

## Patogeneza choroby afektywnej<sup>1</sup>

### *Pathogenesis of affective disorder*

JERZY LANDOWSKI

Z Katedry i I Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

**STRESZCZENIE.** Omówiono rolę czynników biologicznych w patogenezie chorób afektywnych. Predyspozycja genetyczna odgrywa ważną rolę w etiologii choroby dwubiegunowej. Prowadzone są poszukiwania zaburzeń w obrębie ośrodkowych układów neuroprzebieżnikowych w zespołach depresyjnych. Ich natura jest wciąż nieznaną. Stwierdzane nieprawidłowości funkcjonowania osi limbiczno-podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej są zgodne z hipotezą predyspozycji-stresu.

**SUMMARY.** The role of biological factors in pathogenesis of affective disorders is discussed. The genetic predisposition plays an important role in etiology of bipolar disorder. The searches for disturbances of central neurotransmitter systems in depressive syndrome are in progress. Their nature remains unknown. The presence of LHPA axis abnormalities enriches the diathesis-stress hypothesis.

---

**Słowa kluczowe:** choroby afektywne / patogeneza  
**Key words:** affective disorders / pathogenesis

---

### GENETYCZNE UWARUNKOWANIE CHOROÓB AFEKTYWNYCH

Częstość występowania choroby afektywnej dwubiegunowej w populacji ogólnej szacowana jest na 0,4–1,2%, jednobiegunowej: 4,5–9,3% u kobiet i 2,3–3,2% u mężczyzn. Dla krewnych pierwszego stopnia wartości te są wyższe: w odniesieniu do choroby dwubiegunowej wynoszą 19,2%, jednobiegunowej – 9,7%. Konkordancja dla bliźniąt (tzn. prawdopodobieństwo wystąpienia u drugiego z bliźniąt choroby afektywnej, gdy drugie jest chore) jednojajowych wynosi około 70%, dwujajowych – 13%. Powyższe dane [za: 11] oraz badania adopcyjne [48] wskazują na: (1) niewątpliwy udział czynni-

ków genetycznych w etiologii choroby afektywnej, szczególnie jej postaci dwubiegunowej, ale również (2) istotny udział czynników pozagenetycznych.

Ten drugi wniosek wynikający z omawianych powyżej badań jest często pomijany [35]. Choroby afektywne: dwubiegunową i jednobiegunową należy zatem zaliczyć do schorzeń wieloczynnikowych. Rola czynników pozagenetycznych jest szczególnie duża w przypadku choroby jednobiegunowej, która ponadto wydaje się być niejednorodną pod względem etiologicznym. Z tego powodu jest ona, jak na razie, rzadko przedmiotem badań z użyciem nowoczesnych metod genetycznych. Metody te natomiast znalazły bardzo szerokie zastosowanie w odniesieniu do choroby dwubiegunowej.

Jedną z tych metod polega na badaniu członków określonych rodzin pod kątem współwystępowania choroby z tzw. markerami genetycznymi o znanej lokalizacji

---

<sup>1</sup> Poszerzona wersja wykładu dla ordynatorów oddziałów psychiatrycznych (Konferencja *Standardy psychiatrii: zaburzenia afektywne* – 26.03.1997 r., CMKP, Warszawa).

chromosomalnej. Im częściej współwystępowania (sprzężenia – *linkage*) wyższa, tym większe prawdopodobieństwo, że gen warunkujący wystąpienie choroby afektywnej zlokalizowany jest w pobliżu miejsca markerowego. Metoda ta pozwala zatem określić miejsce w genomie (chromosom, a nawet jego część), w której znajduje się poszukiwany gen. Markerem genetycznym może być stwierdzany klinicznie defekt, np. deuteranopia czy deficyt G6PD – oba uwarunkowane allelami zlokalizowanymi w chromosomie X. Wysokie ich sprzężenie z zachorowalnością na chorobę afektywną w analizowanych rodzinach skłoniło do wysunięcia hipotezy o lokalizacji warunkującego ją genu w okolicy Xq28 [6]. Hipoteza ta nie została potwierdzona badaniami [5] z zastosowaniem tzw. markerów DNA – określonych sekwencji nukleotydów, występujących w ściśle zdefiniowanych miejscach genomu. Przeprowadzono olbrzymią ilość badań z zastosowaniem markerów DNA. Niestety przynoszą one sprzeczne wyniki. Tak było z postulowaną lokalizacją genu odpowiedzialnego za chorobę dwubiegunową na chromosomie 11 (11p15) (badania prowadzone na dużym rodowodzie starobrzędowych Mennonitów), które nie zostały potwierdzone w badaniach innych rodzin jak i poszerzonych o nowych członków badanego rodu Mennonitów. Dostyc przekonywające badania wskazują na lokalizację genu warunkującego chorobę dwubiegunową w pobliżu centromeru chromosomu 18 [7]. Wymagają one oczywiście dalszego potwierdzenia.

Interpretacja wyników badań sprzężenia z markerami jest trudna i niejednoznaczna. Wymaga zastosowania skomplikowanych metod statystycznych, opartych na wstępnych założeniach, które w przypadku choroby afektywnej nie są znane. Najczęściej stosowana analiza *lods scores* wymaga znajomości szeregu parametrów, jak typu dziedziczenia, częstotliwości występowania genu determinującego chorobę, stopnia jego penetracji. Ich wartości dla choroby afektyw-

nej nie są znane i są w dużym stopniu arbitralnie przyjmowane przez badaczy. Prowadzić to może oczywiście zarówno do fałszywie pozytywnych, jak i fałszywie negatywnych wyników [9]; może być również przyczyną rozbieżności pomiędzy badaczami. Tą ostatnią próbuje się przynajmniej częściowo tłumaczyć heterogennością genetyczną choroby dwubiegunowej, ściślej heterogennością *loci*. Polega ona na pojawianiu się podobnych fenotypów w wyniku mutacji w różnych miejscach genomu.

