

Piotr Gałecki

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Teoria zapalna depresji — podstawowe fakty

The inflammatory theory of depressive disorder — main facts

Abstract

The investigation of causes affecting development, course and managements of depressive disorder have been investigated for many years. The widely investigated monoaminergic theory of depression does not explained all the etiology what is confirmed by the partial inefficiency of the antidepressants affecting monoaminergic system. Long lasting examination of the background of depression resulted in the conclusion finding the disease as heterogenic, for the course of which many disturbances of many processes are important. Recently and widely investigated process characteristic for at least some group of patients diagnosed with unipolar depression is inflammation and activation of immune cells.

Some data have found increased level of pro-inflammatory cytokines, acute phase protein or enzymes such as cyclooxygenase -2 of patients with depression. An anti-inflammatory mechanism of antidepressants and effectiveness of non-steroid anti-inflammatory drugs in depression treatment are also observed.

In this paper, we present and review information helpful in the explanation and understanding of the importance of inflammatory pathway in the development of depressive symptoms. The paper also emphasizes the possible use of anti-inflammatory drugs in depression treatments.

Psychiatry 2012; 9, 2: 68–75

key words: depression, inflammation, pro-inflammatory cytokines, enzymes of the inflammation, pharmacotherapy

Wstęp

Zaburzenia depresyjne nawracające są poważnym i przede wszystkim istotnym ekonomicznie problem we współczesnym świecie. Choroby te dotyczą około 15% populacji, a ryzyko popełnienia samobójstwa w ich przebiegu wynosi prawie 20% [1]. Depresja jest heterogenną chorobą, w której etiologii i mechanizmie uczestniczy wiele czynników, wśród których na szczególną uwagę zasługują czynniki biologiczne. Prowadzone liczne badania mają na celu wyjaśnienie i ustalenie, jakie procesy odgrywają istotną rolę w rozwoju depresji, jej przebiegu i leczeniu. Prowadzone prace mają na celu określenie zmian

biologicznych wraz z ich konsekwencjami funkcjonalnymi i strukturalnymi.

Liczne badania nad przyczynami depresji doprowadzają do rozwijania nowych i badania już znanych hipotez depresji. Należy tutaj wymienić między innymi:

- monoaminergiczną teorię depresji, u której podłoża leży niedobór amin biogennych — noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5HT), po modyfikacji także dopaminy (DA) [2],
- hipotezę zaburzeń plastyczności neuronalnej [3],
- hipotezę depresji jako syndromu niskiego stężenia melatoniny [4],
- teorię depresji mówiącą o istotnym znaczeniu w rozwoju depresji dysfunkcji tarczycy [5].

Wybrane elementy zapalenia w zaburzeniach depresyjnych nawracających

Wśród wielu procesów mających znaczenie dla rozwoju i przebiegu depresji istotną, szeroko badaną

Adres do korespondencji:
prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Gałecki
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
ul. Aleksandrowska 159, 91–229 Łódź
e-mail: galecki.piotr@wp.pl

jest rola procesu zapalnego i aktywacja układu immunologicznego [6].

Obecność procesu zapalnego jak i aktywacja układu immunologicznego w depresji obserwowana jest na obwodzie i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Dane dotyczące powyższych zmian pochodzą z badań na zwierzęcym modelu depresji, badań *post-mortem* i z badań pacjentów [7].

Pierwsze informacje dotyczące znaczenia zapalenia dla rozwoju depresji zostały zaprezentowane przez Roberta Smitha w 1991 roku, kiedy to zaproponował on, jako jedną z teorii depresji cytokinową lub inaczej makrofagową teorię depresji [8].

Podstawą zaproponowania cytokinowej teorii depresji stały się badania, które zaowocowały wynikami informującymi o zwiększonej liczbie i aktywności takich komórek jak: limfocyty T, w tym komórki T pomocnicze, limfocyty B, monocyty i makrofagi. Podkreślić tutaj należy aktywację kaskady, przebiegającej od zaktywowanych limfocytów T do monocytów i makrofagów [9, 10]. Istotnym potwierdzeniem aktywności powyższych komórek jest wzrost stężenia cytokin prozapalnych u pacjentów z depresją. Zwiększone stężenie krążących cytokin prozapalnych w większości przypadków dotyczy następujących interleukin: interleukiny 1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-6 [11]. Obserwuje się również u pacjentów z depresją zmiany w stężeniach czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*) i interferonu gamma (INF- γ , *interferon gamma*) [11, 12]. Na znaczenie zmian stężenia cytokin prozapalnych w depresji wskazuje też korelacja między stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, a obniżeniem stężenia cytokin z jednoczesną poprawą stanu klinicznego pacjenta [13].

