



Neuroimmunologia schizofrenii i depresji

Neuroimmunology of schizophrenia and depression

JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE. *Cel:* przedstawiono najważniejsze dane dotyczące znaczenia zmian w zakresie układu odpornościowego w patogeniezie i leczeniu schizofrenii i depresji. *Poglądy:* Rola układu odpornościowego w patogeniezie schizofrenii dotyczy trzech aspektów: udziału procesu autoimmunizacyjnego, zaburzeń regulacji cytokin oraz roli patogenetycznej zakażeń wirusowych. Badania wykonane u chorych na depresję w latach osiemdziesiątych wskazują na cechy osłabienia aktywności układu odpornościowego, zwłaszcza w zakresie odporności komórkowej, natomiast badania wykonane w latach dziewięćdziesiątych wskazują na istnienie u tych chorych cech patologicznej aktywacji immunologicznej, gdzie główna rola przypada prawdopodobnie zaburzeniom układu cytokin, zwłaszcza tzw. cytokin o działaniu prozapalnym. Badania zarówno eksperymentalne, jak i kliniczne wskazują na przeciw-wirusowe i immunomodulacyjne działanie soli litu. W artykule przedstawiono również niektóre dane dotyczące aspektów neuroimmunologicznych działania leków neuroleptycznych i przeciwdepresyjnych oraz możliwości terapeutycznego działania w schizofrenii i depresji poprzez wpływ na układ odpornościowy.

SUMMARY. *Aim:* to review the most significant data concerning the immunological system importance in the pathogenesis and treatment of schizophrenia and depression. *Review:* There are three aspects of the immunological system role in the pathogenesis of schizophrenia: contribution of the autoimmune process, cytokine regulation disturbances, and a pathogenic effect of viral infections. The studies carried out in depressed patients in the 1980s reported a reduction in the immunological system activity (particularly of cellular immunity). On the other hand, research findings obtained in the 1990s indicate a pathological activation of this system, with probably a major role of the cytokine system disturbances, especially of the so-called pro-inflammatory cytokines. Both experimental and clinical studies suggest an antiviral and immunomodulatory action of lithium salts. In the review some data are also presented pertaining to neuroimmunological aspects of the action of neuroleptic and antidepressant drugs, as well as their possible therapeutic effects in schizophrenia and depression via the immunological system.

Słowa kluczowe: neuroimmunologia / schizofrenia / depresja / leki neuroleptyczne / leki przeciwdepresyjne / sole litu

Key words: neuroimmunology / schizophrenia, /depression / neuroleptics / antidepressants / lithium salts

Nagroda Nobla z dziedziny psychiatrii biologicznej została po raz pierwszy przyznana za badania nad możliwością leczenia zaburzeń psychicznych poprzez wpływ na układ odpornościowy. Otrzymał ją w roku 1927 austriacki psychiatra Julius Wagner-Jauregg za leczenie zaburzeń psychicznych występujących w przebiegu porażenia postę-

pującego poprzez zakażenie malarią. W latach sześćdziesiątych XX wieku amerykańscy badacze Solomon i Moos [1] użyli po raz pierwszy terminu psychoimmunologia na określenie gałęzi wiedzy badającej w sposób systematyczny wzajemne powiązania między układem nerwowym i układem odpornościowym w odniesieniu do funkcji psychicznych.

Od ostatniej dekady XX wieku neurobiologia i immunologia należą do najszybciej rozwijających się dziedzin nauk medycznych, a integracja ich osiągnięć w ramach dyscypliny zwanej neuroimmunologią dała wiele nowych impulsów dla teorii i praktyki współczesnej psychiatrii. Spośród licznych kierunków badań neuroimmunologicznych, do tych, które wywarły tutaj największy wpływ należy zaliczyć: odkrycie nowych, wzajemnych zależności między układami odpornościowym i nerwowym, lepsze poznanie roli układu odpornościowego w mechanizmach stresu, zwłaszcza pod względem powiązań z układem neuroendokrynnym, postęp w zakresie badania biologii cytokin oraz nowe informacje na temat znaczenia zakażeń, zwłaszcza wirusowych, w patogenezie zaburzeń psychicznych [2]. W tym przeglądzie przedstawione zostaną najważniejsze współcześnie informacje o roli układu odpornościowego w patogenezie i leczeniu schizofrenii oraz depresji.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO W SCHIZOFRENII

Koncepcje neuroimmunologiczne związane z patogenizacją schizofrenii dotyczą trzech aspektów: udziału procesu autoimmunizacyjnego, zaburzeń regulacji cytokin oraz roli patogenetycznej zakażeń wirusowych.