Niebywały rozwój genetyki molekularnej stworzył możliwość mapowania ludzkiego genomu, określenia lokalizacji genów oraz sekwencji nukleotydów w ich allelach. Dzięki nim poznaliśmy lokalizację genów kodujących enzymy i receptory, które odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowych układów neuroprzekąźnikowych bądź endokrynych, których to zaburzenie związane jest z patogenezą chorób afektywnych. Stworzyło to możliwość poszukiwania mutacji genetycznych, które obecne byłyby u chorych, a nie spotykane w zakresie polimorfizmu populacji osób zdrowych, a które na tej podstawie można by powiązać z etiologią choroby dwubiegunowej. Poszukiwania tego typu kończyły się z reguły fiaskiem, a nieliczne wyniki pozytywne nie znajdowały potwierdzenia w badaniach powtórnych.

Inny typ badań, opartych na genetyce molekularnej, polega na porównaniu częstości występowania danej alleli w grupach: chorych oraz osób zdrowych. Obydwie grupy powinny mieć to samo pochodzenie etniczne w celu wyeliminowania różnic związanych z ewolucją genetyczną. Istotnie większa częstość pojawiania się którejś z alleli świadczyłaby o odpowiedniej predyspozycji genetycznej. W teście na nierównowagę transmisji genetycznej (*Transmission Disequilibrium Test*) [45] określa się częstość z jaką dana allela bądź jej allela alternatywna przenoszona jest na osobę chorą od rodzica, który jest heterozygotą. Wykrywa on powiązanie pomiędzy miejscem lokalizacji określanej alleli a miejscem predysponują-

cym do wystąpienia choroby. Jeszcze inna metoda (*Affected Pedigree Method Analysis*) [47] określa, czy pary krewnych dotkniętych chorobą posiadają tą samą allelę częściej niż wynikałoby to z przypadku. Omówione powyżej metody, pozwalające na zidentyfikowanie genów predysponujących do wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej, są szeroko stosowane. Ich wyniki są na ogół negatywne, tzn. nie znajdują związku pomiędzy występowaniem choroby a określonymi allelami kodującymi białka enzymów czy receptorów. Nieliczne pozytywne nie uzyskały potwierdzenia w dalszych pracach, bądź wymagają dalszego sprawdzenia.

Wszystkich badań nie sposób w ramach niniejszego artykułu omówić, czy choćby tylko je przytoczyć. Nie uzyskano dotychczas wyraźnie pozytywnych informacji, które ściślej określiłyby niewątpliwie istniejącą genetyczną predyspozycję do wystąpienia dwubiegunowej choroby afektywnej. Dotychczasowe dane coraz bardziej wskazują, iż jest to schorzenie wieloczynnikowe, niewykluczone iż poligenetyczne, a w każdym razie heterogenne pod względem genetycznym (heterogenność *loci*, o czym już wspomniano).

## **OŚRODKOWE UKŁADY NEURO-PRZEKAŹNIKOWE W PATOGENEZIE ZESPOŁÓW DEPRESYJNYCH**

Przed ponad trzydziestu laty, opierając się głównie na mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych, sformułowano hipotezy: katecholaminergiczną i serotonergiczną, wiążące patogenezę zespołów depresyjnych z deficytem funkcji tych układów. Traktowano je jako hipotezy alternatywne bądź uzupełniające. Hipoteza katecholaminergiczna w miarę upływu czasu uległa przekształceniu w noradrenergiczną, ponieważ drugiemu z układów katecholaminergicznych – dopaminergicznemu, zaczęto przypisywać mniejsze znaczenie. W ostatnim czasie ponownie wzrasta zainteresowanie rolą tego układu w etiologii depresji. Często obserwowany antagonizm między

ośrodkowymi układami: noradrenergicznym i cholinergicznym rozszerzył pierwotną hipotezę noradrenergiczną o tzw. hipotezę zaburzonej równowagi cholinergiczno-monoaminergicznej (względna przewaga czynności układu cholinergicznego nad noradrenergicznym).

Hipoteza wiążąca zespół depresyjny z deficytem układów monoaminergicznych opierała się na fakcie, iż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, hamując pobieranie zwrotne monoamin do zakończeń synaptycznych, zwiększają ich stężenie w przestrzeni synaptycznej, co prowadzi do zwiększenia czynności układów monoaminergicznych. Podobnie działac miałyby inhibitory monoaminoooksydazy – poprzez zahamowanie głównego enzymu rozkładającego monoaminy zwiększać ich stężenie w przestrzeni synaptycznej. Jednak taki mechanizm wzrostu transmisji w układach monoaminergicznych jest jedynie zjawiskiem początkowym, przejściowym, i nie należy z nim wiązać efektu przeciwdepresyjnego. Przemawia za tym również skuteczność przeciwdepresyjna leków o innych mechanizmach działania, czy nawet zupełnie przeciwnych, jak np. tianeptyny, która nie hamuje, a wręcz przeciwnie – zwiększa pobieranie zwrotne serotoniny do zakończenia synaptycznego. Efekt przeciwdepresyjny występuje ponadto po dłuższym okresie utajenia, trwającym co najmniej 2 tygodnie. Występujące dopiero po tym czasie zmiany w obrębie synaps monoaminergicznych można by wiązać z efektem przeciwdepresyjnym i idąc tym tropem szukać zaburzeń prowadzących do wystąpienia zespołów depresyjnych. Zmiany takie występują i dotyczą aktywności enzymów syntetyzujących oraz metabolizujących aminy biogenne oraz receptorów w obrębie synapsy. Najbardziej stałym efektem dłuższego stosowania leczenia przeciwdepresyjnego (w tym elektrowstrząsowego; nie dotyczy to niektórych selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny) jest obniżenie wrażliwości (*down regulation*) receptorów w obrębie synapsy noradrenergicznej [46]. Występuje on u zwierząt w warunkach fizjologicznych.