Badania dotyczące aktywności komórek immunologicznych, jak i stężenia parametrów zapalenia prowadzone są u pacjentów na obwodzie. Niewiele jest badań oceniających powyższe parametry w OUN u ludzi. Niemniej jednak, akceptowanym i potwierdzonym faktem jest oddziaływanie i infiltrowanie krążących komórek układu immunologicznego oraz produktów ich aktywacji do OUN [14]. Ponadto, immunokompetentne komórki OUN, takie jak komórki gleju i mikrogleju produkują cytokiny oraz posiadają receptory dla tych molekuł, co potwierdza udział nie tylko znaczenia komórek immunologicznych obwodowych, ale i centralnych [15].

Ponadto, system zapalny obwodowy i OUN funkcjonują równolegle. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że obwodowe zapalenie indukuje ekspresję mediatorów zapalenia w mózgu. Odwrotnie, również zwiększona ekspresja, na przykład IL-1 w mó-

zgu, skutkuje zwiększoną produkcją mediatorów zapalenia na obwodzie. Poza tym, zwiększone stężenie IL-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją może wskazywać na indukcję procesu zapalnego w mózgu [16].

Należy oczywiście podkreślić, że zwiększone stężenie cytokin prozapalnych w depresji dotyczy nie całej grupy pacjentów, ale pewnej części osób u których rozpoznano depresję. Nie jest to zjawisko zadziwiające, natomiast potwierdzające złożony mechanizm rozwoju i przebiegu tej jednostki chorobowej, jak i możliwą interakcję wielu systemów [17].

Zaobserwowano istotną korelację zwiększonego stężenia cytokin prozapalnych ze zwiększonym stężeniem białek ostrej fazy u chorych z depresją [18]. U części osób stwierdzono również podwyższony poziom białek ostrej fazy takich jak: haptoglobina, α 1-antytrypsyna, kwaśna α 1-glikoproteina, białko C-reaktywne. Wyniki badań wskazują też na pojawienie się mediatorów zapalenia, takich jak prostaglandyna E (PGE₂) [19]. Wszystkie powyższe parametry występują u osób, u których nie toczy się proces zapalny o znanej etiologii. Stwierdza się jednak wzrost zapadania na depresję osób, u których istnieje znany proces zapalny. Jednym z dowodów potwierdzających słuszność makrofagowej teorii depresji jest pojawianie się zaburzeń depresyjnych u pacjentów z chorobą nowotworową lub wirusowym zapaleniem wątroby typu C, które leczone są interferonem alfa (IFN- α) i IL-2 [20].

Cytokiny prozapalne są uznane za istotne czynniki, które wpływają na funkcjonowanie systemu serotonergicznego i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Za istotną rolę cytokin w depresji przemawia fakt zależności między cytokinami a zachowaniami depresyjnymi [21].

Podsumowując, uwalnianie w większych ilościach cytokin prozapalnych pozwala na zrozumienie znaczenia procesu zapalnego i aktywacji układu immunologicznego. Cytokiny prozapalne stanowią bowiem istotny element komunikacji między układem immunologicznym zarówno obwodowym, jak i w obrębie OUN, a systemem neurotransmiterów i układem endokrynologicznym. Udowodnione jest wzajemne powiązanie układu neurohormonalnego i immunologicznego, które posługują się uniwersalnym językiem chemicznym. Wchodzące w skład powyższych układów komórki posiadają receptory dla wspólnej puli cytokin, hormonów i neuroprzekaźników. Stwierdzono również, że takie same cytokiny, hormony i neuroprzekaźniki funkcjonują w obrębie układu odpornościowego i neuroendokrynego [21].

