即神经炎症可能在影响围产期情绪障碍方面发挥了作用。然而，很少有研究直接探讨免疫系统在产后抑郁症中的作用。T 细胞数量已被证明与产后抑郁症状呈负相关。IL-6 和 IL-1 β 水平已被证明与产后妇女抑郁评分显著正相关[12]。另一项研究表明分娩时 IL-6 和 TNF- α 水平升高与产后抑郁有关[13]。关于产后抑郁症相关炎症变化的报道存在矛盾，且报道数量有限，因此难以确定神经炎症是否在产后抑郁症的潜在神经生物学中发挥作用。

8. 产后抑郁症的回路机制

有大量证据表明，与重度抑郁症相关的神经网络发生了改变。产后抑郁症很可能是一种“状态依赖

性”疾病，而不是结构性疾病。

功能性磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)方法表明，与健康对照组相比，产后抑郁症女性在静息状态下的功能连接发生了变化，包括前扣带皮层、杏仁核、海马体、以及背外侧前额叶皮层以及皮质和皮质边缘连通性降低。关于参与社会认知的默认模式网络(default mode network, DMN)的静息状态功能连接的研究表明，产后抑郁症女性的后扣带皮层和右杏仁核之间的连接中断。关于区域同质性的研究也表明，扣带回后、额叶、顶叶、额内侧回、额内侧回的同质性增加。

其他的研究也检测了产后抑郁症患者在执行任务或对婴儿相关刺激作出反应时功能连通性的变化。眼窝额叶皮层对中性刺激的反应活性减弱杏仁核对消极词汇的反应和纹状体对积极词汇反应的减弱与产后抑郁症女性抑郁得分的增加有关。患有产后抑郁症的女性对情感刺激的反应也会降低。在金钱奖励任务中，腹侧纹状体的活动减少也被证实产后抑郁症女性身上。另一项研究表明，背内侧前额叶皮层和杏仁核对消极面部表情的反应活动减弱，与产后抑郁症女性与婴儿相关的敌意增加有关[14]。有几项研究已经探讨了女性对自己婴儿的哭声或图像做出反应后，功能活动的变化。表现出抑郁症状的产后妇女在对 18 个月婴儿哭声的反应中，并未表现出下丘脑/边缘区和前额叶区域的分布式网络的激活。此外，产后抑郁症女性对婴儿哭声的反应中，纹状体、眶额、背侧前扣带回、内侧额上回、枕梭状回和内侧丘脑的激活也减弱。产后抑郁症患者的背侧前扣带皮层对婴儿痛苦表情的反应减弱，眶额皮质、岛叶、前额叶和岛叶/纹状体区域对婴儿快乐表情的反应减弱。一项类似的研究表明，与其他婴儿相比，产后抑郁症女性在观看自己婴儿的图像时，右侧杏仁核反应性增加，但杏仁核-岛叶皮层连通性下降[15]。杏仁核到岛叶皮层连通性降低也与产后抑郁症女性的抑郁得分相关。总体而言，许多研究几乎达成了共识，表明产后抑郁症患者的杏仁核、前额叶皮质、扣带回皮质和脑岛的活动发生了改变，已知边缘区域的缺陷与产后抑郁症患者处理情绪相关刺激的差异有关。

正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)方法已被用于检测产后抑郁症中受体、配体转运体、酶、药物占用或内源性神经递质释放的密度变化。采用这种方法，发现产后抑郁症女性的前额叶皮层和前扣带皮层中的单胺氧化酶 A 密度增加[16]，类似于对与围产期无关的抑郁受试者的观察。PET 也被用于显示中颞叶皮质、前扣带回皮质和眶额皮质中血清素受体结合降低，而纹状体中与多巴胺 D2/D3 受体结合没有发现变化。磁共振波谱已被用于评估与产后抑郁症相关的大脑神经递质水平的变化。利用这种方法，研究表明产后抑郁症女性的谷氨酸水平更高[17]。尽管现有的信息有限，但在现有的研究中似乎有一个共识，暗示杏仁核、前额叶皮质、扣带回皮质和岛叶的活动改变，这与大量的文献研究主要抑郁症是一致的。

