

Andrzej Jasiewicz, Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Zaburzenia psychiczne w chorobach tkanki łącznej

Psychiatric disorders in connective tissue diseases

Abstract

Systemic connective tissue diseases are a group of illnesses with autoimmune base. Neuropsychiatric manifestations are appearing with the frequency 30–80%. The psychopathological demonstration of rheumatoid diseases includes the mood disorders, anxiety, sleep disorders, psychosis, conscious, cognitive and behavioral disorders. Nosogenesis of systemic connective tissue diseases is still folded, and requires further research

Psychiatria 2011; 8, 2: 39–45

key words: connective tissue diseases, neuropsychiatric complications

Wstęp

Choroby reumatyczne stanowią grupę o nieznannej etiologii i nie w pełni poznanej patogenezie. Przewlekły proces zapalny, będący ich cechą wspólną, ma podłoże autoimmunologiczne. Przy prawidłowym działaniu układu odpornościowego własne antygeny są rozpoznawane i tolerowane, natomiast patogeny — eliminowane. W wyniku niewłaściwego funkcjonowania mechanizmów immunoregulacyjnych dochodzi niszczenia komórek gospodarza i pojawienia się objawów chorobowych. Objawy neuropsychiatryczne występują z częstością 30–80% [1]. Wyniki licznych badań wskazują, że w uszkodzeniu mechanizmów immunoregulacyjnych mogą mieć udział czynniki genetyczne (większa częstość występowania w niektórych rodzinach, w części przypadków obserwuje się związek z określonymi *haplotypami human leukocyte antigen* [antygen *HLA-DR4* predysponuje do tocznia indukowanego lekami, najczęściej m.in. karbamazepiną, chloropromazyną, metyldopą czy β -adrenolitykami]), infekcyjne (zakażenia wirusowe i bakteryjne) i środowiskowe (obserwuje się zależność występowania chorób od

szerokości geograficznej i działania promieni UV). Większa częstość występowania chorób tkanki łącznej u kobiet może świadczyć o tym, że predyspozycja do ich występowania zależy również od czynników hormonalnych (zwłaszcza estrogenów) i ekspresji genów (młode dorosłe kobiety chorują częściej) [2, 3].

Systematyka chorób tkanki łącznej i dane epidemiologiczne

Jednoznaczna klasyfikacja chorób tkanki łącznej jest trudna (m.in. z uwagi na ciągle nieznaną etiopatogenezę) i jej kolejne próby budzą wątpliwości. W praktyce klinicznej przydaje się podział zaproponowany przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA, *American Rheumatological Association*) (tab. 1). Wybrane dane epidemiologiczne przedstawiono w tabeli 2.

Objawy chorób reumatycznych

Objawy dzielimy na ogólne i narządowe. Do ogólnych, mało specyficznych, należą między innymi: osłabienie, spadek masy ciała, gorączka i nocne poty. Objawy narządowe mogą obejmować: w przypadku zajęcia narządu ruchu — ograniczenie ruchomości, bóle, sztywność, obrzęki i zaczerwienienie stawów; skóry i tkanki podskórnej — guzki reumatoidalne, stwardnienie i zanik skóry; nerek — białkomocz, niewydol-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM
ul. Broniewskiego 26, 71–460 Szczecin
e-mail: samoj@sci.pam.szczecin.pl

Tabela 1. Skrócony podział chorób reumatycznych według *American Rheumatological Association*
Table 1. A short classification of rheumatic diseases according to *American Rheumatological Association*