Potwierdzeniem istotnego udziału cytokin prozapalnych w rozwoju symptomów depresji jest ustępowanie takich objawów depresji jak: depresyjny nastrój, lęk, drażliwość, zaburzenia pamięci, brak motywacji, spadek libido, zaburzenia snu jak i zaburzenia pamięci w chwili, kiedy stężenie cytokin prozapalnych osiąga wartości charakterystyczne dla grupy osób zdrowych [22]. Potwierdzeniem istotnego znaczenia zależności między procesem zapalnym a objawami depresji jest częste współwystępowanie depresji z chorobami o podłożu zapalnym. Wśród tych chorób wymieniłem należy astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, cukrzycę, choroby sercowo-naczyniowe, alergię oraz reumatoidalne zapalenie stawów [23].

Związek między procesem zapalnym a depresją wydaje się zrozumiały w kontekście występowania depresji jednocześnie z chorobami o udowodnionym podłożu zapalnym. Trudniejszym, jednak, do wyjaśnienia wydawał się fakt aktywacji układu immunologicznego u osób z depresją nie chorujących na inne jednostki chorobowe. Wyjaśnieniem znaczenia zapalenia i aktywacji układu immunologicznego były dane, które dostarczyły informacji o istotnym znaczeniu dla aktywacji układu immunologicznego i aktywacji procesu zapalnego przez stres psychologiczny, zarówno ostry, jak i przewlekły [24, 25]. Podkreślić również należy, że zwiększone stężenia parametrów zapalenia są cechą tak zwanego *early life stress* [26].

Udział procesu zapalnego i aktywacja układu immunologicznego przynajmniej w części populacji osób chorujących na depresję są procesami potwierdzonymi.

Różna wydaje się jednak rola powyższego procesu w zależności od czynników, które mogą ten proces aktywować.

Wykazano istotną zależność między działaniem lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS), indukcją cytokin prozapalnych a objawami depresji. Obserwuje się zależność między infekcjami jelitowymi, infekcjami wirusowymi a objawami *sickness behaviour* [27–29].

Cytokiny prozapalne w depresji

Jednym z mechanizmów prowadzących do neurochemicznych zmian pod wpływem cytokin prozapalnych jest wpływ na system neurotransmiterów.

Cytokiny posiadają zdolność do modulowania syntezy, uwalniania i obrotu neurotransmiterów, szczególnie monoamin, które są kluczowe w regulacji nastroju [30].

Jeden z neuroprzekazników, którego synteza znajduje się pod wpływem cytokin to DA, której stężenie

i dostępność zostają zredukowane pod wpływem powyższych molekuł w odpowiednich rejonach mózgu [31]. Działanie cytokin nie pozostaje również bez wpływu na wychwytywanie zwrotny takich neurotransmiterów, jak 5-TH czy NA [25].

Ważnym i szeroko dyskutowanym procesem patologicznym związanym z systemem neurotransmiterów jest katabolizm i obniżona dostępność osoczowego tryptofanu — substratu niezbędnego do syntezy serotoniny [10]. Ważnym odkryciem, które w istotny sposób potwierdzało znaczenie procesu zapalnego w rozwoju depresji jest udział markerów zapalenia takich jak IL-1 IL-2, IFN- γ , które to indukują indolol-2,3 dioksygenazę (IDO), enzym uczestniczący w procesie katabolizmu tryptofanu do związków określanych mianem TRYCATs [32–34]. Dodatkowo fakt ten został potwierdzony istotną zależnością między aktywnością IDO, markerami zapalenia i stopniem nasilenia depresji [35]. Skutkiem indukcji IDO jest obniżenie stężenia tryptofanu, co wyjaśnia jego niskie stężenie w depresji oraz obniżone stężenie serotoniny, dla której tryptofan jest prekursorem. Degradacja tryptofanu skutkuje związkami, które mogą niekorzystnie wpływać na procesy zachowania. Na przykład TRYCATs, taki jak kinurenina, wywołuje działanie lękowe i depresjogenne, tlenowe metabolity przemiany tryptofanu przez IDO wykazują działanie neurotoksyczne [36–38].