Nie wiadomo, czy zachodzi u chorych z depresją. Obniżenie wrażliwości receptorów wydaje się mieć charakter przystosowawczy w stosunku do wzrostu neuroprzekaźnika w przestrzeni synaptycznej. U chorych z depresją obniżony wpływ agonistów receptora na aktywność cykazy adenylowej limfocytów ulega normalizacji (a więc dochodzi do zwiększenia efektu transmitowanego przez receptor  $\beta$  – czegoś odwrotnego do *down regulation*) w trakcie leczenia elektrowstrząsami [22]. Niektórzy uważają, iż leczenie przeciwdepresyjne przywraca zaburzoną homeostazę, a sam zespół depresyjny jest wynikiem jej zaburzenia – dysregulacji w obrębie układów neuroprzekaźnikowych, np. w układzie noradrenergicznym [43].

W obrębie synapsy nerwowej wyróżnić można dwie zasadnicze części: pre- i postsynaptyczną. Funkcje obu tych części pozostają we wzajemnej zależności regulacyjnej, co warunkuje prawidłowy przepływ informacji.

W części presynaptycznej odbywa się transport do wnętrza związków prekursorowych, z których syntetyzowany jest neuroprzekaźnik. Neuroprzekaźnik magazynowany jest w odpowiednich pęcherzykach synaptycznych, z których pod wpływem impulsu depolaryzacyjnego ulega wydaleniu do przestrzeni synaptycznej. Tam działa na receptory. Z przestrzeni synaptycznej eliminowany jest głównie poprzez mechanizm pobierania zwrotnego (*reuptake*) do części presynaptycznej, gdzie ulega zmetabolizowaniu (uniczynnieniu). W zakończeniach monoaminergicznym (noradrenalina, dopamina, serotonina) metabolizm związany jest z dezaminacją przez monoaminoooksydazę. Można więc przyjąć, iż tyle aminy ulega wydaleniu do przestrzeni synaptycznej, ile ulegnie dezaminacji. Ilość zdeaminowanej aminy jest zatem miarą aktywności części presynaptycznej: 3-metoksy, 4-hydroksy fenyloglikol (MHPG) – układu noradrenergicznego, kwas homowanilinomigdałowy (HVA) – układu dopaminergicznego i kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIAA) – układu serotoninergicznego.

Neuroprzekaźnik, nim ulegnie dezaktywacji w procesie *reuptake*, wiąże się z receptorami części postsynaptycznej, które poprzez białko G, emzymy, tzw. wtórne przekaźniki przekazują dalej informację.

Efekt transmisji synaptycznej zależy od ilości neuroprzekaźnika w przestrzeni synaptycznej (aktywność części presynaptycznej), jak i wrażliwości receptorów postsynaptycznych wraz ze związanym z nimi układem wtórnych przekaźników (aktywność części postsynaptycznej). Dla oceny aktywności danego układu neuroprzekaźnikowego potrzebna jest znajomość stanu obu części synapsy.

W interesujących nas synapsach monoaminergicznym (podobnie w innych) istnieją mechanizmy samoregulacji mające na celu utrzymywanie ich aktywności w określonym zakresie. Nie sposób ich wszystkich w ramach niniejszego artykułu omówić. Ogólnie można powiedzieć, iż zmiana aktywności presynaptycznej prowadzi do adaptacyjnej zmiany aktywności postsynaptycznej i odwrotnie. Przykładem może być obniżenie wrażliwości receptorów postsynaptycznych przy długotrwałej stymulacji neuronu presynaptycznego, czy wzrost ich wrażliwości przy deficycie aktywności części presynaptycznej. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że w chorobach afektywnych dochodzi okresowo do zaburzenia synchronizacji między obu częściami synapsy monoaminergicznej, co może w rezultacie prowadzić do wystąpienia zespołu depresyjnego, lub, w przypadku postaci dwubiegunowej, maniakałnego. Czy obecny stan wiedzy dostarcza dostatecznej ilości informacji, które pozwoliłyby określić rolę poszczególnych układów monoaminergicznym i cholinergicznym w patogenezie zespołów depresyjnych (w mniejszym stopniu maniakałnym ze względu na małą ilość badań w tym zakresie) występujących w przebiegu chorób afektywnych?

#### Układ noradrenergiczny

Głównym zdeaminowanym metabolitem noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) jest MHPG. Jego ilość by-

łaby zatem wykładnikiem aktywności presynaptycznej w układzie noradrenergicznym. Najczęściej badana jest ilość MHPG wydalanego w moczu w ciągu doby, co pozwala lepiej ocenić funkcję układu noradrenergicznego niż jednorazowe pomiary jego stężenia w osoczu czy nawet płynie mózgowo-rdzeniowym. W chorobie afektywnej dwubiegunowej wydalanie MHPG jest najwyższe w fazie maniakalnej, najniższe w fazie depresyjnej, w okresie remisji przyjmuje wartości pośrednie [za: 39]. Wydalanie MHPG w okresie depresji jest niższe w grupie pacjentów z chorobą dwubiegunową w porównaniu z grupami: kontrolną i chorych z postacią jednobiegunową [12]. Ta ostatnia grupa jest niejednorodna. W jej obrębie wyróżnić można dwie podgrupy: z niskimi i wysokimi wartościami wydalanego MHPG [za: 39]. Przedstawione powyżej wyniki trudno odnieść do części presynaptycznej ośrodkowego układu noradrenergicznego – jedynie 20% wydalanego MHPG pochodzi z przemian w o.u.n. [33]. Bardziej odzwierciedlają stan obwodowego układu noradrenergicznego – korespondują ze stwierdzanymi różnicami w stężeniu noradrenaliny w osoczu krwi pomiędzy grupami chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej: jedno- i dwubiegunowej. W tej pierwszej stężenie noradrenaliny jest wyższe, w drugiej – niższe w porównaniu z grupą kontrolną [37].