I.	Układowe choroby tkanki łącznej
A.	reumatoidalne zapalenie stawów
B.	młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów
C.	toczeń rumieniowaty układowy
D.	twardzina
E.	zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe
F.	martwicze zapalenie naczyń i inne waskulopatie
G.	zespół Sjögrena
H.	zespoły nakładania
I.	inne
II.	Zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa
A.	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
B.	zespół Reitera
C.	łuszczycowe zapalenie stawów
D.	zapalenie stawów towarzyszące przewlekłym zapalnym chorobom jelit
III.	Choroba zwyrodnieniowa stawów
IV.	Zapalenie stawów, zapalenie pochewek ścięgien i kaletek maziowych towarzyszące zakażeniu
A.	bezpośrednie zakażenie stawów
B.	reaktywne zapalenie stawów
V.	Choroby metaboliczne i gruczołów dokrewnych, którym towarzyszą choroby stawów
VI.	Nowotwory
VII.	Zaburzenia nerwowo-naczyniowe
VIII.	Choroby kości i chrząstek
IX.	Zmiany pozastawowe
X.	Różne zaburzenia

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dotyczące chorób reumatycznych
Table 2. Epidemiological data regarding rheumatological disorders

Rozpoznanie	Występowanie	Zachorowalność	M:K
Reumatoidalne zapalenie stawów	0,5–1,0% populacji dorosłych	2–4/10 000	1:4
Zapalenie wielomięśniowe	0,001–0,006%	1–6/1 000 000	1:2,5
Twardzina	0,003–0,01%	5–10/1 000 000	1:3
Toczeń układowy	0,001–0,004%	2–7/1 000 000	1:3,5

ność, mocznice; mięśnia sercowego — niewydolność; naczyń — chorobę wieńcową, zawał, udary; płuc — wysięk w opłucnej; układu nerwowego — padaczkę, objawy pozapiramidowe, zaburzenia psychiczne.

Zaburzenia neuropsychiatryczne

Zaburzenia neuropsychiatryczne w przebiegu zapalnych chorób tkanki są częstym zjawiskiem, w niektórych przypadkach pojawiają się przed postawie-

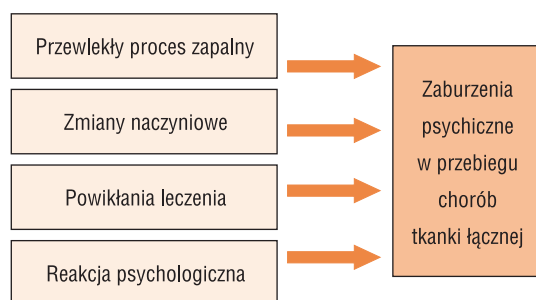
niem diagnozy choroby podstawowej i ustalenie ich przyczyny może być trudne. Spektrum objawów przedstawiono w tabeli 3.

Pojawienie się symptomów może być związane bezpośrednio z aktywnością choroby podstawowej, z wtórnymi do niej zaburzeniami metabolicznymi, działaniem niepożądanym stosowanych leków lub reakcją psychiczną związaną z chorowaniem i inwalidztwem (ryc. 1).

Tabela 3. Spektrum zaburzeń psychiatrycznych występujących w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej

Table 3. Psychiatric disorders comorbid with connective tissue systemic diseases

Zaburzenia nastroju
Zaburzenia lękowe
Zaburzenia snu
Zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia funkcji poznawczych
Zaburzenia osobowości
Zaburzenia zachowania
Depersonalizacja
Męczliwość



Rycina 1. Możliwe przyczyny powikłań neuropsychiatrycznych w zapalnych chorobach tkanki łącznej

Figure 1. Possible causes of neuropsychiatric complications of connective tissue inflammatory diseases

Do czynników związanych z przebiegiem choroby podstawowej można zaliczyć aktywność cytokin (m.in. interleukin IL-2 [interleukin 2], IL-6, IL-8, IL-10, interferonu α , czynnika martwicy nowotworu α i β) i autoprzeciwciał (np. antyneuronalnych, przeciwybosomalnych P, antyfosfolipidowych) [4–6] — reagują z komórkami układu nerwowego, uszkadzają śródbłonek naczyń, powodują zaburzenia krzepnięcia i w konsekwencji powstawanie zakrzepów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Pewną rolę odgrywa również mechaniczny ucisk zmienionych tkanek na struktury układu nerwowego.