9. 结论

本文综述了产后抑郁症的神经生物学机制，包括遗传和表观遗传因素、生化因素、神经炎症变化以及神经回路水平的改变。患者群体的异质性，包括症状出现的时间和不良生活事件史，表明这些机制可能在某些个体中发挥作用，但不一定在所有人中。此外，这些潜在的机制并不是孤立运作的，而是高度相互关联的。

压力和以往不良生活事件是导致产后抑郁症的主要危险因素之一。压力和不良生活事件与产后抑郁症中发现的神经内分泌变化有关，包括下丘脑轴重编程和表观遗传变化，这也可以影响下丘脑功能。例如，已知应激激素会影响神经炎症，HPA 轴功能改变可能影响围产期神经免疫改变，从而导致产后抑郁症，相反，神经炎症也会影响 HPA 轴功能。此外，神经内分泌的变化，如神经类固醇孕酮水平的变化，也会影响 GABA 的信号转导[18]。应激激素和神经炎症改变突触传递，直接影响神经回路功能，也可能导致产后抑郁症。本讨论强调了产后抑郁症的神经生物学机制是高度相关的。了解母亲情绪和情绪障碍的神经生物学相关性将有助于开发有效和安全的治疗这些障碍的方法，从而改善母亲、儿童和家庭的健康和福祉。