Stan postsynaptycznego receptora  $\alpha_2$  w podwzgórzu bada próba z klonidyną (agonistą tego receptora). Klonidyna stymuluje wydzielanie czynnika uwalniającego hormon wzrostu (GHRH), co z kolei pobudza sekrecję hormonu wzrostu (GH). Stwierdzono osłabienie tego efektu u chorych z depresją [2], utrzymujące się w okresie remisji [25]. Świadczy o obniżonej wrażliwości receptora  $\alpha_2$ . Podobne wnioski odnośnie ośrodkowego receptora 2 dostarcza próba CREST (*clonidine REM suppression test*), która polega na wydłużeniu latencji następnej fazy REM po podaniu dożylnym klonidyny w czasie drugiej fazy NREM. U chorych z zespołami depresyjnymi efekt

ten jest osłabiony [40]. W badaniu autopsyjnym mózgow chorych na depresję, którzy popełnili samobójstwo, stwierdzano spadek gęstości receptorów  $\alpha_2$ . Nie potwierdzali tego inni, a nawet uzyskiwano wyniki przeciwnie [23]. Podobnie sprzeczne dane dotyczą badań receptora  $\beta$ . Niektórzy sugerują, iż w zespołach depresyjnych dochodzi do obniżenia wrażliwości receptorów  $\alpha_1$ [3].

Dotychczasowe badania układu noradrenergicznego trudno jednoznacznie zinterpretować. Istnieją sugestie, iż część postsynaptyczna w o.u.n. cechuje się obniżoną aktywnością w zespołach depresyjnych. Jak funkcjonuje część presynaptyczna – nie wiadomo. Badania wydalania MHPG dostarczają jedynie potwierdzenia wyników prac wskazujących na istnienie nadczynności obwodowego układu sympatycznego u części chorych z depresją nawracającą, a pewnej niedomogi w fazie depresyjnej choroby dwubiegunowej.

### Układ dopaminergiczny

Spośród trzech ośrodkowych projekcji dopaminergicznych układ śródmózgowo-korowo-limbiczny jest najbardziej interesujący z punktu widzenia patogenezy chorób afektywnych. Z jego aktywnością, a szczególnie projekcjami do jądra dwuznacznego, związane jest doświadczanie przyjemności i związane z tym działania motywacyjne (układ nagrody). Brak odczuwania przyjemności, utrata zainteresowań należą do podstawowych przejawów dużego epizodu depresyjnego i są zasadniczymi objawami melancholii. Z hipofunkcją układu śródmózgowo-korowo-limbicznego można więc wiązać patogenezę depresji, czy choćby tylko jej określonych, ale istotnych objawów [49]. Przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych u zwierząt laboratoryjnych zwiększa wrażliwość receptorów dopaminowych  $D_2/D_3$  w układzie śródmózgowo-limbicznym [20]. Szczególnie występuje to u zwierząt, u których doszło do obniżenia wrażliwości tych receptorów pod wpływem przewlekłego stresu [za: 49]. Obecnie nie dysponujemy możliwościami

sprawdzenia u ludzi hipotezy hipofunkcji dopaminergicznego układu śródmózgowo-limbicznego. Wzrost akumulacji HVA w płynie mózgowo-rdzeniowym, głównego metabolitu dopaminy, po podaniu probenecidu, należy uznać za miarę aktywności presynaptycznej w obrębie jąder podstawy, bowiem udział innych układów (w tym śródmózgowo-limbicznego) jest znikomy. U chorych z depresją obserwuje się odwrotną korelację między zahamowaniem psychoruchowym a kumulacją HVA [8]. W manii kumulacja HVA jest zwykle zwiększona.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż powiązanie układu śródmózgowo-korowo-limbicznego z systemem nagrody inspiruje do poszukiwań ewentualnego udziału jego hipofunkcji w patogenezie depresji. Wymaga to udoskonalenia technik badawczych. Obiecujący pod tym względem wydaje się kierunek związany z metodami obrazowania mózgu (PET, SPECT).

#### Układ serotonergiczny

Kumulacja 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu probenecidu odzwierciedla aktywność części presynaptycznej ośrodkowego układu serotonergicznego. Początkowe badania zdawały się wskazywać na obniżenie akumulacji 5-HIAA u chorych z depresją, czy chociażby u pewnej ich podgrupy. Późniejsze prace nie potwierdziły tego [34]. Wskazuje się natomiast na dosyć ścisły związek między obniżeniem kumulacji 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym a impulsywnością [10], w tym także skłonnością do gwałtownych zamachów samobójczych.