Warto podkreślić jest również fakt istotnego udziału pochodnych TRYCATs w indukowaniu innych związków z zapaleniem molekuł. Zaobserwowano stymulowanie przez kwas cholinowy, jeden z TRYCATs, indukowanej syntazy tlenu azotu (NOS), co może skutkować nadmierną produkcją tlenu azotu (NO), który poza ważną fizjologiczną rolą jest też wolnym rodnikiem, a konsekwencją jego działania jest uszkodzenie lipidów (peroksydacja lipidów) i uruchomienie kaskady związanej z kwasem arachidonowym [39]. Prowadzi to do zwiększonej produkcji innych markerów zapalenia, między innymi prostaglandyny E2 przez aktywację cyklooksygenazy (COX) [38, 40]. Modulowanie systemu neurotransmiterów przez cytokiny to jeden z mechanizmów, które wyjaśniają znaczenie cytokin. Molekuły te jednak nie pozostają bez wpływu na inne funkcje, a wśród nich funkcje układu endokrynnego. Jednym z ważnych oddziaływań cytokin jest wpływ na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN) [41]. Istnieją liczne dowody na znaczenie cytokin dla poziomu i uwalniania kortykoliberyny (CRH), hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz kortyzolu, które mają w depresji podwyższone stężenie. Istotnym znaczeniem wpływu

cytokin na PPN jest uszkodzenie prawidłowo przebiegającego ujemnego sprzężenia zwrotnego, które to jest jednym ze sztandarowych zaburzeń obserwowanych w depresji. Potwierdzeniem jest obserwowana w depresji oporność na glukokortykosteroidy (GR), spowodowana wywołaną przez cytokiny obniżoną ekspresją receptorów dla GR [30, 42].

Kolejny proces, którego zaburzenia obserwowane są w depresji wiąże się ze zdolnością cytokin do indukowania zwiększonego uwalniania kwasu glutaminowego i w konsekwencji zwiększenia przekaźnictwa glutaminergicznego, a czego ważnym końcowym efektem jest zwiększona generacja wolnych rodników. Ważnym skutkiem działania zwiększonego przekaźnictwa glutaminergicznego jest również obniżona produkcja czynnika wzrostu nerwów (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*). W konsekwencji zwiększone przekaźnictwo glutaminergiczne oraz obniżone stężenie BDNF prowadzą do zmian w plastyczności neuronalnej [12, 22, 43].

Przedstawione efekty działania cytokin pozwalają wskazywać na te molekuly jako czynniki pierwotne w etiologii depresji. Niemniej jednak jak już wspomniano, jest to zrozumiałe, jeśli to proces zapalny jest źródłem cytokin. Prowadzone badania dowodzą, że na zmiany w stężeniu cytokin wpływa stres psychologiczny, systemy neuroprzekaźników oraz droga sygnałowa związana PPN. Przykładowo katecholaminy przez oddziaływanie z receptorami alfa i beta adrenergicznymi stymulują ekspresje cytokin zarówno na obwodzie, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym [44].

Enzymy procesu zapalnego i ich produkty w depresji

W ostatnich latach ciągle wzrasta liczba doniesień i badań informujących o znaczeniu w depresji takich molekuł jak PGE₂ czy NO. Częściami te są produktami enzymów odpowiednio: COX, w tym COX-2 oraz trzech lizoforn NOS [45, 46]. W kontekście depresji, podkreślić należy znaczenie NO nie jako istotnej fizjologicznej molekuly, w tym ważnego neurotransmitera, lecz jako cząsteczki prozapalnej będącej produktem jednej z postaci NOS — indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS) [45].

O znaczeniu COX-2, iNOS oraz produktów ich reakcji informuje między innymi zwiększona ekspresja COX-2 [47] oraz stężenie PGE₂ i NO [48–50]. Dodatkowo zastosowanie leków hamujących działanie COX-2 oraz substancji hamujących iNOS wykazuje skuteczność antydepresyjną [51, 52]. Udział

istotnych, powszechnie znanych enzymów związanych z procesem zapalnym mocniej argumentuje znaczenie procesu zapalnego w przebiegu depresji. Obydwa wymienione enzymy ulegają ekspresji w obwodowych i ośrodkowych komórkach immunologicznych, a dodatkowo są indukowane przez cytokiny prozapalne [45, 46]. Fakt ten może tłumaczyć częste występowanie depresji w chorobach ogólnoustrojowych o podłożu zapalnym. Kolejny dowód na znaczenie i obecność procesu zapalnego w depresji to zaobserwowany wzrost stężenia enzymu, jakim jest mieloperoksydaza (MPO) w surowicy pacjentów, u których zdiagnozowano depresję jednobiegunową. Dodatkowo należy podkreślić, że opisywany wzrost stężenia MPO zaobserwowano u pacjentów z chorobami naczyniowymi, w których proces zapalny odgrywa istotną rolę [53].

