

Nowe spojrzenie na związek między chorobami układu sercowo-naczyniowego a depresją

S.A. Mosovich¹, R.T. Boone², A. Reichenberg¹, S. Bansilal¹,
 J. Shaffer³, K. Dahlman¹, P.D. Harvey⁴ i M.E. Farkouh⁵

¹Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

²Department of Psychology, University of Massachusetts, Dartmouth, MA, USA

³Department of Psychology, St. Johns University, Jamaica, NY, USA

⁴Department of Psychiatry, Emory University, Atlanta, GA, USA

⁵Department of Cardiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62: 423–432

Komentarz: Puri, *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 355–357

Streszczenie

Wstęp: Mimo że związek między depresją a chorobami układu sercowo-naczyniowego jest dobrze udokumentowany, mechanizmy leżące u podłoża tej zależności nie są dokładnie poznane. W niniejszej pracy przedstawiono 3 prawdopodobne modele, które mogą odpowiadać za współwystępowanie depresji i chorób układu sercowo-naczyniowego.

Metody: W pierwszym modelu depresja stanowi czynnik ryzyka dla rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, zaś w drugim choroby te są rozpatrywane jako czynnik ryzyka depresji. Trzeci model zakłada istnienie wspólnego szlaku, poprzez który działania wywierane na organizm przez przewlekły stres objawiają się depresją i chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Wnioski: Jeśli proponowany przez autorów model okaże się prawdziwy, wczesne działania prewencyjne, podjęte jeszcze przed wystąpieniem jawnych objawów klinicznych depresji i/lub chorób układu sercowo-naczyniowego, mogą opóźnić wystąpienie tych poważnych schorzeń lub zapobiec mu. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 296–308)

Słowa kluczowe: depresja, choroby układu sercowo-naczyniowego

Kryteria artykułu

Teoria formułowana przez autorów artykułu ma swoje źródło w ich bogatym doświadczeniu klinicznym oraz opiera się na ostatnio opublikowanych doniesieniach i opiniach recenzentów.

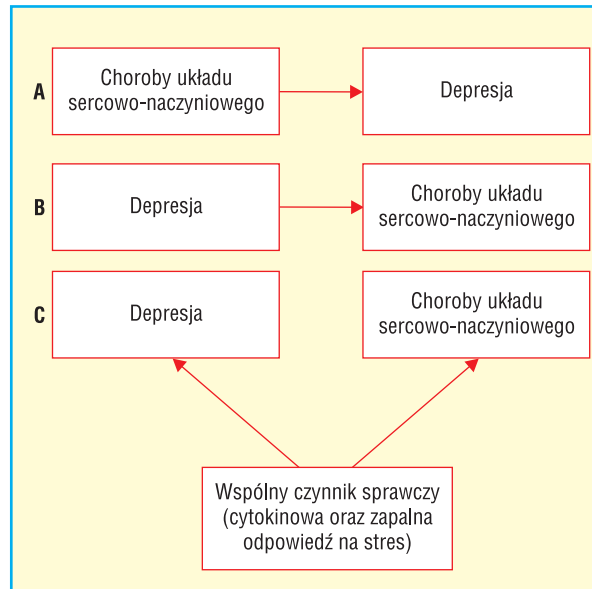
Komunikat kliniczny

Choroby układu sercowo-naczyniowego i depresja mogą współwystępować na podłożu wspólnego procesu patogenetycznego. Cytokiny prozapalne mogą zaburzać stężenia serotoniny i agregację

Adres do korespondencji: R. Thomas Boone, PhD, Department of Psychology, University of Massachusetts, Dartmouth, 285 Old Westport Road, North Dartmouth, MA 02747, USA, tel. +1 508 999 8440, faks +1 508 999 9169, e-mail: tboone@umassd.edu

Tłumaczenie: Dr med. Marta Sowa

Blackwell Publishing Ltd. nie odpowiada za poprawność tłumaczenia.



Rycina 1. Trzy modele współwystępowania chorób układu sercowo-naczyniowego i depresji

plytek, stając się przyczyną zarówno depresji, jak i postępu miażdżycy.

Wstęp

Związek między depresją a chorobami układu sercowo-naczyniowego jest dobrze udokumentowany. W metaanalizach wykazano, że depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej w populacji osób zdrowych [1, 2]. We wczesnych, długoterminowych badaniach dotyczących umieralności na chorobę wieńcową wykazano, że u wielu pacjentów depresja lub inne zaburzenia nastroju poprzedzały zgon z powodu zawału serca [3–5]. U 45% pacjentów, którzy przeżyli zawał serca, zaobserwowano objawy depresji stopnia lekkiego lub ciężkiego [6, 7]. Oceniono też, że u 17–27% pacjentów z chorobą wieńcową występuje poważna depresja, zaś znacząco większy odsetek chorych ma podprogowe objawy depresji.

Dokładne mechanizmy łączące depresję i choroby układu sercowo-naczyniowego w większości nie są znane. Nieznany jest także dokładny związek przyczynowo-skutkowy między tymi chorobami, zaś w wielu badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że zarówno depresja stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i choroby układu sercowo-naczyniowego są czynnikiem rozwoju depresji. Taka wzajemna zależność oznacza trzy możliwości:

- choroby układu sercowo-naczyniowego powodują rozwój depresji (ryc. 1A);

- depresja powoduje rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego (ryc. 1B);
- zarówno choroby układu sercowo-naczyniowego, jak i depresja są wywołane wspólnym czynnikiem sprawczym (ryc. 1C).

Statystycznie trudno jest rozdzielić dwa pierwsze modele, gdyż w badaniach przekrojowych wykazano, że korelacja między depresją a chorobami układu sercowo-naczyniowego jest dwukierunkowa. Na zależność tę wpływa fakt, że na związek między depresją a chorobami układu krążenia oddziałują prawdopodobnie także czynniki związane ze stylem życia, które wywierają odrębny wpływ na każdą z tych chorób. Na przykład palenie tytoniu, siedzący tryb życia lub nieodpowiednia dieta mogą wpływać pośrednio lub bezpośrednio na rozwój zarówno chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i depresji [8–10].

Jednak istnienie wyraźnego współwystępowania chorób układu sercowo-naczyniowego i depresji przyczyniło się do powstania modeli koncepcyjnych, mających na celu wyjaśnienie mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża obu tych typów schorzeń. Określenie wspólnego czynnika sprawczego prowadzącego do rozwoju zarówno chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i depresji, przy założeniu, że uda się zidentyfikować mechanizmy jego działania, pozwoli na dokładniejsze i bardziej wszechstronne uzasadnienie tego zagadnienia niż dociekanie, czy to depresja powoduje choroby układu sercowo-naczyniowego, czy odwrotnie. Ponadto, określenie wspólnych

mechanizmów biologicznych odpowiedzialnych za rozwój obu tych schorzeń umożliwi lepsze zrozumienie zależności między nimi, a także skuteczniejsze zapobieganie tym chorobom i ich leczenie. Taki model wyznaczy też nowe teoretyczne kierunki, dzięki którym będzie można zrozumieć indywidualne różnice dotyczące objawów klinicznych tych zaburzeń.

W niniejszej pracy autorzy zaprezentowali trzy możliwe modele, które mogą odpowiadać za współwystępowanie depresji i chorób układu sercowo-naczyniowego. W pierwszym modelu depresja stanowi czynnik rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego; w drugim choroby układu sercowo-naczyniowego są czynnikiem ryzyka rozwoju depresji, a w trzecim modelu zakłada się istnienie wspólnego czynnika sprawczego, odpowiedzialnego za rozwój zarówno depresji, jak i chorób układu sercowo-naczyniowego. Każdy z tych modeli dokładnie omówiono, zaznaczając zarówno jego silne strony, jak i ograniczenia oraz przedstawiając potencjalne korelacje biologiczne istniejące w tych modelach.