Powikłania leczenia są kolejną przyczyną występowania objawów neuropsychiatrycznych. W terapii chorób reumatycznych zastosowanie znalazły między innymi niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki modyfikujące proces zapalny, immunosupresyjne, leki biologiczne (inhibitory, IL-1, IL-2) oraz inne metody

leczenia biologicznego — między innymi podawane dożylnie immunoglobuliny, przeszczepianie komórek macierzystych i plazmafereza.

Jedną z najważniejszych grup leków stanowią glikokortykosteroidy. Działania niepożądane ich długotrwałego stosowania są jednymi z najczęstszych jatrogennych powikłań w reumatologii. Szacuje się, że u pacjentów leczonych kortykosteroidami depresja występuje z częstością 40%, depresja mieszana (z manią) — 8%, mania — 27%, psychoza — 14%, delirium — 10%, zaburzenia poznawcze (osłabienie koncentracji uwagi i pamięci) — do 75% [7]. Objawy wiążą się ze zmianą polaryzacji błon i aktywności neuronów, długotrwałe zmiany nastroju prawdopodobnie mają związek ze zmniejszoną ekspresją receptorów serotoninowych i apoptozą neuronów w niektórych strukturach OUN [8–10]. Objawy psychotyczne najczęściej występują u kobiet w początkowym okresie leczenia prednizolonem w dawce powyżej 40 mg na dobę. Dawka leku jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, najrzadziej występują przy dawkach prednizolonu do 40 mg/d., najczęściej przy przekraczających 80 mg/d. [11]. Czynnikiem predykcyjnym posterooidowej psychozy jest wyjściowo obniżone stężenie albumin w surowicy krwi. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że u pacjentów ze stężeniem albumin poniżej 25 g/l psychoza rozwijała się w 37% przypadków, a u pacjentów ze stężeniem albumin powyżej 25 g/l tylko w 15%.

Innym lekiem opisywanym w kontekście powikłań psychiatrycznych jest interferon alfa. Jego stosowanie często wiąże się z występowaniem zmęczenia, zaburzeń funkcji poznawczych (m.in. koncentracji uwagi, pamięci, myślenia werbalno-logicznego, analizy wzrokowo-przestrzennej) [12]. Ocenia się, że częstość występowania zaburzeń poznawczych w trakcie leczenia cytokinami (w tym interferonem) wynosi 53% (analiza częstości występowania zaburzeń u pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej [13]). Częstym działaniem niepożądanym leku jest depresja (patomechanizm związany z wpływem cytokin na metabolizm tryptofanu prowadzącym do obniżenia stężenia serotoniny [14]), mogą również występować epizody manii, zaburzenia świadomości i psychotyczne [15].

Depresja w chorobach reumatycznych

W chorobach reumatycznych depresja występuje około dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej. W reumatoidalnym zapaleniu stawów występuje z częstością 13–25%, w twardzinie układowej —

20–47%, toczeniu rumieniowatym układowym — 16–37% [16]. Zaburzenia depresyjne w przebiegu tych chorób mogą mieć związek z aktywnością procesu zapalnego (np. w toczeniu rumieniowatym z zajęciem OUN), dysfunkcją osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz reakcją psychologiczną na fakt bycia chorym, świadomość niekorzystnego przebiegu choroby, przewlekły ból i konieczność rezygnacji z dotychczasowego trybu życia. Pojawieniu się objawów depresyjnych sprzyja poczucie bezradności i braku kontroli, stosowanie nieefektywnych, biernych mechanizmów obronnych. W tych przypadkach dołączenie oddziaływań psychoterapeutycznych do standardowej farmakoterapii depresji poprawia efekty leczenia [17]. Nakładanie się objawów choroby podstawowej (spadek masy ciała, zaburzenia snu, zmęczenie) i objawów depresji może prowadzić do nadrozpoznavania zaburzeń depresyjnych. Skale psychometryczne uwzględniające mniejszą liczbę objawów somatycznych, np. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, pozwalają uzyskiwać bardziej adekwatne wyniki.