Zwiększona ekspresja i aktywność COX-2 i iNOS nie pozostają bez wpływu na funkcjonowanie systemu neurotransmiterów, zaburzenia których obserwuje się w depresji. Na modelu zwierzęcym wykazano zależność między zwiększoną ekspresją COX-2 a obniżoną syntezą serotoniny w korze mózgowej [54]. Ponadto, wykazana została zdolność PGE₂ do redukowania uwalniania noradrenaliny [22]. Dodatkowo, zwiększona produkcja NO przez iNOS jest indukowana przez cytokiny prozapalne [45]. W konsekwencji zwiększa się produkcja NO jako wolnego rodnika i dochodzi do uszkodzeń DNA i całych komórek. Szczególnie należy podkreślić istotną rolę NO w indukowaniu przekaźnictwa glutaminergicznego, którego wzrost jest obserwowany w depresji [55, 56]. Zaznaczyć również należy, że wykazano związek między genami kodującymi COX-2 [57], iNOS [58] i MPO [59] a depresją. Dodatkowo wyniki ostatnich badań wykazały zwiększoną ekspresję mRNA dla COX-2, iNOS, MPO oraz istotnego enzymu charakterystycznego dla procesu zapalenia — sekrecyjnej fosfolipazy A₂ [60].

Leki przeciwdepresyjne i przeciwzapalne w depresji

Potwierdzeniem znaczenia zmian zapalnych w depresji jest skuteczność terapeutyczna niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jak i zaznaczające się oddziaływanie na mechanizmy zapalenia niektórych leków przeciwdepresyjnych.

Mechanizmy leków stosowanych w leczeniu są oparte na działaniu na systemy neurotransmiterów, których zaburzenia są istotne dla rozwoju i przebiegu depresji. Należy jednak podkreślić, że istnieją dowody na

oddziaływanie często stosowanych leków antydepresyjnych na mechanizmy zapalenia.

Przykładowo, badania na modelu zwierzęcym, wykazały potencjalne działanie przeciwzapalne fluoksetyny i citalopramu [61]. Protekcyjną rolę selektywnych oraz nieselektywnych inhibitorów COX zaobserwowano [62] na zwierzęcym modelu stresu przewlekłego, który, jak wspomniano, jest istotnym czynnikiem w rozwoju depresji i uruchamianiu kaskady procesów związanych z zapaleniem i aktywnością układu immunologicznego. Należy szczególnie podkreślić znaczenie stosowanych leków w hamowaniu stresu oksydacyjnego — procesu będącego wynikiem procesów zapalnych. Protekcyjną rolę rofecoxybu i nimesulidu zaobserwowano w przypadku zmian zachowania wywołanych produktem metabolizmu tryptofanu do TRYCATs [63].

Szczególnie istotną rolę w podkreśleniu znaczenia procesu zapalnego w depresji jest skuteczność terapeutyczna niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Wyniki wskazujące na taką skuteczność zostały zaobserwowane w badaniach z udziałem pacjentów chorujących na depresję. Mendlewicz i wsp. [64], wykazali uzyskanie lepszego efektu klinicznego w krótszym czasie po zastosowaniu jednocześnie fluoksetyny i kwasu acetylosalicylowego (ASA) w porównaniu z zastosowaniem jedynie fluoksetyny. Istnieją również wyniki informujące o znaczeniu połączenia ASA i fluoksetyny w redukcji stresu oksydacyjnego u pacjentów z depresją [65].

Kolejnym potwierdzeniem skuteczności leków przeciwzapalnych w tym inhibitora COX-2 jest skuteczność celekoksylu w leczeniu depresji [51].

Skuteczność NLPZ w leczeniu depresji potwierdzono także w badaniach na ludziach. Zaznaczyć wyraźnie należy skuteczność terapeutyczną substancji posiadających działanie przeciwzapalne, takich jak omega 3 nienasycone kwasy [66] czy statyn, które również obniżają ryzyko rozwoju depresji [67].