Model 1. Depresja jako czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego

W wielu badaniach wykazano, że wcześniejsze występowanie depresji lub objawów depresyjnych w dużym stopniu wiąże się z następczym rozwojem choroby niedokrwiennej serca oraz zawałem serca [11–14]. Frasure-Smith i Lesperance [15] przeprowadzili przegląd 143 artykułów poświęconych temu zagadnieniu, stwierdzając, że depresja stanowi prawdopodobny czynnik ryzyka chorób serca. Jednak wnioski tych autorów nie były do końca precyzyjne, gdyż nie udało im się ocenić badań uwzględnionych w tej analizie w odniesieniu do innych zmiennych będących czynnikami ryzyka rozwoju tych chorób. Przez okres do 10 lat od wystąpienia pierwszych objawów depresji ryzyko rozwoju zawału serca jest znacząco podwyższone [16]. W badaniach populacyjnych wykazano, że istniejące objawy depresyjne wpływały na rozwój nie tylko chorób układu sercowo-naczyniowego, ale również udaru mózgu. W trwającym 10 lat badaniu prospektywnym chorzy z objawami depresyjnymi, obecnymi w chwili rozpoczęcia badania, charakteryzowali się 3-krotnie większym ryzykiem zachorowania na udar mózgu w okresie obserwacji niż pacjenci bez objawów depresji, nawet po korekcji względem do innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak skurczowe ciśnienie tętnicze, cukrzyca, stężenie cholesterolu oraz palenie tytoniu [17].

W innym badaniu, ze średnio 16-letnim okresem obserwacji, uzyskano podobne wyniki [18].

Wydaje się, że depresja nie tylko przyczynia się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, ale też nasila ich ciężkość [14]. Pacjenci, u których epizod depresyjny wystąpił w miesiącu poprzedzającym zawał serca, cechowali się 2-krotnie większym ryzykiem rozwoju niewydolności serca niż chorzy bez objawów depresyjnych [19]. Nawet łagodne objawy depresyjne zwiększają ryzyko zgonu po ostrym zawałe serca [20].

Model 2. Choroby układu sercowo-naczyniowego jako czynnik ryzyka rozwoju depresji

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że obecność chorób układu sercowo-naczyniowego często poprzedza wystąpienie pierwszych objawów depresji. W badaniach przeprowadzonych wśród 222 pacjentów po zawałe serca wykazano, iż u 16% z nich w ciągu 5–10 dni po przyjęciu do szpitala pojawiły się objawy ciężkiej depresji [21]. Hance i wsp. [22] wykazali, że u 17% pacjentów, u których wykonano angiografię i cewnikowanie naczyń wieńcowych, pojawiły się ciężkie objawy depresji, zaś u kolejnych 17% lekkie objawy depresji. Mimo że zależność tę obserwowano wyłącznie u mężczyzn, Hippisley-Cox i wsp. [13], dzięki próbie przeprowadzonej w warunkach ambulatoryjnych, wykazali, że u 20% pacjentów z chorobą wieńcową obecna była depresja, w porównaniu z 12% osób z odpowiednio dobranej grupy kontrolnej, nawet po dostosowaniu do czynników, takich jak palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz status społeczno-ekonomiczny. Współczynnik ryzyka w tym badaniu wynosił 2.

W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko depresji po udarach mózgu. Robinson i wsp. [23, 24] zajęli się badaniem wczesnego (bezpośrednio po zdarzeniu) oraz długoterminowego (1–2 lata) wpływu przebytego udaru mózgu na rozwój depresji. Wykazali, że u 27% ze 103 pacjentów po udarze mózgu wystąpiły objawy ciężkiej depresji, zaś wyniki badań przeprowadzonych w okresie obserwacji wśród 65 pacjentów wykazały, że u 14% z nich utrzymywały się ciężkie objawy depresji przez okres nawet do 2 lat po udarze. Jednak, co warto podkreślić, poziom objawów depresyjnych u pacjentów ze zdiagnozowaną depresją był stały, zaś objawy depresyjne u osób z objawami podklinicznymi miały tendencję do narastania. Ponadto, kolejne 18% pacjentów w okresie obserwacji spełniało kryteria lekkiej depresji.

Również w innych badaniach podejmowano próby oceny występowania depresji w okresie przejściowym (2–6 miesięcy) po udarze. Pohjasvaara i wsp. [25] ocenili 227 pacjentów pod kątem ciężkiej depresji i stwierdzili, że w 4 miesiące po udarze u 27% widoczne były objawy ciężkiej depresji, zaś u 14% — lekkiej depresji. W innym badaniu Gainotti i wsp. [26] zauważyli, że wraz z upływem czasu od udaru mózgu zwiększa się częstość występowania objawów depresyjnych. W kolejnych badaniach, porównujących pacjentów po przebytych udarze z grupą kontrolną, wykazano znacząco częstsze występowanie depresji w grupie po udarze mózgu [27–31].

Modele tłumaczące mechanizmy leżące u podłoża tej zależności powstały na podstawie prac opartych na wynikach badań obrazowych. Badania tego typu, przeprowadzone w grupie pacjentów geriatrycznych, pozwoliły stworzyć hipotezę, że depresja jest bezpośrednim skutkiem podkorowych uszkodzeń mózgu w jego strategicznych rejonach, spowodowanych miażdżycą naczyń mózgowych. Precyzując, uważa się, że uszkodzenia te mogą zaburzać szlaki pomiędzy prążkowiem, gałką błądą, podwzgórzem i korą mózgową [32, 33]. Dlatego prawdopodobny mechanizm łączący choroby naczyń z depresją może się wiązać ze zmianami strukturalnymi, będącymi następstwem uszkodzeń naczyniowych w korze przedczołowej, okolicach podkorowych, hipokampie oraz jądrze migdałowatym — wszystkie te zmiany wiążą się z patofizjologią rozwoju depresji [32]. Jednak łączenie chorób układu sercowo-naczyniowego z depresją wyłącznie na podstawie lokalizacji uszkodzeń w mózgu nie tłumaczy przypadków, w których depresja poprzedzała rozwój chorób naczyniowych [34].

Inny model postuluje, że związek pomiędzy chorobami układu sercowo-naczyniowego a depresją wynika ze sposobu, w jaki przenoszone przez krew, aktywowane przez stres mediatory, poprzez wywieranie działania na określone rejony mózgu, wpływają na nastrój [35]. Model taki zakłada istnienie serii zdarzeń zapoczątkowanych pojedynczym czynnikiem (stres) ze skutkami ogólnoustrojowymi.