Zaburzenia snu

Kolejnym często opisywanym powikłaniem występującym w przebiegu chorób tkanki łącznej są zaburzenia snu — ich obecność stwierdza się u około 75% chorych [18]. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania zaburzeń snu wynosi 54–70%, fibromialgii — 40–96%, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa — 50–80,8% [19]. Najczęściej stwierdza się: wydłużenie czasu zasypiania, mniejszą wydajność snu, częstsze wzbudzenia nocne, mimowolne ruchy kończyn i zespół bezdechów nocnych. Chorzy skarżą się na zmęczenie i wzmogoną senność w ciągu dnia. Rolę patogenetyczną odgrywają zarówno dolegliwości bólowe, jak i dysfunkcja układu immunologicznego i neuroendokrynnego (opisuje się m.in. zwiększoną aktywność cytokin zapalnych, zmiany w wydzielaniu melatoniny, hormonu wzrostu i prolaktyny). W części przypadków zaburzenia snu nie są zjawiskiem wtórnym, lecz zaburzeniem pierwotnym i nie obserwuje się tu związku między aktywnością choroby zapalnej a ich nasileniem. Często obserwowane współwystępowanie endogennych zaburzeń snu i chorób tkanki łącznej może przemawiać za istnieniem wspólnego patomechanizmu.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Jest to choroba przewlekła, prowadząca do niepełnosprawności i skracająca czas życia o około 5–10

lat. Według różnych źródeł po 5 latach choroby 33–50% pacjentów traci zdolność do pracy, po 10 latach — od 50% do prawie 100%. Według Wolfe i wsp. [20] częstość występowania reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 0,3–1,5%. Choroba charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem stawów rąk i stóp z towarzyszącym uczuciem porannej sztywności. Proces chorobowy może obejmować także stawy i inne układy. Jak wynikało z badań przedstawionych na kongresie *European League Against Rheumatism* w 2009 roku w Kopenhadze, zaburzenia psychiczne występowały u ponad połowy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (63%), u większości (87%) obserwowano zaburzenia nastroju, u 23% zaburzenia poznawcze, a u 33% zaburzenia snu.

Toczeń rumieniowaty układowy

Jest to najczęstsza choroba tkanki łącznej w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Częstość zajęcia układu nerwowego w jej przebiegu ocenia się na 14–75%. Około 40% objawów neuropsychiatrycznych ujawnia się jeszcze przed rozpoznaniem choroby, 63% występuje w pierwszych 12 miesiącach od postawienia diagnozy. Neuropsychiatryczna symptomatologia tocznia jest bogata, objawy sklasyfikowano w 19 zespołach. Objawy psychiatryczne przedstawiono w tabeli 4.

Najczęściej w przebiegu tocznia występują zaburzenia poznawcze — do 75% przypadków, zaburzenia nastroju i lękowe występują u około 50%, natomiast psychoza u 8% chorych.

Tabela 4. Zespoły objawów psychiatrycznych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego
Table 4. *Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus*

Ostre stany dezorientacji (od majaczenia po śpiączkę)

Zaburzenia lękowe (lęk uogólniony, napady paniki, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne)

Zaburzenia funkcji poznawczych (uwagi, rozumowania, funkcji wykonawczych, pamięci, analizy wzrokowo-przestrzennej, płynności mówienia i sprawności psychomotorycznej)

Zaburzenia nastroju

Psychozy

Tabela 5. Objawy zaburzeń psychicznych obserwowane w przebiegu zespołu Sjögrena
Table 5. Psychiatric symptoms in Sjögren's syndrome

Zaburzenia poznawcze
Postępujące otępienie
Dysforia
Zaburzenia lękowe
Zaburzenia depresyjne
Zaburzenia somatyzacyjne
Zaburzenia dysocjacyjne
Histeryczne zaburzenia osobowości

Epizod psychotyczny występuje zwykle w pierwszym roku choroby i najczęściej ma gwałtowny początek. Przyczyną wystąpienia „psychozy toczniowej” może być chemiczne uszkodzenie mózgu, zapalenie mózgu oraz powikłanie stosowanego leczenia.