Podsumowanie

W przedstawionej pracy zaprezentowano wybrane aspekty znaczenia procesu zapalnego w depresji jednobiegunowej. Na podstawie przytoczonych danych oraz wzrastającej liczby publikacji wiążących depresję z procesem zapalnym można twierdzić, że zapalenie i aktywacja układu immunologicznego stanowią ważny element w rozwoju przebiegu i leczeniu depresji. Dodatkowo obecność procesu zapalnego wyjaśnia częste współwystępowanie depresji w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym i zapalnym. Podkreślić należy również znaczenie molekuł zapalenia jako czynników, które można uznać za istotny czynnik integrujący i wyjaśniający zaburzenia funkcjonowania wielu układów i procesów w depresji. Należy jednak pamiętać, że proces zapalny w depresji oraz skuteczność terapeutyczna leków i substancji przeciwzapalnych wymaga jeszcze dalszych badań i potwierdzeń, szczególnie że zapalenie nie jest obecne bezwzględnie u wszystkich chorych na depresję. Dla pewnego potwierdzenia roli zapalenia należy przeprowadzać dalsze badania zarówno na poziomie podstawowym, jak i klinicznym.

Streszczenie

Od wielu lat trwają badania nad ustaleniem przyczyn rozwoju depresji i czynników, które determinują jej przebieg oraz leczenie. Pełnego wyjaśnienia nie przyniosła monoaminergiczna teoria depresji, czego potwierdzeniem jest brak całkowitej skuteczności leków oddziałujących na powyższy system. Nieustające prace nad wyjaśnieniem etiologii depresji, choć w pełni nie wyjaśniły tego na pewno, przyczyniły się do uznania depresji za chorobę heterogenną o wieloczynnikowym podłożu, dla przebiegu której znaczenie ma wiele procesów. Jednym z takich procesów istotnych, przynajmniej dla części pacjentów chorujących na depresję, jest proces zapalny i aktywacja układu immunologicznego. Wyniki informujące o znaczeniu zapalenia w depresji to między innymi wzrost stężenia cytokin prozapalnych, białek ostrej fazy czy enzymów, takich jak cyklooksygenaza 2, przeciwzapalne mechanizmy leków antydepresyjnych czy skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych w niwelowaniu objawów depresji. W niniejszej pracy przedstawiono informacje ułatwiające wyjaśnienie i zrozumienie znaczenia procesu zapalnego w depresji z uwzględnieniem ich roli w rozwoju symptomów depresji. Zwrócono również uwagę na stosowanie w leczeniu depresji leków innych niż leki przeciwdepresyjne, a dokładnie leków i substancji o działaniu przeciwzapalnym.

Psychiatria 2012; 9, 2: 68–75

Słowa kluczowe: depresja, zapalenie, cytokiny prozapalne, enzymy zapalenia, farmakoterapia

Pytania

- U osób chorych na depresję możemy się spodziewać wzrostu następujących markerów w surowicy krwi obwodowej:
 - IL-1
 - IL-6
 - Haptoglobiny
 - Białka C-reaktywnego
 - Wszystkich powyższych
- Najprawdopodobniejszym wytłumaczeniem częstszego występowania depresji u osób pierwotnie cierpiących na reumatoidalne zapalenia stawów i/lub cukrzycę typu 2 jest:
 - Wspólna pula genów predysponujących
 - Aktywacja układu immunologicznego
 - Jatrogenne działanie leków stosowanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów i/lub cukrzycy typu 2
 - Przewlekły stres towarzyszący osobom chorującym na choroby przewlekłe
 - Żaden z powyższych powodów
- Objawami tzw. *sickness behaviour* są:
 - Obniżony nastrój, apatia
 - Obniżone libido, zachowania anorektyczne
 - Zaburzenia pamięci krótkotrwałej, zaburzenia koncentracji
 - Zaburzenia rytmów dobowych, obniżenie libido
 - Wszystkie powyższe
- Przyczyną zmniejszonej produkcji serotoniny w chorobach, w których następuje mobilizacja układu immunologicznego (wzrost stężenia IL-1, IL-6), np. takich jak: astma, choroba obturacyjna płuc, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane jest:
 - Zmiana zasad żywieniowych pacjentów
 - Jatrogenne działanie leków stosowanych przyczynowo w leczeniu choroby podstawowej
 - Indukcja indolo-2,3 dioksygenazy
 - Wszystkie powyższe
 - Żadna z powyższych
- U osób chorujących na depresję obserwuje się wzrost ekspresji wymienionych niżej enzymów w krwi obwodowej, poza:
 - Mieloperoksydaza
 - Cyklooksygenaza-2
 - Indukowana synteza tlenu azotu
 - Neuronalna synteza tlenu azotu
 - Sekrecyjna fosfolipaza typu II