Model 3. Model złożony, zakładający istnienie wspólnego czynnika wpływającego na rozwój zarówno chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i depresji

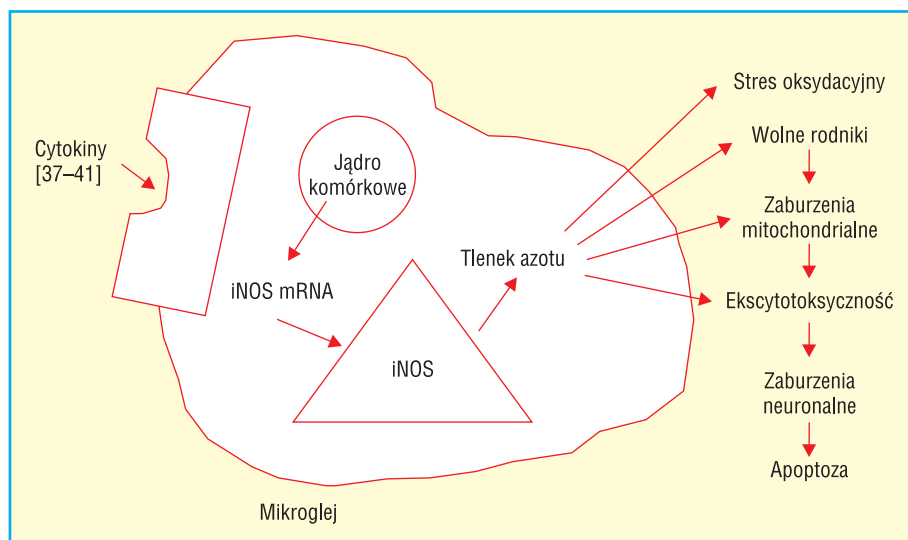
Powyżej przytoczono już dowody na istnienie związku pomiędzy depresją a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Uwzględniając metodę

badania, czyli ocenę korelacji, nie jest statystycznie możliwe ustalenie kierunku związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy tymi schorzeniami. Konieczne jest lepsze zrozumienie procesów biochemicznych łączących te dwie choroby. Jednak próby znalezienia biochemicznego uzasadnienia tej zależności nie były dotychczas satysfakcjonujące. Aby nie ograniczać się do typowej, dwukierunkowej zależności opisanej już wcześniej, autorzy postanowili przedstawić nowy model, według którego depresja i choroby układu sercowo-naczyniowego mają ten sam czynnik sprawczy; innymi słowy — obie te choroby stanowią prawdopodobny rezultat oddziaływania na organizm czynnika związanego ze stresem [36]. Mimo istnienia licznych dowodów na taką zależność nie zbadano dotychczas jej charakteru i znaczenia dla rozwoju depresji i chorób układu sercowo-naczyniowego. Deformacje w obrębie struktur kostnych twarzy często towarzyszą chorobom umysłowym, jednak nie uważa się, że zaburzenia struktur kostnych twarzy powodują rozwój chorób umysłowych lub odwrotnie. W latach 70. ubiegłego wieku wykazano, że współistnienie tych dwóch typów zaburzeń jest często związane z chorobą alkoholową płodu. Innym klasycznym przykładem jest praca Kocha, który w 1882 roku stwierdził, że wszystkie cztery różne objawy — gorączka, zmiany miejscowe, zaburzenia nerwowe i kacheksja opisane wcześniej przez Cullena — były spowodowane gruźlicą [37].

Aktywacja płytek odgrywa znaczącą rolę w formowaniu blaszki miażdżycowej i jest ściśle związana z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Obniżenie stężeń początkowych serotoniny w surowicy krwi stanowi marker biochemiczny dla rozwoju depresji. Oba te zjawiska mogą być efektem kaskady zdarzeń zainicjowanych czynnikiem stresującym. Zdaniem autorów niniejszej pracy możliwe jest, że specyficzny mechanizm, leżący u podłoża rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz depresji wiąże się z obecnością pierwotnego czynnika sprawczego, wyzwalamącego łańcuch zdarzeń o charakterze miejscowym i układowym, w których pośredniczą immunologiczne przekaźniki międzykomórkowe działające neurotoksycznie i powodujące zmniejszenie produkcji serotoniny.

Stres

Stres jest pojęciem ogólnym, odnoszącym się do każdego działania na organizm, które prowadzi do zaburzeń homeostazy, oraz powstania rozbieżności między tym, co jest optymalne dla organizmu, a stanem obecnym [37]. Stres może przyjmować różne formy i występować w bardzo odmiennym natężeniu: może mieć podłoże psychologiczne



Rycina 2. Zaburzenia czynnościowe związane ze stresem i wyzwaniem immunologicznym w obrębie neuronu w przypadku organizmów podatnych; iNOS — indukowana syntaza tlenu azotu

(np. przed egzaminem lub po śmierci współmałżonka), zapalne (np. podczas reumatoidalnego zapalenia stawów), infekcyjne (np. podczas grypy), urazowe (np. podczas urazów mózgu), metaboliczne (np. w cukrzycy) lub nowotworowe. Indywidualna skłonność do patologicznej odpowiedzi na te powszechnie występujące czynniki stresogenne jest efektem uwarunkowań zarówno genetycznych, jak i behawioralnych. W przypadku pojawienia się czynnika stresogenego organizm poprzez inicjację odpowiedzi immunologicznej, mającej na celu zarówno usunięcie czynnika stresogenego, jak i przywrócenie równowagi homeostatycznej, rozpoznaje, ocenia oraz dostosowuje się do niekorzystnych zdarzeń.

Makrofagi, znajdujące się w krwiobiegu oraz komórkach glejowych mózgu, stanowią jeden z poziomów obronnych układu odpornościowego, co przedstawiono na rycinie 2. W przypadku stresu makrofagi, w celu pobudzenia innych immunologicznych mechanizmów obronnych przeciwko czynnikowi stresogenemu, zapoczątkowują produkcję cytokin.

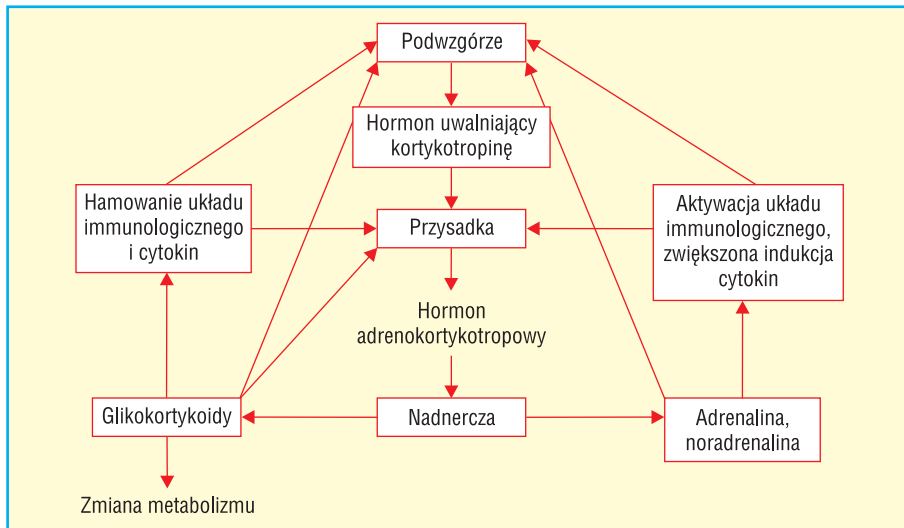
Cytokiny

Cytokiny są hormonopodobnymi przekaźnikami, które ułatwiają komunikację pomiędzy różnymi częściami układu odpornościowego. Ich [interleukina (IL, *interleukine*)-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*)] działanie wykazano w kontrolowaniu centralnej odpowiedzi na choroby układowe oraz inne czynniki stresogenne, a także w aktywacji odpowiedzi neuroendokrynnej, immunologicznej oraz behawio-