Objawy neuropsychiatryczne w przypadku tocznia u dzieci obserwowano u 25% chorych, u 70% z nich wystąpiły w pierwszym roku od rozpoznania choroby. Najczęściej stwierdzano: bóle głowy (66%), zaburzenia poznawcze (27%), nastroju (15%), drgawki (18%), płasawicę (11%). Objawy psychotyczne wystąpiły u 36% chorych; charakterystyczne w tych przypadkach halucynacje wzrokowe ułatwiały ustalenie podłoża somatogennego [21].

Zespół Sjögrena

Uważa się, że zespół Sjögrena jest drugą co do częstości występowania chorobą autoimmunologiczną (po reumatoidalnym zapaleniu stawów) [22]. W populacji ogólnej występuje z częstością 0,5–5%. Rozróżnia się pierwotną i wtórną postać zespołu (ta stanowi 60% przypadków). O zespole wtórnym mówimy, gdy występuje z inną jednostką chorobową (w 8–31% przypadków jest to toczень rumieniowaty układowy). Kobiety chorują częściej (> 90% przypadków), szczyt zachorowań występuje około 50. roku życia. W przebiegu choroby dochodzi do upośledzenia funkcji gruczołów dokrewnych i zmian zapalnych w wielu innych układach i tkankach. Poza objawami zaburzeń psychicznych (tab. 5) stwierdza się padaczkę, objawy podobne do stwardnienia rozsianego, porażenie połowicze, dyzartrię, afazję, encefalopatię, a także aseptyczne zapalenie opon mózgowych i zapalenie rdzenia [23].

Rejestrowane w kolejnych badaniach zaburzenia w przebiegu zespołu Sjögrena bardziej spełniały

kryteria „atypowej depresji” lub „zaburzeń dystymicznych” (wg DSM-III) niż „epizodu dużej depresji”. Zaburzenia psychiczne w przebiegu zespołu uważa się za następstwo zapalenia naczyń w obrębie OUN [24], istnieją również przesłanki wskazujące na udział w ich patogenezie zaburzeń immunoneuroendokrynnych (niższe stężenia hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu, wyższe stężenia hormonu tyreotropowego w porównaniu z grupą kontrolną [25], negatywna korelacja między stężeniem noradrenaliny i objawami ogólnego zmęczenia u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena) [26].

Fibromialgia

Z uwagi na częstość współwystępowania z chorobami zapalnymi tkanki łącznej i występowania w przebiegu objawów zaburzeń psychicznych warto w tym miejscu wspomnieć o fibromialgii.

Według klasyfikacji chorób reumatycznych ARA fibromialgia należy do grupy chorób ze zmianami pozastawowymi. Jest częstym schorzeniem, ocenia się, że dotyka 2–12% populacji ogólnej [20]. Częstość występowania wzrasta z wiekiem, maksimum osiąga w 5.–7. dekadzie życia. Dorosłe kobiety chorują około 5 razy częściej niż mężczyźni. Etiologia choroby jest nieznana, typowy objaw stanowi uporczywa rozlana bolesność tkanek miękkich i bolesność pulsacyjna w określonych punktach ciała.

Etiopatogeneza fibromialgii najprawdopodobniej ma charakter wieloczynnikowy, istnieje wiele koncepcji starających się tłumaczyć mechanizm powstawania dolegliwości. Aktualnie uważa się, że dolegliwości bólowe powstają głównie w mechanizmie ośrodkowej sensytyzacji (rdzeniowe i nadrdzeniowe wzmożenie impulsacji nerwowej z nocycceptorów prowadzące do silniejszego odczuwania bólu) [27]. Kryteria rozpoznania przedstawiono w tabeli 6 [28].

W przypadku współistnienia u pacjenta innej przewlekłej choroby rozpoznaje się fibromialgię wtórną. Występuje u około 30% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u 40% z toczniem rumieniowatym układowym i u 50% chorych z zespołem Sjögrena.