Chociaż nie udało się bezspornie wykazać, iż w zespołach depresyjnych występuje obniżenie aktywności części presynaptycznej w układzie serotonergicznym, pewne badania sugerują istnienie pewnych defektów w jej czynności. Szybkość syntezy serotoniny w znacznym stopniu uwarunkowana jest stężeniem tryptofanu w zakończeniach nerwowych. To z kolei zależy od stężenia tego aminokwasu w przestrzeni pozaneuronalnej, co

z kolei warunkowane jest jego stężeniem w osoczu krwi, a ściślej stosunkiem tego stężenia do stężenia innych aminokwasów konkurujących z nim w transporcie do o.u.n. U chorych z zespołami depresyjnymi stosunek stężenia tryptofanu do sumy stężeń najważniejszych z konkurujących z nim aminokwasów (tyrozyny, fenyloalaniny, leucyny, izoleucyny i waliny) jest obniżony [18].

Duże zainteresowanie wzbudziły badania tzw. miejsc wiązania imipraminy, odpowiadające transporterom serotoniny do wnętrza komórki. Badania prowadzono na płytkach krwi, jak i skrawkach mózgu. Stwierdzano zmniejszone powinowactwo imipraminy do tych miejsc u chorych depresyjnych [13, 24]. Nie wszyscy to potwierdzili. Wiązanie z imipraminą ma charakter dosyć niespecyficzny. Zdecydowanie większe i bardziej specyficzne jest wiązanie transportera serotoniny z paroksetyną. Nie stwierdzono zmian jej powinowactwa w grupie chorych depresyjnych.

Badania części postsynaptycznej układu serotonergicznego dotyczą głównie receptorów 5-HT<sub>1A</sub> (postsynaptycznych) oraz 5-HT<sub>2A</sub>. Dotyczą one określania gęstości receptorów w różnych częściach mózgu, wykonywane post mortem, ale ostatnio także przy użyciu nowoczesnych metod obrazowania mózgu (SPECT), badania efektów agonistów receptorów na płytki krwi oraz próby neuroendokryne. Te ostatnie polegają na ocenie wzrostu sekrecji kortyzolu (także ACTH), prolaktyny, w mniejszym stopniu hormonu wzrostu po podaniu prekursorów serotoniny (np. L-tryptofanu), substancji zwiększających jej stężenie w przestrzeni synaptycznej (np. klomipraminy), bądź bezpośrednio działających na receptor (np. buspironu, ipsapironu). Wyniki tych badań są trudne do interpretacji, niejednoznaczne, nierzadko kontrowersyjne [19]. Sugerują one obecność u chorych depresyjnych wzrostu transmisji związanej z receptorem 5-HT<sub>2A</sub> i spadkiem transmisji przekazywanej przez receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Wiadomo, iż receptor 5-HT<sub>1A</sub> hamuje procesy przekazywane przez receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

Obniżenie zatem wrażliwości receptora 5-HT<sub>1A</sub> zmniejszałoby to hamowanie, co prowadziłoby do zwiększenia transmisji przenoszonej przez receptor 5-HT<sub>2A</sub>. W warunkach prawidłowych obniżenie wrażliwości receptora 5-HT<sub>1A</sub> towarzyszy wzmożonej aktywności części presynaptycznej. U chorych z depresją aktywność ta jest prawidłowa, jeżeli nie obniżona. Możemy zatem podejrzewać istnienie pewnej funkcjonalnej dysregulacji pomiędzy częściami: pre- i postsynaptyczną. Rozważania te mają charakter wysoce hipotetyczny. Przedstawiona interpretacja wymaga dalszego potwierdzenia.

### Układ cholinergiczny

Rola ośrodkowego układu cholinergicznego w patogenezie zespołów depresyjnych i maniakałnych od ponad 20 lat postulowana jest w hipotezie zaburzonej równowagi cholinergiczo-monoaminergicznego. Zespół depresyjny miałby być manifestacją przewagi układu cholinergicznego, maniakałny – monoaminergicznego (tzn. katecholaminergicznego). Przemawiają za tą hipotezą [15]: działanie przeciwmaniakałne cholinomimetyków (leków zwiększających aktywność układu cholinergicznego) z jednej strony, z drugiej – ich depresjogeny, pojawienie się objawów depresji po nagłym odstawieniu leków cholinolitycznych (leków zmniejszających aktywność układu cholinergicznego). U chorych z zespołami depresyjnymi leki cholinomimetyczne wywierają silniejszy niż u osób zdrowych efekt na: skrócenie latencji REM snu (arekolina – [44]), zwężenie źrenicy (pilocarpina – za: [15]) sekrecję –  $\beta$ -endorfiny (fizostygmina – [36]), sekrecję hormonu wzrostu (pyridostygmina – [29]).

Liczba receptorów muskarynowych (fibroblasty, skrawki kory mózgu) u chorych z zespołami depresyjnymi wydaje się być niezmienną w porównaniu z grupą kontrolną, chociaż pierwsze tego typu badania sugerowały ich wzrost [za: 15].

Częściej uważa się, iż nadaktywność układu cholinergicznego w zespołach depresyjnych ma charakter względny i jest związana

z deficytem funkcji układu noradrenergicznego czy serotonergicznego. Nie można jednak wykluczyć, iż przynajmniej u części chorych może być ona pierwotną przyczyną zespołu [30].