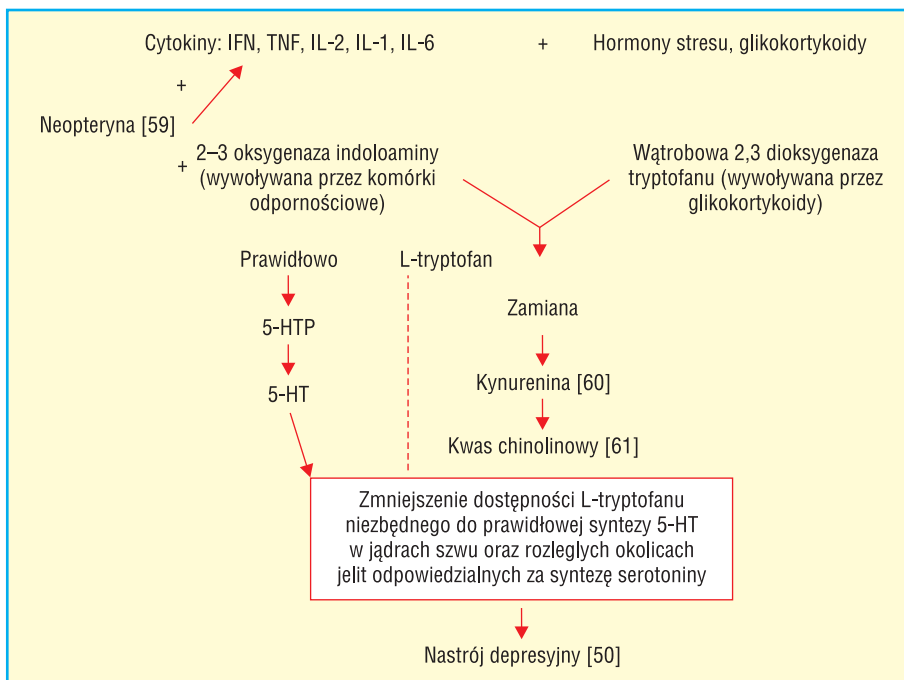
ralnej [38–40]. Niektóre cytokiny oraz ich receptory podlegają ekspresji w neuronalnych komórkach glejowych także w warunkach niezapalnych. Po zakażeniu lub urazie cytokiny ulegają nasilonej ekspresji, uważa się też że ich zwiększone wydzielanie wpływa na wiele patologicznych procesów zachodzących w mózgu, prowadząc prawdopodobnie do rozwoju licznych zaburzeń neuropsychiatrycznych [14, 41–43].

Cytokiny i odpowiedź mózgową

Podczas stresu organizm wydziela zwiększone ilości kortyzolu, który wiąże się z reakcją „uciekaj lub walcz”. Receptory dla cytokin znajdują się w podwzgórzu, które — pobudzone — produkuje czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF, *cortisol releasing factor*), stymulujący z kolei wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) oraz kortyzolu z nadnerczy [44]. W prawidłowych warunkach wydzielane kortykosteroidy hamują odpowiedź cytokinową, która zapoczątkowała ten cykl [45], przywracając tym samym równowagę homeostatyczną (ryc. 3). Jednak w przypadku stresu utrzymującego się przez długi czas odpowiedź cytokinowa dostosowuje się trudniej, zmniejszając wrażliwość układu immunologicznego na glikokortykoidy, które zazwyczaj przerywają kaskadę zapalną [46]. Kiedy dochodzi do zaburzeń tego ujemnego sprzężenia zwrotnego, centralne działanie wywierane przez cytokiny może wpływać na nadaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowej, obserwowaną często u chorych na depresję [14, 47, 48].



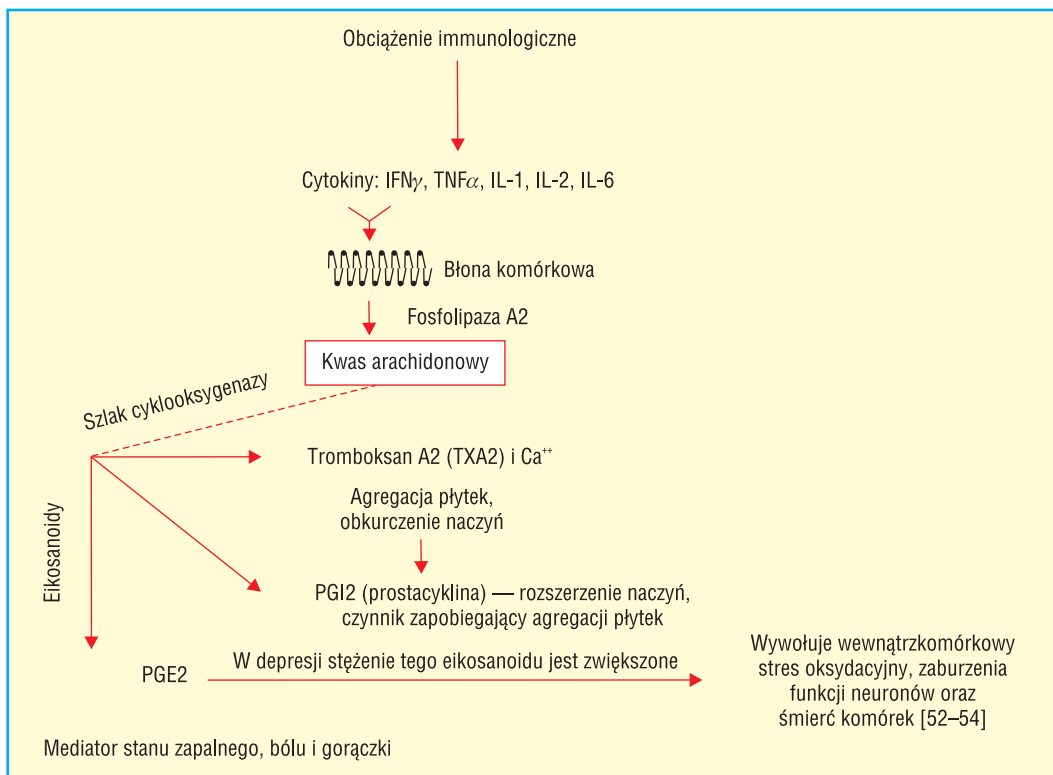
Rycina 3. Regulacja homeostazy poprzez oś podwzgórzowo-przysadkową



Rycina 4. Zmiany w syntezie tryptofanu na skutek obciążenia immunologicznego działającego na organizmy podatne

Nadmiar kortyzolu w połączeniu z niepohamowaną, stymulowaną przez kortyzol produkcją cytokin zaburza prawidłowy szlak syntezy serotoniny. W normalnych warunkach tryptofan, jeden z ważniejszych aminokwasów, ulega przemianom w mózgu do 5-hydroksytryptaminy (5-HTP) oraz serotoniny (5-HT) (ryc. 4). Jednak w obecności nadmiernej ilości cytokin i glikokortykoidów wydzielanych w przypadku stresu szlak metabolizmu tryptofanu

może ulec zamianie na szlak kynureninowy. Ten alternatywny szlak prowadzi do powstania kwasu chinolinowego, który wywiera działanie neurotoksyczne na docelowe obszary w układzie nerwowym [49]. Powoduje także zmniejszenie produkcji serotoniny na skutek zmniejszenia ilości tryptofanu niezbędnego do jej wytwarzania w normalnych warunkach. Ze względu na zamianę szlaków metabolicznych zmniejszona ilość tryptofanu ogranicza



Rycina 5. Synteza prostaglandyn, przekazników neurotoksycznych prowadzących do rozwoju depresji

biosyntezę serotoniny i w konsekwencji może być przyczyną zwiększonej podatności na nastrój depresyjny [50]. Produkty szlaku tryptofan–kynurenina mogą wywierać różnorodne działanie na mózg. Na przykład duże dawki jednej z postaci kynureniny wpływają cytotoksycznie na hodowle komórek neuronalnych [51].