Objawami towarzyszącymi chorobie mogą być: bezsenność — część pacjentów skarży się na problemy z zasypianiem, u większości występują zaburzenia środkowej i końcowej fazy snu (wczesne wybudzenie się i niemożność ponownego zaśnięcia) [29], zaburzenia depresyjne — częstość ich występowania sięga w chwili postawienia diagnozy 40% [30], zaburzenia lękowe (tab. 7), poznawcze (83%), zespół jelita drażliwego (32–80%) [31] czy w końcu zmęczenie, które zgłasza

Tabela 6. Kryteria rozpoznania fibromialgii opracowane przez American College of Rheumatology

Table 6. Diagnostic criteria of fibromyalgia according to American College of Rheumatology

Przewlekły (obecny co najmniej 3 miesiące), rozlany (dotyczący 4 kwadrantów) ból tkanek miękkich w wywiadzie

Przy badaniu palpacyjnym ból w 11 z 18 punktów tkliwych

Badanie powinno być przeprowadzone tak, by bodziec odpowiadał około 4 kg nacisku
Pacjent musi potwierdzić bolesność badania

około 80% chorych (wynika głównie z przewlekłego braku snu) [32].

Leczenie fibromialgii jest wielokierunkowe, jego cel to zmniejszenie bólu, poprawa funkcji motorycznych, nastroju i snu. Obejmuje farmakoterapię (leki wpływające na ośrodkowe szlaki nerwowe), fizjoterapię, oddziaływania psychologiczne (psychoterapia, grupy wsparcia).

Diagnostyka powikłań neuropsychiatrycznych

Diagnostyka powikłań neuropsychiatrycznych chorób tkanki łącznej powinna obejmować: badanie kliniczne, elektromiograficzne i elektroencefalograficzne, badanie wzrokowych potencjałów wywołanych, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, badania serologiczne, biopsję kory i opon mózgowych, biopsję nerwu obwodowego, badania neuroobrazowe i neuropsychologiczne.

Podsumowanie

Objawy zaburzeń psychicznych w przebiegu chorób tkanki łącznej są częstym zjawiskiem. Wiele kluczowych zagadnień dotyczących zarówno patogenezы, jak i skutecznych form terapii wymaga dalszych badań. W niniejszej pracy opisano niektóre jednostki chorobowe. Przekrój objawów psychiatrycznych w chorobach tkanki łącznej jest szeroki, dlatego też w praktyce lekarza psychiatry wiedza z zakresu symptomatologii neuropsychiatrycznej, niejednokrotnie obecnej zanim pojawią się bardziej specyficzne objawy choroby podstawowej, może skłaniać do poszerzenia stosowanego zakresu procedur diagnostycznych i ściślejszej współpracy z lekarzami innych specjalności.

Tabela 7. Zaburzenia nastroju i lękowe w fibromialgii

Table 7. Affective and anxiety disorders in fibromyalgia

Zaburzenie	Częstość występowania w ciągu życia (%)
Duża depresja	62,0
Choroba afektywna dwubiegunowa	11,1
Zaburzenie lękowe z napadami lęku	28,7
Zaburzenie stresowe pourazowe	21,3
Fobia społeczna	19,4
Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne	6,5

Na podstawie: Arnold L.M., Hudson J.I., Keck P.E. Jr i wsp. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. J. Clin. Psychiatry 2006; 67: 1219–1225

Streszczenie

Układowe choroby tkanki łącznej są grupą chorób o podłożu autoimmunologicznym. Objawy neuropsychiatryczne występują z częstością 30–80%. Psychopatologiczna manifestacja chorób reumatycznych obejmuje zaburzenia nastroju, lękowe, snu, psychotyczne, świadomości, poznawcze i zachowania. Ich patogenezа jest złożona, a jej wyjaśnienie wymaga dalszych badań.