### Przekazywanie sygnału wewnątrz komórki postsynaptycznej

Odbierana przez receptor postsynaptyczny informacja w wyniku związania z nim neuroprzekaźnika (pierwotny przekaźnik) ulega przemianie wewnątrz komórki postsynaptycznej [27]. Droga odbywa się poprzez aktywację związanego z receptorem białka G, które hamuje lub pobudza enzym wykonawczy (cyklazę adenylową, fosfolipazę C), co prowadzi do zahamowania lub wzrostu tworzenia cyklicznego AMP czy akumulacji inozytolu i diacylglicerolu (wtórnych przekaźników). Aktywacja białka G może prowadzić także do zmian przepuszczalności kanałów jonowych. Wtórne przekaźniki aktywują enzymy – kinazy białkowe, które fosforylując białka zmieniają ich stan czynnościowy, bądź aktywują czynniki transkrypcyjne, które z kolei łącząc się z odpowiednimi genami zapoczątkowują ich transkrypcję. Wymienione powyżej mechanizmy budzą zrozumiałe zainteresowanie jako miejsca, których ewentualny defekt odgrywać mógłby rolę w patogenezie chorób afektywnych, a także być punktem uchwytu działania leków psychotropowych.

Długotrwałe podawanie litu wywołuje szereg zmian wewnątrzneuralnych [21], dotyczących syntezy elementów uczestniczących w przekazywaniu informacji od receptora postsynaptycznego: wzrost ekspresji mRNA podjednostki  $\alpha$  białka G<sub>s</sub>, ale także wzrost ekspresji mRNA podjednostki białka G<sub>i</sub> oraz mRNA cyklazy adenylowej. W leukocytach pacjentów z chorobą dwubiegunową stwierdzono podwyższenie stężenia podjednostek  $\alpha$  białek G<sub>s</sub> i G<sub>i</sub> zarówno w okresie manii [41], jak i depresji [51]. W okresie remisji zwiększone stężenie G<sub>s</sub> $\alpha$  stwierdzano w płytkach krwi [26]. W chorobie jednobiegunowej pacjenci w okresie depresji mieli stężenia G<sub>s</sub> $\alpha$

i  $G_i\alpha$  w granicach normy [51]. W sprzeczności z tymi wynikami stoi badanie, które wykazało obniżenie stężenia podjednostek obu białek G w leukocytach chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej [4].

Interpretacja powyższych badań jest na razie przedwczesna. Z pewnością jednak w badaniach układów neuroprzekaznikowych należy uwzględnić proces przekazywania informacji wewnątrz neuronu postynaptycznego.

### **OŚ LIMBICZNO-PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-NADNERCZOWA (LHPA) W PATOGENEZIE ZESPOŁÓW DEPRESYJNYCH – HIPOTEZA PREDYSPOZYCJI – STRESU**

Fazy depresyjne (szczególnie pierwsze) choroby afektywnej poprzedzane są stresującymi wydarzeniami życiowymi [30]. Dotyczy to szczególnie postaci jednobiegunowej choroby. U chorych w fazie depresyjnej stwierdza się obecność wykładników aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) charakterystycznych dla przewlekłego stresu [1]:

- wzrost sekrecji kortykoliberyny (CRF) (wzrost jej stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym – [28]),
- wzrost syntezy prekursorów ACTH w przysadce (zwiększenie POMC mRNA w przysadkach samobójców z depresją – [17]),
- osłabienie sekrecji ACTH po podaniu CRF [14],
- osłabienie czy zniesienie hamowania sekrecji kortyzolu po podaniu deksametazonu (test hamowania deksametazonem – DST) [52],
- brak natychmiastowego hamowania przez glukokortykoidy sekrecji przez przysadkę  $\beta$ -endorfiny i  $\beta$ -lipoproteiny (tworzonych wspólnie z ACTH z proopiomelanokortyny – POMC) [50].

Dwa pierwsze z tych wykładników świadczą o nadmiernej ośrodkowej aktywacji osi, pozostałe trzy o osłabieniu jej hamowania zwrotnego. Prowadzi to oczywiście do stałego utrzymywania się w okresie depresji wzmoczonej czynności osi HPA. Wyrazem tego jest występujące w okresie depresji powiększenie przysadki i nadnerczy [16] Wiadomo, iż w okresie remisji objętość nadnerczy wraca do normy [38].

W aktywacji osi HPA ważna rola przypada układom monoaminergicznym: noradrenergicznemu i serotonergicznemu, a szczególnie ich projekcjom z miejsca sinawego, jądra traktu samotnego oraz jąder szwu, być może również układ limbiczny. Niektóre z nich tworzą z neuronami zawierającymi CRF układ samowzbudzający (sprzężenie zwrotne dodatnie) [1].

Hamowanie zwrotne na wszystkich piętach osi odbywa się poprzez działanie głównie kortyzolu na receptory glukokortykoidowe. Ważną rolę odgrywają tutaj struktury limbiczne. Być może na tym poziomie układ serotonergiczny moduluje mechanizm sprzężenia zwrotnego. Badania na zwierzętach wykazały, iż znaczne obniżenie zawartości serotoniny w hipokampie prowadzi do zmniejszenia ekspresji receptorów glukokortykoidowych [42]. Powiązania pomiędzy osią HPA a układem serotonergicznym są obustronne. Kortyzol, także CRF wyraźnie wpływają na stan układu serotonergicznego, również i noradrenergicznego. Na zespoły depresyjne należy być może spojrzeć jako na wyraz zaburzonej integracji funkcjonowania osi LHPA z układami monoaminergicznymi. Sytuacja stresowa aktywowałaby oś HPA, co z kolei uruchamiałoby określone, nieznane do końca obecnie mechanizmy monoaminergiczne. Defekt (predyspozycja) w obrębie tego systemu prowadziłyby z jednej strony do powstania zespołu depresyjnego, z drugiej do podtrzymania istniejącej nadczynności osi HPA i utrzymywania się wytworzonego błędnego koła.

Obserwacje kliniczne sięgające czasów Kraepelina wykazują, iż w odróżnieniu od



pierwszych faz, które wyzwalane są czynnikiem stresowym, kolejne stają się coraz bardziej autonomiczne i pojawiają się bez poprzedzającego stressora [32].