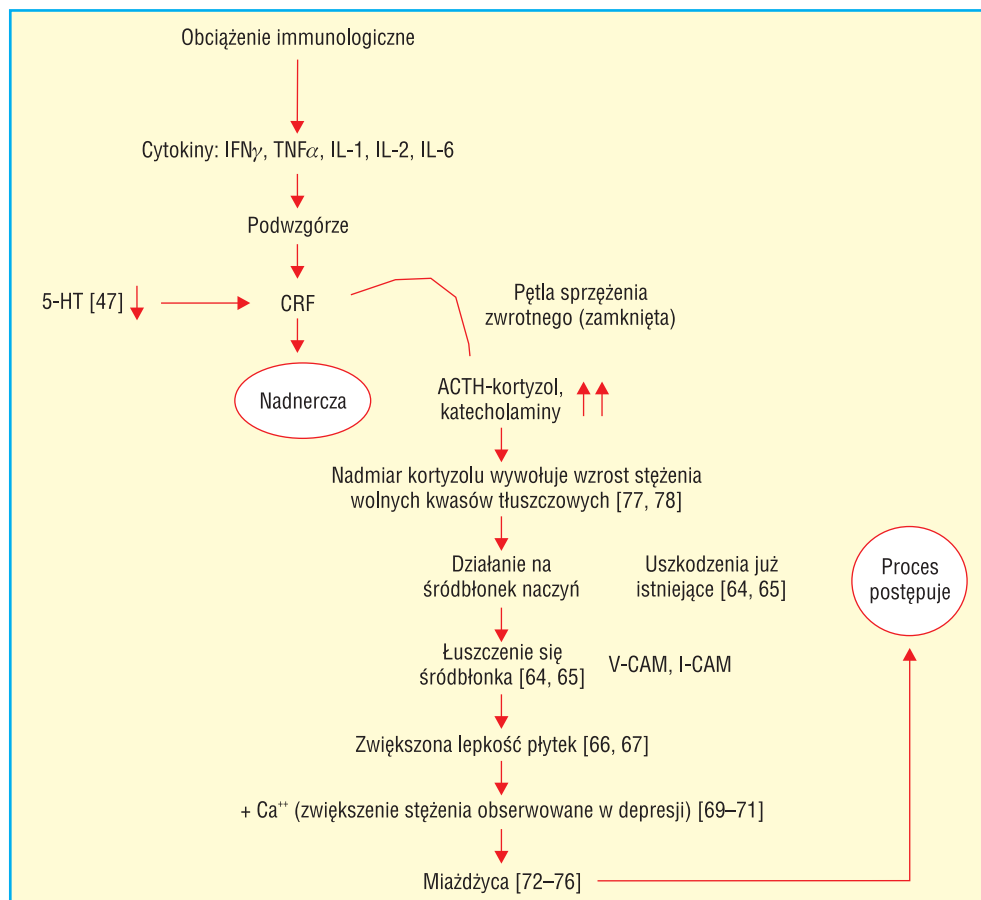
Dlatego ta nadmierna odpowiedź, której nie można „wyłączyć”, związana z wydzielaniem kortyzolu i cytokin, poprzez zaburzenie metabolizmu tryptofanu, będącego prekursorem serotoniny, a w związku z tym obniżenie stężenia serotoniny, może prowadzić do rozwoju depresji. Jednak zaburzona odpowiedź cytokinowa powoduje także inne poważne skutki. Poza działaniem wywieranym na mózg cytokiny odgrywają jeszcze cztery istotne funkcje w organizmie.

Cytokiny i odpowiedź ustrojowa

Stres oksydacyjny i śmierć komórek. Cytokiny zapoczątkowują serie zdarzeń, które w konsekwencji prowadzą do śmierci komórek organizmu, w tym komórek produkujących serotoninę. Cytokiny znajdujące się w układzie krwionośnym pobudzają aktywność komórkowej cyklooksygenazy, prowadząc do syntezy tromboksanu A2 (TXA2),

prostacyklin oraz prostaglandyn (PGE2), co przedstawiono na rycinie 5. U chorych na depresję zaobserwowano zwiększone stężenia PGE2 w surowicy oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, co może wpływać, poprzez zaburzenie ich syntezy, na zmniejszenie czynności amin biogennych w mózgu [52]. Istnieją dowody na to, że PGE2 powstałe w wyniku szlaku cyklooksygenazy mogą wywoływać wewnątrzkomórkowy stres oksydacyjny — związany z powstawaniem tlenku azotu i wolnych rodników — który prowadzi do degeneracji komórek oraz ich śmierci [53]. Tlenek azotu może wywierać działanie toksyczne na neurony i inne komórki [54, 55], prowadząc do śmierci komórek specjalizujących się w produkcji neurotransmiterów, takich jak serotonina. Dlatego działanie cytokin oraz wynikający z niego stres oksydacyjny łączy się bezpośrednio z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego i depresji.

Czynniki fazy ostrej. Cytokiny docierają także do wątroby, gdzie wywołują zwiększoną produkcję czynników fazy ostrej (APRs, *acute phase reactants*), co stanowi odpowiedź organizmu na zaburzenia homeostazy związane z działaniem czynników stresogennych [56] (ryc. 6). Black i Garbutt [57] stwierdzili, że powtarzające się epizody stresu mogą



Rycina 6. Centralna i układowa odpowiedź na stres wywołany obciążeniem immunologicznym

się przyczyniać do rozwoju przewlekłych procesów zapalnych lub progresji miażdżycy. Do czynników fazy ostrej produkowanych w wątrobie należą czynniki krzepnięcia, takie jak fibrynogen i protrombina, które po przekształceniu do fibryny i trombinę tworzą strukturalnie stabilną siatkę włókien, na której tworzy się skrzep [58].

Neopteryna. Na skutek działania cytokin neopteryna jest wydzielana przez makrofagi i monocyty. Zwiększone stężenia neopteryny obserwuje się u osób w przebiegu infekcji, chorób zapalnych i w stresie okołoperacyjnym [59]. Neopteryna może wzmacniać stres oksydacyjny i wywoływać apoptozę w komórkach neuronalnych, gwiazdzystych oraz mikrogleju [60]. Pochodne neopteryny wraz z bodźcami immunologicznymi i kortyzolem, o których wspomiano już w rozdziale dotyczącym cytokin i odpowiedzi mózgowej, wpływają na degradację tryptofanu, prowadząc tym samym do zmniejszenia produkcji serotoniny [61] (ryc. 4).

Infekcje w łożysku naczyniowym. W wielu badaniach udowodniono, że wcześniej istniejące czynniki infekcyjne, takie jak patogeny wirusowe

lub bakteryjne, osadzone w podścielisku naczyń mogą działać jak czynniki wywołujące stan zapalny, powodując podobne zaburzenia immunologiczne jak opisane powyżej [62, 63]. W skrócie, czynniki te zapoczątkowują zależną od cytokin kaskadę zdarzeń prowadzących z jednej strony do osłabienia syntezy serotoniny, z drugiej zaś — do degeneracji neuronalnej i śmierci komórki.

Łożysko naczyniowe i agregacja płytek. Wykazano, że stres, także o charakterze psychospołecznym, może wywoływać zmiany strukturalne w zdrowych naczyniach krwionośnych. Czynniki stresogenne pobudzają współczulny układ nerwowy, czego skutkiem jest zwiększenie ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenie akcji serca, co z kolei zwiększa ciśnienie wywierane miejscowo na śródbłonek tworzący ściany naczyń, nasilając jego podatność na tworzenie blaszek miażdżycowych. Stres może też wpływać na produkcję przez komórki śródbłónka cząsteczek sprzyjających rozwojowi miażdżycy, takich jak cząsteczki adhezyjne i czynniki krzepnięcia.