Poprawne odpowiedzi do numeru 1/2012

Rola psychoterapii poznawczo-behawioralnej w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Katarzyna Jakuszkowiak-Wojten,
Maria Gałuszko-Węgielnik, Anna Wojtas

1. A, 2. C, 3. D, 4. D, 5. D

Piśmiennictwo

- Gelenberg A.J. The prevalence and impact of depression. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71 (3): e06.
- Farvolden P., Kennedy S.H., Lam R.W. Recent developments in the psychobiology and pharmacotherapy of depression: optimising existing treatments and novel approaches for the future. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003; 12: 65–86.
- Christoffel D.J., Golden S.A., Russo S.J. Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. *Rev Neurosci*. 2011; 22: 535–549.
- Beck-Friis J., Kjellman B.F., Aperia B. i wsp. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr. Scand.* 1985; 71: 319–330.
- Fountoulakis K.N., Kantartzis S., Siamouli M. i wsp. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J. Biol. Psychiatry* 2006; 7: 131–137.
- Anisman H. Inflaming depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 2011; 36: 291–295.
- Raedler T.J. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr. Opin. Psychiatry* 2011; 24: 519–525.
- Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* 1991; 35: 298–306.
- Maes M., Smith R., Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 111–116.
- Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011; 35: 664–675.
- Raison C.L., Capuron L., Miller A.H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27: 24–31.
- Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* 2009; 65: 732–741.
- Chen Y.C., Lin W.W., Chen Y.J., Mao W.C., Hung Y.J. Antidepressant effects on insulin sensitivity and proinflammatory cytokines in the depressed males. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 573594.
- Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9: 46–56.
- Kelley K.W., Weigent D.A., Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 384–392.
- Campbell S.J., Deacon R.M., Jiang Y., Ferrari C., Pitossi F.J., Anthony D.C. Overexpression of IL-1beta by adenoviral-mediated gene transfer in the rat brain causes a prolonged hepatic chemokine response, axonal injury and the suppression of spontaneous behaviour. *Neurobiol. Dis.* 2007; 27: 151–163.