参考文献

- [1] Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D.H. and Meinlschmidt, G. (2011) Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy Is Associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology*, **36**, 1886-1893. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.74>
- [2] Pinsonneault, J.K., Sullivan, D., Sadee, W., Soares, C.N., Hampson, E. and Steiner, M. (2013) Association Study of the Estrogen Receptor Gene ESR1 with Post-Partum Depression—A Pilot Study. *Archives of Women's Mental Health*, **16**, 499-509. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0373-8>
- [3] Costas, J., Gratacòs, M., Escaramís, G., Martín-Santos, R., de Diego, Y., Baca-García, E., Canellas, F., Estivill, X., Guillamat, R., Guitart, M., Gutiérrez-Zotes, A., García-Esteve, L., Mayoral, F., Dolores Moltó, M., Phillips, C., Roca, M., Carracedo, Á., Vilella, E. and Sanjuán, J. (2010) Association Study of 44 Candidate Genes with Depressive and Anxiety Symptoms in Post-Partum Women. *Journal of Psychiatric Research*, **44**, 717-724. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.012>
- [4] Shapiro, G.D., Fraser, W.D. and Séguin, J.R. (2012) Emerging Risk Factors for Postpartum Depression: Serotonin Transporter Genotype and Omega-3 Fatty Acid Status. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, **57**, 704-712. <https://doi.org/10.1177/070674371205701108>
- [5] Mileva-Seitz, V., Steiner, M., Atkinson, L., Meaney, M.J., Levitan, R., Kennedy, J.L., Sokolowski, M.B. and Fleming, A.S. (2013) Interaction between Oxytocin Genotypes and Early Experience Predicts Quality of Mothering and Postpartum Mood. *PLoS ONE*, **8**, e61443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061443>
- [6] Engineer, N., Darwin, L., Nishigandh, D., Ngianga-Bakwin, K., Smith, S.C. and Grammatopoulos, D.K. (2013) Association of Glucocorticoid and Type 1 Corticotropin-Releasing Hormone Receptors Gene Variants and Risk for Depression during Pregnancy and Post-Partum. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 1166-1173. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.003>
- [7] Abou-Saleh, M.T., Ghubash, R., Karim, L., Krymski, M. and Bhai, I. (1998) Hormonal Aspects of Postpartum Depression. *Psychoneuroendocrinology*, **23**, 465-475. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(98\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00022-5)
- [8] Pariante, C.M. and Lightman, S.L. (2008) The HPA Axis in Major Depression: Classical Theories and New Developments. *Trends in Neurosciences*, **31**, 464-468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>
- [9] Deligiannidis, K.M., Kroll-Desrosiers, A.R., Mo, S., Nguyen, H.P., Svenson, A., Jaitly, N., Hall, J.E., Barton, B.A., Rothschild, A.J. and Shaffer, S.A. (2016) Peripartum Neuroactive Steroid and γ -Aminobutyric Acid Profiles in Women At-Risk for Postpartum Depression. *Psychoneuroendocrinology*, **70**, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.05.010>
- [10] Rosa, C.E., Soares, J.C., Figueiredo, F.P., Cavalli, R.C., Barbieri, M.A., Schaufelberger, M.S., Salmon, C.E.G., Del-Ben, C.M. and Santos, A.C. (2017) Glutamatergic and Neural Dysfunction in Postpartum Depression Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **265**, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.04.008>
- [11] Tye, K.M., Mirzabekov, J.J., Warden, M.R., Ferenczi, E.A., Tsai, H.-C., Finkelstein, J., Kim, S.-Y., Adhikari, A., Thompson, K.R., Andalman, A.S., Gunaydin, L.A., Witten, I.B. and Deisseroth, K. (2012) Dopamine Neurons Modulate Neural Encoding and Expression of Depression-Related Behaviour. *Nature*, **493**, 537. <https://doi.org/10.1038/nature11740>
- [12] Cassidy-Bushrow, A.E., Peters, R.M., Johnson, D.A. and Templin, T.N. (2012) Association of Depressive Symptoms with Inflammatory Biomarkers among Pregnant African-American Women. *Journal of Reproductive Immunology*, **94**, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.01.007>
- [13] Boufidou, F., Lambrinouadaki, I., Argeitis, J., Zervas, I.M., Pliatsika, P., Leonardou, A.A., Petropoulos, G., Hasiakos, D., Papadias, K. and Nikolaou, C. (2009) CSF and Plasma Cytokines at Delivery and Postpartum Mood Disturbances. *Journal of Affective Disorders*, **115**, 287-292. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.008>
- [14] Moses-Kolko, E.L., Perlman, S.B., Wisner, K.L., James, J., Saul, A.T. and Phillips, M.L. (2010) Abnormally Reduced Dorsomedial Prefrontal Cortical Activity and Effective Connectivity with Amygdala in Response to Negative Emotional Faces in Postpartum Depression. *The American Journal of Psychiatry*, **167**, 1373-1380. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09081235>
- [15] Wonch, K.E., de Medeiros, C.B., Barrett, J.A., Dudin, A., Cunningham, W.A., Hall, G.B., Steiner, M. and Fleming, A.S. (2016) Postpartum Depression and Brain Response to Infants: Differential Amygdala Response and Connectivity. *Social Neuroscience*, **11**, 600-617. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1131193>
- [16] Sacher, J., Wilson, A.A., Houle, S., et al. (2010) Elevated Brain Monoamine Oxidase a Binding in the Early Postpartum Period. *Archives of General Psychiatry*, **67**, 468-474. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.32>
- [17] McEwen, A.M., Burgess, D.T.A., Hanstock, C.C., Seres, P., Khalili, P., Newman, S.C., Baker, G.B., Mitchell, N.D., Khudabux-Der, J., Allen, P.S. and LeMelledo, J.-M. (2012) Increased Glutamate Levels in the Medial Prefrontal Cor-

tex in Patients with Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology*, **37**, 2428-2435.
<https://doi.org/10.1038/npp.2012.101>

- [18] MacKenzie, G. and Maguire, J. (2014) The Role of Ovarian Hormone-Derived Neurosteroids on the Regulation of GABA(A) Receptors in Affective Disorders. *Psychopharmacology*, **231**, 3333-3342.
<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3423-z>