Psychiatria 2011; 8, 2: 39–45

słowa kluczowe: choroby tkanki łącznej, powikłania neuropsychiatryczne

Piśmiennictwo

1. Fiedorowicz-Fabrycy I., Brzosko M. Diagnostyka powikłań neuropsychiatrycznych w chorobach naczyniowych mózgu w układowych chorob tkanki łącznej. *Reumatologia* 2005; 43 (6): 369–372.
2. Kochi Y., Suzuki A., Yamada R., Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J. Autoimmun.* 2009; 32 (3–4): 158–162.
3. Kawasaki M., Sekigawa I., Nozawa K. Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (2): 260–266.
4. Kasama T., Odai T., Wakabayashi K., Yajima N., Miwa Y. Chemokines in systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Front. Biosci.* 2008; 1 (13): 2527–2536.
5. Santer D.M., Yoshio T., Minota S., Möller T., Elkon K.B. Potent induction of IFN-alpha and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J. Immunol.* 2009; 182 (2): 1192–1201.
6. Valesini G., Alessandri C., Celestino D., Conti F. Anti-endothelial antibodies and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1069: 118–128.
7. Bolanos S.H., Khan D.A., Hanczyc M., Bauer M.S., Dhanani N., Brown E.S. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 500–505.
8. Wolkowitz O.M. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 233–255.
9. Lupien S.J., McEwen B.S. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.* 1997; 24: 1–27.
10. Keenan P.A., Jacobson M.W., Soleymani R.M., Mayes M.D., Stress M.E., Yaloo D.T. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996; 47: 1396–1402.
11. Drug-induced convulsions: report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet* 1972; 30: 677–679.
12. Dieperink E., Willenbring M., Ho S.B. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157 (6): 867.
13. Meyers C.A., Abbruzzese J.L. Cognitive functioning in cancer patients: effect of previous treatment. *Neurol.* 1992; 42 (2): 434–436.
14. Capuron L., Neurater G., Musselman D.L. Interferon-alpha-induced changes in tryptofan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 906–914.
15. McDonald E.M., Mann A.H., Thomas H.C. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987; 2 (8569): 1175.
16. Brey R.L., Holliday S.L., Saklad A.R., Navarrete M.G. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standard definitions. *Neurology* 2002; 58 (8): 1214–1220.
17. Lin E.H., Katon W., Korff M. i wsp. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (18): 2428–2434.
18. Pincus T., Swearingen C., Wolfe F. Toward a Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2220–2230.
19. Bourguignon C., Labyak S.E., Talbi D. Investigating sleep disturbances in adults with rheumatoid arthritis. *Holistic Nursing Practice* 2003; 17 (5): 241–247.
20. Wolfe F., Ross K., Anderson J., Russell I.J., Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995; 38 (1): 19–28.
21. Benseler S.M., Silverman E.D. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 564–571.
22. Moutsopoulos H.M., Chused T.M., Mann D.L., Klippel J.H., Fauci A.S., Frank M.M. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 212–226.
23. Zimmermann-Górska I. Zespól Sjögrena. W: Zimmermann-Górska I. (red.). *Reumatologia kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 679–694.
24. Malinow K.L., Molina R., Gordon B., Selnes O.A., Provost T.T., Alexander E.L. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985; 193: 344–349.
25. Johnson E.O., Vlachoyiannopoulos P.G., Skopouli F.N., Tzioufas A.G., Moutsopoulos H. Hypofunction of the stress axis in Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1508–1514.
26. Barendt P.J., Visser M.R.M., Smets E.M.A. i wsp. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 291–295.
27. Williams D.A., Gracely R.H. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8: 224.
28. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. i wsp. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (2): 160–172.
29. Moldofsky H. Role of the sleeping/waking brain in the pathogenesis of fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and related disorders. *Primary Psychiatry* 2006; 13 (9): 52–58.
30. Ahles T.A., Khan S.A., Yunus M.B., Spiegel D.A., Masi A.T. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148 (12): 1721–1726.
31. Aaron L.A., Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and comorbid unexplained clinical conditions. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2003; 17: 563–574.
32. Russel I.J., Bieber C. Muscle and fibromyalgia syndrome. W: McMahon S.B., Koltzenburg M. (red.). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Wyd. 5. Elsevier, Edinburgh, UK 2005, rozdz. 44.