W odniesieniu do patogenezy powracających epizodów chorób afektywnych zaproponowano modele: sensytyzacji i wzniesienia (*kindling*) [31]. Opierając się na zwierzęcych modelach tych procesów i ich biologicznych konsekwencjach założono, że powtarzające się stresory i procesy związane z kolejnymi fazami choroby prowadziłyby do długotrwałych zmian dotyczących transkrypcji genetycznej, syntezy neuropeptydów i białek receptorowych, które mogłyby dawać w efekcie nawet zmiany strukturalne. Procesy te miałyby prowadzić do samoistnego występowania faz, ich przewlekania się i lekooporności. Przykładem takich zmian mogłyby być utrzymujące się w okresie remisji osłabione efekty: klonidyny na sekrecję hormonu wzrostu czy TSH na sekrecję TRH.

## PIŚMIENNICTWO

1. Akil, H.A., Morano, M.I.: Stress. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (red.): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd, New York, 1995, s. 773–785.
2. Amsterdam, M., von Frenckell, R., Cerfontaine, J.L. i in.: Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Brit. J. Psychiatry*, 1989, 26: 265–278.
3. Asnis, G.M., Sanderson, W.C., van Praag, H.M.: Cortisol response to intramuscular desipramine in patients with major depression and normal control subjects: a replication study. *Psychiatry Res.*, 1992, 44: 237–250.
4. Avissar, S., Nechamkin, Y., Roitman, G., Schreiber, G.: Reduced G protein functions and immunoreactive levels in mononuclear leukocytes of patients with depression. *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154: 211–217.
5. Baron, M., Freimer, N.F., Risch, N., Lerer, B., Alexander, J.R., Straub, R.E., Asokan, S., Das, K., Peterson, A., Amos, J., Endicott, J., Ott, J., Gilliam, C.: Diminished support for linkage between manic-depressive illness and X-chromosome markers in three Israeli pedigrees. *Nature Genet.*, 1993, 3: 49–55.
6. Baron, M., Risch, N., Hamburger, R., Mandel, B., Kushner, S., Newman, M., Drumer, D., Belmaker, R. H.: Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature*, 1987, 326: 289–292.
7. Berrettini, W.H., Ferraro, T.N., Goldin, L.R., Detera-Wadleigh, S. D., Choi, H., Muniec, D., Guroff, J.J., Kazuba, D.M., Nurnberger, J.I.Jr., Hsieh, W-T., Hoehe, M.R., Gershon, E.S.: A linkage study of bipolar illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54: 27–35.
8. Brown, R.G., Gershon, S.: Dopamine and depression. *J. Neural. Transm.*, 1993, 91: 75–109.
9. Clerget-Darpoux, F.: *Epidemiologie genetique des maladies psychiatriques*. W: F. Rouillon, J.P. Lepine, J.L. Terra (red.): *Epidemiologie psychiatrique*. Jean-Pierre Goureau, IEEP, Paris 1995, str. 89–100.
10. Faustman, W.O., King, R.J., Faull, K.F., Moses, J.A.Jr, Penson, K.L., Zarcone, V.P., Csernansky, J.G.: MMPI measures of impulsivity and depression correlate with CSF 5-HIAA and HVA in depression but not schizophrenia. *J. Affect. Disord.*, 1991, 22: 235–239.
11. Friedman, J.M., Hayden, M.R., McGillivray, B.: Wzajemne oddziaływanie genetyki i środowiska. W: J.M. Friedman, F.J. Dill, M.R. Hayden, B.C. McGillivray: *Genetyka*. Wyd. I polskie (red. J. Limon), Urban & Partner, Wrocław 1997, str. 143–169.
12. Goodwin, F.K., Post, R.M.: Studies of amine metabolites in affective illness and in schizophrenia: a comparative analysis. W: D.X. Freedman (red.): *Biology of the Major Psychoses*. Raven Press, New York, 1975, str. 299–332.
13. Gross-Isseroff, R., Israeli, M., Biegon, A.: Autoradiographic analysis of initiated imipramine binding in the human brain post-mortem: effect of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, 46: 237–241.
14. Holschoer, F., Gerken, A., von Bardeleben, U. i in.: Human corticotropin-releasing hormone in depression. *Biol. Psychiatry*, 1986, 21: 609–611.
15. Janowsky, D.S., Overstreet, D.H.: The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (red.): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd, New York, 1995, str. 945–956.