W przypadku przewlekłego stresu nadekspresja cząsteczek adhezyjnych, które z założenia,

poprzez przyciąganie białych krwinek, mają ograniczać ostre reakcje, prowadzi do zwiększenia lepkości ściany naczyń, co powoduje nagromadzenie patologicznej ilości makrofagów i limfocytów. Nawet u osób bez objawów choroby obecność zlepków komórkowych we krwi wskazuje na trwający lub przejściowy proces zapalny, który może być spowodowany przewlekłym lub powtarzającym się stresem i nawracającym uszkodzeniem śródbłonna naczyń [64, 65].

Stres wpływa na powstawanie zmian w łożysku naczyniowym, a zmniejszone stężenia serotoniny, będące odpowiedzią mózgu na działanie cytokin, pobudzają aktywację płytek. Płytki krwi zarówno przechowują, jak i uwalniają serotoninę, zaś serotonina odgrywa ważną rolę w ich aktywacji [66, 67]. Serotonina, będąca słabym agonistą płytek, nasila działanie wielu innych agonistów płytek, takich jak difosforan adenozyliny, TXA₂, trombina i katecholaminy [68]. Płytki krwi są też embriologicznie powiązane z neuronami serotoninowymi [69].

Istnieją dowody potwierdzające istnienie związku między niskimi stężeniami serotoniny a czynnikami wpływającymi na rozwój chorób naczyń i ostrych zespołów wieńcowych. Nie ustalono jeszcze dokładnego mechanizmu takiego działania, ale uważa się, że niższe stężenia 5-HT w surowicy krwi powodują zwiększenie liczby receptorów dla płytek krwi, co z kolei wzmacnia reaktywność płytek oraz ich agregację [69–71]. Ponadto, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), które zwiększają stężenia serotoniny w surowicy krwi, zmniejszają zdolność płytek do agregacji oraz ryzyko ostrych zespołów wieńcowych, co ponownie wskazuje na związek stężenia serotoniny z postępem choroby naczyniowej [72].

Tromboksan A₂, który powstaje w szlaku cyklooksygenazy, poprzez pobudzanie agregacji płytek, w stanach patologicznych powodującej zakrzepicę, prowadzi do zwężenia naczynia [73]. Udowodniono, że przewlekły stres oprócz wielu innych działań wywołuje zwiększenie wewnątrzkomórkowych stężeń wapnia, co w połączeniu z agonistami płytek, takimi jak TXA₂, sprzyja agregacji płytek. Ponadto, zarówno u chorych na depresję, jak i u osób z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono wyższe wyjściowe stężenia wapnia w płytkach krwi w porównaniu z grupami kontrolnymi [74–76].

Cytokiny mogą też powodować inne zaburzenia komórkowe. Aktywowane przez stres cytokiny wywołują zwiększenie stężenia różnych lipidów, takich jak triglicerydy, cholesterol i wolne kwasy tłuszczowe w surowicy krwi. Niektóre cytokiny,

takie jak TNF- α oraz interferon- γ , pobudzają lipolizę u zwierząt, co wpływa na zwiększenie liczby wolnych kwasów tłuszczowych [77]. Te zaburzenia lipidowe zazwyczaj zaczynają się wkrótce po zadziałaniu czynnika stresogennego i utrzymują się przez cały okres działania stresu. Jeśli temu krótkotrwałemu wzrostowi stężenia lipidów miażdżycogennych towarzyszą, spowodowane działaniem ostrego stresu, nadciśnienie tętnicze i/lub uszkodzenie śródbłonna naczyń, to efekty takiego działania mogą być klinicznie istotne. Podczas stresu zwiększone stężenia kortykosteroidów (patrz wyżej) uwrażliwiają tkankę tłuszczową, powodując wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, które stają się częścią puli kwasów tłuszczowych [78].

Uszkodzony śródbłonek naczyń (na skutek stresu, nadciśnienia lub działania czynników innych niż stres) uwalnia cząsteczki odpowiedzialne za przyciąganie białych komórek krwi. Białe ciała krwi, których rola polega na usuwaniu źródeł zaburzeń immunologicznych, przylegają do cząsteczek adhezyjnych na śródbłonku naczyń. Ponadto, cytokiny oraz wywołany przez nie wzrost stężenia glikokortykoidów (patrz wyżej) mogą aktywować cząsteczki adhezyjne znajdujące się w uszkodzonym śródbłonku naczyń. Naczynia krwionośne, wcześniej objęte miażdżycą, mogą się charakteryzować nawet silniejszą odpowiedzią na stres, który przyjmując formę przewlekłą, może prowadzić do jeszcze większego uszkodzenia śródbłonna w tych naczyniach.

W przypadku działania przewlekłego stresu zsumowane działanie czynników stresogennych i cytokin na komórki śródbłonna naczyń, cząsteczki adhezyjne, stężenia osoczone płytek i lipidów będzie sprzyjało rozwojowi choroby naczyniowej, na przykład poprzez ułatwianie tworzenia blaszek miażdżycowych.

Odpowiedź zapalna i cytokinowa jako czynnik sprawczy — dowody

Proponowany przez autorów niniejszej pracy zintegrowany model, w którym odpowiedź zapalna i cytokinowa mogą stanowić wspólny czynnik sprawczy łączący choroby układu sercowo-naczyniowego i depresję, dopiero ostatnio przyciąga uwagę badaczy [36]. Obecnie model proponowany przez autorów najdokładniej opisuje zachodzące procesy, uwzględniając znaczącą rolę, jaką odgrywają w ich przebiegu cytokiny oraz obniżenie stężeń serotoniny. Zależności przedstawione w opisanym powyżej modelu wynikające z obserwowanych w badaniach korelacji są wynikiem próby zintegrowania wszystkich

uzyskanych informacji. Wszystkie opisane zależności są zgodne z modelem proponowanym przez autorów, ale nie stanowią ostatecznego potwierdzenia jego prawdziwości. Aby w pełni potwierdzić słuszność modelu prezentowanego w niniejszej pracy, należałoby przeprowadzić badania prospektywne, w których dane na temat cytokin, serotoniny, miążdżycy, depresji oraz chorób układu sercowo-naczyniowego byłyby gromadzone przez długi okres. Takie badanie umożliwiłoby porównanie zintegrowanego modelu autorów z innymi modelami, w których depresja stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego lub choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią czynnik ryzyka rozwoju depresji.

Wobec braku takiego badania istnieją inne pośrednie dowody potwierdzające, że model uwzględniający wspólny czynnik sprawczy stanowi najlepsze wytłumaczenie zachodzących procesów. W swoim zintegrowanym modelu autorzy potraktowali działanie cytokin oraz obniżone stężenie serotoniny jako składniki procesu zapalnego. Ponieważ istnieją też inne choroby związane z przewlekłym procesem zapalnym, takie jak astma oskrzelowa czy reumatoidalne zapalenie stawów, na podstawie modelu opracowanego przez autorów należałoby przypuszczać, że depresja powinna towarzyszyć także tym chorobom zapalnym. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza (J.S. Shaffer, R.T. Boone, S.A. Mosovich, A. Riechenberg, M. Farkouh, St. John's University, praca przyjęta do publikacji) potwierdza takie przypuszczenia.