17. Raison C.L., Miller A.H. Is depression an inflammatory disorder? *Curr. Psychiatry Rep.* 2011; 13: 467–475.
18. Maes M., Scharpé S., Meltzer H.Y., Cosyns P. Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression. *Biol. Psychiatry* 1993; 34: 690–701.
19. Ohishi K., Ueno R., Nishino S., Sakai T., Hayaishi O. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 1988; 23: 326–334.
20. Kubera M. Cytokinowa teoria depresji. *Postępy psychiatrii i neurologii.* 2004; 13: 35–42.
21. Haroon E., Raison C.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 137–162.
22. Leonard B.E., Myint A. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006; 8: 163–174.
23. Katon W., Lin E.H., Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2007; 29: 147–155.
24. Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M. i wsp. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 1920–1925.
25. Miller G.E., Chen E., Sze J. i wsp. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 266–272.
26. Danese A., Pariante C.M., Caspi A., Taylor A., Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 1319–1324.
27. Glaser R., Robles T.F., Sheridan J., Malarkey W.B., Kiecolt-Glaser J.K. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 1009–1014.
28. Maes M., Kubera M., Leunis J.C. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008; 29: 117–124.
29. Wang Y., Lawson M.A., Dantzer R., Kelley K.W. LPS-induced indoleamine 2,3-dioxygenase is regulated in an interferon-gamma-independent manner by a JNK signaling pathway in primary murine microglia. *Brain Behav. Immun.* 2010; 24: 201–209.
30. Miller A.H. Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23: 149–158.
31. Kitagami T., Yamada K., Miura H., Hashimoto R., Nabeshima T., Ohta T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2003; 978: 104–114.
32. Brown R.R., Lee C.M., Kohler P.C., Hank J.A., Storer B.E., Sondel P.M. Altered tryptophan and neopterin metabolism in cancer patients treated with recombinant interleukin 2. *Cancer Res.* 1989; 49: 4941–4944.
33. Hu B., Hissong B.D., Carlin J.M. Interleukin-1 enhances indoleamine 2,3-dioxygenase activity by increasing specific mRNA expression in human mononuclear phagocytes. *J. Interferon Cytokine Res.* 1995; 15: 617–624.
34. O'Connor J.C., André C., Wang Y. i wsp. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J. Neurosci.* 2009; 29: 4200–4209.
35. Maes M., Verkerk R., Bonaccorso S., Ombelet W., Bosmans E., Scharpé S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci.* 2002; 71: 1837–1848.
36. Orlikov A., Ryzov I. Caffeine-induced anxiety and increase of kynurenine concentration in plasma of healthy subjects: a pilot study. *Biol. Psychiatry* 1991; 29: 391–396.
37. Hartai Z., Klivenyi P., Janaky T., Penke B., Dux L., Vecsei L. Kynurenine metabolism in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 93–96.
38. Oxenkrug G.F. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2010; 47: 56–63.
39. Braidy N., Grant R., Adams S., Brew B.J., Guillemin G.J. Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons. *Neurotox. Res.* 2009; 16: 77–86.
40. Oxenkrug G.F. Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging. *Ann NY Acad Sci.* 2007; 1122: 35–49.
41. Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Front Behav. Neurosci.* 2011; 5: 19.
42. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 2009; 34: 4–20.
43. McNally L., Bhagwagar Z., Hannestad J. *CNS Spectr.* 2008; 13: 501–510.
44. Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol.* 2003; 24: 444–448.
45. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci.* 2004; 75: 639–653.
46. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. i wsp. *FASEB J.* 1998; 12: 1063–73.
47. Guo J.Y., Li C.Y., Ruan Y.P., Sun M., Qi X.L., Zhao B.S., Luo F. Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 612: 54–60.
48. 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.
49. Ohishi K., Ueno R., Nishino S., Sakai T., Hayaishi O. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 1988; 23: 326–334.
50. Suzuki E., Yagi G., Nakaki T., Kanba S., Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J. Affect. Disord.* 2001; 63: 221–224.
51. Müller N., Schwarz M.J., Dehning S. i wsp. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol. Psychiatry.* 2006; 11: 680–684.
52. Wang D., An S.C., Zhang X. Prevention of chronic stress-induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor. *Neurosci. Lett.* 2008; 433: 59–64.
53. Vaccarino V., Brennan M.L., Miller A.H. i wsp. Association of major depressive disorder with serum myeloperoxidase and other markers of inflammation: a twin study. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 476–483.
54. Sandrini M., Vitale G., Pini L.A. Effect of rofecoxib on nociception and the serotonin system in the rat brain. *Inflamm. Res.* 2002; 51: 154–159.
55. Stewart V.C., Heales S.J. Nitric oxide-induced mitochondrial dysfunction: implications for neurodegeneration. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34: 287–303.
56. Taylor M.J., Mannie Z.N., Norbury R., Near J., Cowen P.J. Elevated cortical glutamate in young people at increased familial risk of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14: 255–259.
57. Galecki P., Florkowski A., Biełkiewicz M., Szemraj J. Functional polymorphism of cyclooxygenase-2 gene (G-765C) in depressive patients. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 116–120.
58. Galecki P., Maes M., Florkowski A. i wsp. Association between inducible and neuronal nitric oxide synthase polymorphisms and recurrent depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2011; 129: 175–182.
59. Galecki P., Florkowski A., Bobińska K., Śmigielski J., Biełkiewicz M., Szemraj J. Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene (G-463A) in depressive patients. *Acta Neuropsychiatr.* 2010; 5: 218–222.

60. Gałecki P., Gałecka E., Maes M. i wsp. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2012 [w druku].
61. Sacre S., Medghalchi M., Gregory B., Brennan F., Williams R. Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 683–693.
62. Kumari B., Kumar A., Dhir A. Protective effect of non-selective and selective COX-2-inhibitors in acute immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations. *Pharmacol Rep.* 2007; 59: 699–707.
63. Kalonia H., Kumar P., Kumar A., Nehru B. Protective effect of rofecoxib and nimesulide against intra-striatal quinolinic acid-induced behavioral, oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in rats. *Neurotoxicology* 2010; 31: 195–203.
64. Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P., Souery D., Alboni S., Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 21: 227–231.
65. Gałecki P., Szemraj J., Bierkiewicz M., Zboralski K., Gałecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24: 277–286.
66. Gertsik L., Poland R.E., Bresee C., Rapaport M.H. Omega-3 Fatty Acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32: 61–64.
67. Stafford L., Berk M. The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? *J. Clin. Psychiatry.* 2011; 72: 1229–1235.