16. Krishnan, K.R.R.: Pituitary and adrenal changes in depression. *Psychiatric Ann.*, 1993, 23: 671–675.
17. Lopez, J.F., Palkovits, M., Arato, M., Mansour, A., Watson, S.J.: POMC and glucocorticoid receptor gene expression in the pituitaries of suicide victims. *Neuroendocrinology*, 1992, 56: 491–501.
18. Lucca, A., Lucini, V., Piatti, E., Ronchi, P., Smeraldi, E.: Plasma tryptophan/neutral amino acids ratio in patients with obsessive-compulsive disorder, and normal subjects. *Psychiatry Res.*, 1992, 44: 85–91.
19. Maes, M., Meltzer, H.Y.: The serotonin hypothesis of major depression. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd, New York, 1995, str. 933–944.
20. Maj, J.: Behavioral effects of antidepressant drugs given repeatedly on the dopaminergic system. W: G.L. Gessa, G. Serra (red.): *Dopamine and Mental Depression*. Pergamon Press, Oxford, 1990, str. 139–146.
21. Manji, H.K., Lenox, R.H.: Long-term action of lithium: A role for transcriptional and posttranscriptional factors regulated by protein kinase C. *Synapse*, 1994, 16: 11–28.
22. Mann, J.J., Mahler, J.C., Wilner, R.J., et al: Normalization of blunted lymphocyte N-adrenergic responsivity in melancholic inpatients by a course of electroconvulsive therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990, 47: 461–464.
23. Meane, J.J., Barturen, F., Garcia-Sevilla, J.A.: Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol. Psychiatry*, 1992, 31: 471–490.
24. Meltzer, H.Y., Arora, R.C.: Platelet serotonin studies in affective disorders: evidence for a serotonergic abnormality. W: M. Sandler, A. Coppen, S. Harnett: *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry*. Oxford Univ. Press, New York, 1991, str. 50–89.
25. Mitchell, P.B., Bearn, J.A., Corn, T.H., Checkley, S.A.: Growth hormone response to clonidine after recovery in patients with endogenous depression. *Brit. J. Psychiatry*, 1988, 152: 34–38.
26. Mitchell, P.B., Manji, H.K., Chen, G. i in.: High levels of Gs in platelets of euthymic patients with bipolar affective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154: 218–223.
27. Nalepa, I.: Molekularne aspekty działania leków przeciwdepresyjnych. W: B. Przewłocka (red.): *Depresja i Leki Przeciwdepresyjne – 10 Lat Później*. XIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany, 1996, str. 47–57.
28. Nemeroff, C.B., Bissette, G., Akil, H., Fink, M.: Cerebrospinal fluid neuropeptides in depressed patients treated with ECT: corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br. J. Psychiatry*, 1991, 158: 59–63.
29. O’Keane, V., O’Flynn, K., Lucey, J., Dinan, T.G.: Pyridostigmine-induced growth hormone responses in healthy and depressed subjects: evidence for cholinergic supersensitivity in depression. *Psychol Med.*, 1992, 22: 55–60.
30. Paykel, E.S.: Life events and early environment. W: E.S. Paykel (red.): *Handbook of Affective Disorders*. Churchill Livingstone, Edinburg, 1982, str. 146–161.
31. Post, R.M., Weiss, S.R.B.: The neurobiology of treatment-resistant mood disorders. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (red.): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd, New York, 1995, str. 1155–1170.
32. Post, R.M.: Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149: 999–1010.
33. Potter, W.Z., Karoum, F., Linnoila, M.: Common mechanism of action of biochemically specific antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1984, 8: 153–161.
34. Reddy, P.L., Khanna, S., Subhash, M.N., Channabasavanna, S.M., Rao, B.S.: CSF metabolites in depression. *Biol. Psychiatry*, 1992, 31: 112–118.
35. Reiss, D., Plomin, R., Hetherington, E.M.: Genetics and psychiatry: an unheralded window on the environment. *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148: 283–291.
36. Risch, S.C., Janowsky, D.S., Kalin, N.H. I inn.: Cholinergic beta endorphin hypersensitivity associated with depression. W: I. Hanin, E. Usdin: *Biological Markers in Psychiatry and Neurology*. Pergamin Press, Oxford, 1982, str. 269–278.
37. Roy, A., Pickar, D., Linnoila, M., Potter, W.Z.: Plasma norepinephrine level in affective disorders: relationship to melancholia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985, 42: 1181–1185.

38. Rubin, R.T., Phillips, J.J., Sadow, T.F., McCracken, J.T.: Adrenal Gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52: 213–218.
39. Schatzberg, F., Schildkraut, J.J.: Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (red.): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York, 1995, str. 911–920.
40. Schittecatte, M., Garcia-Valentin, J., Charles, G. I inn.: Efficacy of the clonidine REM suppression test (CREST) to separate patients with major depression from controls; a comparison with three currently proposed biological markers of depression. *J. Affect. Dis.*, 1995, 33: 151–157.
41. Schreiber, G., Avissar, S., Danon, A., Belmaker, R.H.: Hyperfunctional G proteins in mononuclear leukocytes of patients with mania. *Biol Psychiatry*, 1990, 29: 273–280.
42. Seckl, J.R., Fink, G.: Use in situ hybridization to investigate the regulation of hippocampal corticosteroid receptors by monoamines. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40: 685–688.
43. Siever, L.J., Davis, K.L.: Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am. J. Psychiatry*, 1985, 142: 1017–1031.
44. Sitatram, N., Numberger, J., Gershon, E.S., Gillin, J.C.: Cholinergic regulation of mood and REM sleep. A potential model and marker for vulnerability to depression. *Am. J. Psychiatry*, 1982, 139: 571–576.
45. Spielman, R., McGinnis, R., Ewens, W.: Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am. J. Hum. Genet.*, 1993, 52: 506–515.
46. Sulser, F., Vetulani, J., Mobley, P.L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 1978, 27: 257–271.
47. Weeks, D., Lange, K.: The affected pedigree member method of linkage analysis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1988, 42: 315–326.
48. Wender, P.H., Kety, S.S., Rosenthal, D. I inn.: Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1986, 43: 923–929.
49. Willner, P.: Dopaminergic mechanisms in depression and mania. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (red.): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York, 1995, str. 921–931.
50. Young, E.A., Haskett, R.F., Murphy-Weinberg, V. I inn.: Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48: 693–699.
51. Young, L.T., Li, P.P., Kamble, A., Siu, K.P., Warsh, J.J.: Mononuclear leukocyte levels of G proteins in depressed patients with bipolar disorder or major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151: 594–596.
52. Zimmerman, M., Coryell, W., Pfohl, B.: The validity of the dexamethasone suppression test as a marker for endogenous depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1986, 43: 347–355.

*Adres: Katedra i I Klinika Chorób Psychiczych AM  
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7, paw. 25*