Nie bez znaczenia jest też dążenie do znalezienia najprostszego rozwiązania. Choroby układu sercowo-naczyniowego oraz depresja są ze sobą powiązane. W swoim zintegrowanym modelu autorzy niniejszej pracy wykazali, że procesy zapalne związane z cytokinami oraz serotoniną, będące reakcją na stres, wiążą się zarówno z depresją, jak i z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Mimo że związek przyczynowo-skutkowy między depresją i chorobami układu sercowo-naczyniowego pozostaje niewyjaśniony, istnieje małe prawdopodobieństwo, że to choroby układu sercowo-naczyniowego lub depresja wywołują zależną od stresu reakcję zapalną. Dlatego zintegrowany model autorów niniejszej pracy odzwierciedla zależności między tymi trzema procesami i przedstawia logiczną sekwencję czasową łączącą te procesy.

Skutki kliniczne

Jeśli proponowany przez autorów zintegrowany model jest prawdziwy, działania prewencyjne

zapoczątkowane w chwili stwierdzenia podwyższonych stężeń cytokin, zanim wystąpią jawne objawy chorób układu sercowo-naczyniowego lub depresji, mogą opóźnić rozwój tych poważnych zaburzeń klinicznych lub zapobiec mu. Metody leczenia ukierunkowane na ten powszechny czynnik leżący u podłoża depresji i chorób układu sercowo-naczyniowego wymagają dokładniejszej oceny w randomizowanych badaniach klinicznych. Udowodniono już skuteczność stosowania leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, w leczeniu pacjentów kardiologicznych [79].

Model uwzględniający istnienie wspólnego czynnika sprawczego daje także interesujące przesłanki teoretyczne na temat kierunku dalszych badań, zwłaszcza dotyczących oceny indywidualnej podatności na wybrane choroby. W skrócie, model autorów przedstawia mechanizm, za pomocą którego stres może wywoływać wiele różnych chorób. Częstość ich współwystępowania, która jest większa niż wynikałoby to z rozkładu losowego, jest argumentem na rzecz prezentowanego modelu. Jest ona jednak na tyle niewielka, że należy przypuszczać, iż niektóre przekaźniki działają na poziomie indywidualnym. Badania przeprowadzone w przyszłości powinny być ukierunkowane na identyfikację markerów biologicznych wskazujących, które osoby są bardziej podatne na wystąpienie wyłącznie chorób układu sercowo-naczyniowego, które — wyłącznie depresji, a które — na wystąpienie obu tych chorób.

Oprócz poszukiwania markerów biologicznych w badaniach przeprowadzonych w przyszłości powinno się także zająć oceną skutków wpływu różnych rodzajów stresu. Uważa się, że niektóre czynniki stresogenne częściej powodują rozwój pewnych chorób, a rzadziej innych. Zakłada się też możliwość istnienia poziomu progowego nasilenia stresu (przy uwzględnieniu różnic osobniczych dla takiego poziomu), po przekroczeniu którego proces zapalny zaczyna wywierać patologiczne działanie. Ponieważ stres, nawet przewlekły, jest raczej wszechobecny, niektóre specyficzne procesy, na przykład wyuczona bezradność, mogą aktywować szkodliwe procesy zapalne.

Podsumowanie

Podsumowując, należy stwierdzić, że zapoczątkowany przez przewlekły stres łańcuch zdarzeń, w jakim pośredniczą cytokiny, jest przyczyną różnych zaburzeń biodynamicznych (np. zaburzenia działania serotoniny, nadreaktywność płytek),

które jeśli utrzymują się przez długi czas, mogą się ujawnić w postaci poważnych zaburzeń klinicznych, takich jak depresja i/lub choroby układu sercowo-naczyniowego. Łańcuch zdarzeń opisany w modelu trzecim nie stanowi serii przypadkowych wydarzeń, które następują po sobie, jest to raczej zbiór równocześnie zachodzących, dobrze poznanych zjawisk, które po zapoczątkowaniu przejmują układ obronny organizmu i wywołują objawy ogólnoustrojowe. Efekty działania różnych opisanych w tej pracy szlaków, w których pośredniczą cytokiny, nie są izolowane. Całkowity efekt wpływu czynnika stresogennego na organizm jest łącznym skutkiem działania wszystkich wyszczególnionych etapów. W ten sposób odpowiedź układowa na czynnik stresogenny, poprzez serię procesów biochemicznych, prowadzi do ekspresji choroby naczyń w śródbłonku naczyniowym. Z kolei miejscowe zmiany chorobowe mogą, jak już wspomniano, wyzwolić odpowiedź układową i zapoczątkować ogólnoustrojową kaskadę zdarzeń.

Opierając się na tym schemacie, trudno zrozumieć, dlaczego u niektórych osób narażonych na stres nie rozwijają się choroby układu sercowo-naczyniowego czy depresja. Istnienie wymienionych powyżej szlaków w pełni zależy od indywidualnej podatności osobniczej na czynniki szkodliwe, która wiąże się z uwarunkowaniami genetycznymi i/lub czynnikami środowiskowymi, takimi jak niska masa urodzeniowa czy hipoksja [80, 81], oddziaływującymi zarówno w okresie prenatalnym, jak i okołoporodowym. Jednakże hipoteza autorów niniejszej pracy jest przydatna, gdyż wyznacza kierunek dla dalszych badań, dzięki którym będzie można lepiej zrozumieć skomplikowane mechanizmy łączące choroby układu sercowo-naczyniowego i depresję. Nadal bowiem stanowią one zagadkę dla psychiatrów, a także dla badaczy zajmujących się układem sercowo-naczyniowym.

Oświadczenie

Autorzy dziękują Paniom Hannie Alberts oraz Josephine Barbieri za ich pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2002; 23: 51-61.
2. Wulsin L.R., Singal B.M. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom. Med.* 2003; 65: 201-210.

3. Lebovits B.Z., Shekelle R.B., Ostfeld A.M., Paul O. Prospective and retrospective psychological studies of coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 1967; 29: 265-272.
4. Paffenbarger R.S. Jr, Notkin J., Krueger D.E. i wsp. Chronic disease in former college students. II. Methods of study and observations on mortality from coronary heart disease. *Am. J. Public Health Nations Health* 1966; 56: 962-971.
5. Thorne M.C., Wing A.L., Paffenbarger R.S. Jr. Chronic disease in former college students. VII. Early precursors in nonfatal coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1968; 87: 520-529.
6. Rudisch B., Nemeroff C.B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 227-240.
7. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2101-2107.
8. Ziegelstein R.C., Fauerbach J.A., Stevens S.S. i wsp. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1818-1823.
9. Carney R.M. Psychological risk factors for cardiac events: Could there be just one? *Circulation* 1998; 97: 128-129.
10. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. i wsp. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation* 2000; 102: 1773-1779.
11. Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M. i wsp. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123-3129.
12. Everson S.A., Goldberg D.E., Kaplan G.A. i wsp. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom. Med.* 1996; 58: 113-121.
13. Hippisley-Cox J.K., Fielding K., Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men: Population based case-control study. *BMJ* 1998; 316: 1714-1719.
14. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W., Saab P.G., Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 637-651.
15. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom. Med.* 2005; 67 (supl. 1): S19-S25.
16. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P. i wsp. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1422-1426.
17. Ohira T., Iso H., Satoh S. i wsp. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001; 32: 903-908.
18. Jonas B.S., Mussolino M.E. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom. Med.* 2000; 62: 463-471.
19. Dickens C. Contribution of depression and anxiety to impaired health-related quality of life following first myocardial infarction. *Br. J. Psychiatry* 2006; 189: 367-372.
20. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Tayback M. i wsp. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 337-341.
21. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825.
22. Hance M., Carney R.M., Freedland K.E., Skala J. Depression in patients with coronary heart disease. A 12-month follow-up. *Gen. Hosp. Psychiatry* 1996; 18: 61-65.

23. Robinson R.G., Bolduc P.L., Price T.R. Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. *Stroke* 1987; 18: 837–843.
24. Robinson R.G., Starr L.B., Kubos K.L., Price T.R. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983; 14: 736–741.
25. Pohjasvaara T., Leppavuori A., Siira I. i wsp. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998; 29: 11–17.
26. Gainotti G., Azzoni A., Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Br. J. Psychiatry* 1999; 175: 163–167.
27. House A. Mood disorders in the first year after stroke. *Nurs. Times* 1991; 87: 53–54.
28. Wing J.K., Cooper J.E., Sartorius N. Measurement and classification of psychiatric symptoms; an instruction manual for the PSE and Catego Program. Cambridge University Press, London, New York 1974.
29. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. i wsp. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
30. Burvill P.W., Johnson G.A., Jamrozik K.D. i wsp. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br. J. Psychiatry* 1995; 166: 320–327.
31. Andersen G., Vestergaard K., Riis J., Lauritzen L. Incidence of poststroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994; 90: 190–195.
32. Krishnan K.R., McDonald W.M., Doraiswamy P.M. i wsp. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 243: 41–46.
33. Alexopoulos G.S. New concepts for prevention and treatment of late-life depression. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 835–838.
34. Camus V., Kraehenbuhl H., Preisig M. i wsp. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J. Affect. Disord.* 2004; 81: 1–16.
35. Lesperance F., Frasure-Smith N., Theroux P., Irwin M. The association between major depression and levels of soluble adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 271–277.
36. Miller G.E., Blackwell E. Turning up the heat: Inflammation as a mechanism linking chronic stress, depression, and heart disease. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2006; 25: 269–272.
37. McMahon B., Pugh T. *Epidemiology: Principles and methods.* Little, Brown and Co, Boston, MA 1970: 48–49.
38. Herbert J. Fortnightly review. Stress, the brain, and mental illness. *BMJ* 1997; 315: 530–535.
39. Rothwell N.J., Luheshi G., Toulmond S. Cytokines and their receptors in the central nervous system: Physiology, pharmacology, and pathology. *Pharmacol. Ther.* 1996; 69: 85–95.
40. Schobitz B., de Kloet E.R., Sutanto W., Holsboer F. Cellular localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 1993; 5: 1426–1435.
41. Schobitz B. Cytokines in the healthy and diseased brain. *News Physiol. Sci.* 1994; 9: 138–142.
42. Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* 1991; 35: 298–306.
43. Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav. Immun.* 2002; 16: 513–524.
44. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 317–327.
45. Sternberg E.M., Licinio J. Overview of neuroimmune stress interactions. Implications for susceptibility to inflammatory disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995; 771: 364–371.
46. Cohen S., Williamson G.M. Stress and infectious disease in humans. *Psychol. Bull.* 1991; 109: 5–24.
47. Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M. Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005; 29: 201–217.
48. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2005; 67 (supl. 1): 529–533.
49. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. *Trends Neurosci.* 2002; 25: 154–159.
50. Owens M.J., Nemeroff C.B. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.* 1994; 40: 288–295.
51. Eastman C.L., Guilarte T.R. Cytotoxicity of 3-hydroxykynurenine in a neuronal hybrid cell line. *Brain. Res.* 1989; 495: 225–231.
52. Linnoila M., Whorton A.R., Rubinow D.R., Cowdry R.W., Ninan P.T., Waters R.N. CSF prostaglandin levels in depressed and schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983; 40: 405–406.
53. Kondo M., Oya-Ito T., Kumagai T. i wsp. Cyclopentenone prostaglandins as potential inducers of intracellular oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 12076–12083.
54. Kukin M.L., Fuster V. *Oxidative stress and cardiac failure.* Tom 20. Futura Publishers Co., Armonk, NY 2003.
55. Lutz P.L., Nilsson G.E., Prentice H.M. *The brain without oxygen: causes of failure — physiological and molecular mechanisms for survival.* Wyd. 3. Tom 8. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, MA 2003.
56. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 1990; 265: 621–636.
57. Black P.H., Garbutt L.D. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J. Psychosom. Res.* 2002; 52: 1–23.
58. Becker R. What is a platelet? How does it work? W: Cohen M. (red.). *Handbook of antiplatelet therapy.* Martin Dunitz, London 2003: 25–37.
59. Cesur S. Neopterin: a marker used for monitoring infections. *Microbiol. Bul.* 2005; 39: 251–260.
60. Enzinger C., Wirleitner B., Spottl N. i wsp. Reduced pteridine derivatives induce apoptosis in PC12 cells. *Neurochem. Int.* 2002; 41: 71–78.
61. Maes M., Scharpe S., Meltzer H.Y. i wsp. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: Further evidence for an immune response. *Psychiatry Res.* 1994; 54: 143–160.
62. Epstein S.E., Zhou Y.F., Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: E20–E28.
63. Frishman W.H., Ismail A.A. Role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: A new therapeutic target? *Cardiol. Rev.* 2002; 10: 199–210.
64. Black P.H. Shedding from the cell surface of normal and cancer cells. *Adv. Cancer Res.* 1980; 32: 75–199.
65. Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. i wsp. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid

- atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219-4225.
66. De Clerck F. Effects of serotonin on platelets and blood vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17 (supl. 5): S1-S5.
 67. Schins A., Honig A., Cruns H., Baur L., Hamulyak K. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as missing link? *Psychosom. Med.* 2003; 65: 729-737.
 68. Vanhoutte P.M. Platelet-derived serotonin, the endothelium, and cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17 (supl. 5): S6-S12.
 69. de Chaffoy de Courcelles D., Roevens P., Wynants J., Van Belle H. Serotonin-induced alterations in inositol phospholipid metabolism in human platelets. *Biochem. Biophys. Acta* 1987; 927: 291-302.
 70. McBride P.A., Mann J.J., Polley M.J. i wsp. Assessment of binding indices and physiological responsiveness of the 5-HT₂ receptor on human platelets. *Life Sci.* 1987; 40: 1799-1809.
 71. Sheline Y.I., Bardgett M.E., Jackson J.L., Newcomer J.W., Csernansky J.G. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol. Psychiatry* 1995; 37: 442-447.
 72. Musselman D.L., Marzec U.M., Manatunga A. i wsp. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 875-882.
 73. McAdam W. Aspirin. W: Cohen M. (red.). *Handbook of anti-platelet therapy.* Martin Dunitz, London 2003: 71-95.
 74. Konopka L.M., Cooper R., Crayton J.W. Serotonin-induced increases in platelet cytosolic calcium concentration in depressed, schizophrenic, and substance abuse patients. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 708-713.
 75. Cooper R.S., Shamsi N., Katz S. Intracellular calcium and sodium in hypertensive patients. *Hypertension* 1987; 9: 224-229.
 76. Pritchard K., Raine A.E., Ashley C.C. i wsp. Correlation of blood pressure in normotensive and hypertensive individuals with platelet but not lymphocyte intracellular free calcium concentrations. *Clin. Sci. (Lond.)* 1989; 76: 631-635.
 77. Hardardottir I., Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994; 5: 207-215.
 78. McCann B.S., Benjamin G.A., Wilkinson C.W. i wsp. Variations in plasma lipid concentration during examination stress. *Int. J. Behav. Med.* 1996; 3: 251-265.
 79. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M. i wsp. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-709.
 80. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. i wsp. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-389.
 81. Paneth N., Susser M. Early origins of coronary heart disease (the 'Barker Hypothesis'). *BMJ* 1995; 310: 411-412.