Proces autoimmunizacyjny

Na możliwość udziału procesu autoimmunizacyjnego w patogenezie schizofrenii wskazał po raz pierwszy badacz niemiecki Lehmann-Facius [3] niemal 70 lat temu. Od początku lat sześćdziesiątych XX wieku u chorych na schizofrenię opisywane są różne odchylenia ilościowe i jakościowe w zakresie układu limfocytarnego. Stwierdzono m.in. obecność atypowych limfocytów (komórek P, limfocytów B, CD5) oraz różnorodnie przesunięcia w zakresie subpopulacji limfocytów T, charakterystyczne dla chorób o cha-

rakterze autoimmunizacyjnym. U chorych na schizofrenię wykazano obecność przeciwciał tzw. specyficznych, skierowanych przeciwko określonym strukturom mózgowym (kora czołowa, przegroda mózgu, hipokamp) oraz zwiększony poziom tzw. przeciwciał niespecyficznych, skierowanych przeciwko składnikom komórkowym. Należą tu m.in. przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała anty-Sm (*Smith antigen*), przeciwciała przeciwkardiolipinowe oraz przeciwciała przeciw DNA i przeciw histonom. Obecność niektórych przeciwciał wykazano również u krewnych pierwszego stopnia chorych na schizofrenię. Pojawienie się krążących przeciwciał wynika z zaburzeń tolerancji immunologicznej i może świadczyć o obecności reakcji autoimmunologicznych [4, 5].

Na istnienie procesów autoimmunologicznych w schizofrenii wskazują również dane epidemiologiczne, z których wynika, że w rodzinach chorych na schizofrenię występuje zwiększona częstość niektórych chorób autoimmunologicznych, takich, jak tyreotoksykoza oraz cukrzyca insulinozależna [6]. Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów jest u tych chorych istotnie niższe niż w populacji generalnej. Natomiast u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów ryzyko zachorowania na schizofrenię jest mniejsze [7].

Wiele chorób o patogenezie autoimmunizacyjnej wykazuje związek z układem zgodności tkankowej, zwanym u człowieka kompleksem HLA (*Human Leukocyte Antigens*). U chorych na schizofrenię wykazano odmienną częstość niektórych antygenów HLA [8]. Przy zastosowaniu metod genetyki molekularnej stwierdzono sprzężenie między występowaniem schizofrenii, a miejscem (*locus*) na chromosomie 6p, gdzie znajdują się geny HLA oraz geny innych elementów układu odpornościowego, takich jak czynnik martwicy guzów-alfa (TNF- α) [9, 10].

Zaburzenia regulacji cytokin

Zaburzenia czynności cytokin uważanych za hormony układu odpornościowego stano-

wią temat badań immunologicznych w schizofrenii począwszy od lat dziewięćdziesiątych XX wieku. Wyniki oznaczania aktywności niektórych cytokin, zwłaszcza IL-1, IL-2, IL-6 oraz interferonu (IFN) wykazują u chorych na schizofrenię zaburzenia regulacji w zakresie tych substancji, często zależne od stanu klinicznego oraz leczenia neuroleptycznego. IL-2 ma liczne receptory w tkance mózgowej, zwłaszcza w hipokampie i wywiera regulujący wpływ na przekąźnictwo dopaminergiczne. Badania wykazały u chorych na schizofrenię zmniejszenie stężenia tej cytokiny w surowicy, a zwiększenie w płynie mózgowo-rdzeniowym, co zwykle wiązało się zaostrzeniem objawów schizofrenii. Podwyższenie stężenia IL-1 β stwierdzono u chorych z pierwszym epizodem psychotycznym schizofrenii, a podwyższenie stężenia IL-6 u chorych na schizofrenię oporną na leczenie farmakologiczne [11].

Badania polimorfizmu kompleksu genów kodujących IL-1 składającego się z IL1 α , IL1 β oraz antagonisty receptora IL-1, zlokalizowanych na długim ramieniu chromosomu 2 u chorych na schizofrenię wykazały odrębności w zakresie polimorfizmu tego kompleksu w porównaniu z osobami zdrowymi, co może świadczyć, że zaburzenia regulacji cytokin w schizofrenii mogą mieć podłoże genetyczne [12].

U chorych na schizofrenię stwierdzono również odchylenia w zakresie aktywności interferonu-alfa (IFN- α) w surowicy, w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz nieprawidłową reakcję leukocytów na czynniki indukujące jego wytwarzanie. Podjęto nawet próby stosowania w tej chorobie interferonu w celach leczniczych. W Polsce podawano IFN- α pacjentom chorym na schizofrenię w ośrodku wrocławskim, gdzie wykazano korzystny wpływ tego preparatu zwłaszcza u chorych z dominującymi objawami ubytkowymi, opornych na dotychczasowe leczenie [13]. Również autorzy fińscy stwierdzili poprawę w zakresie objawów ubytkowych schizofrenii u części chorych, którym IFN- α dodano do leczenia neuroleptycznego [14].

Rudolf i wsp. [15] badali ostatnio wpływ leków neuroleptycznych zarówno typowych (haloperidol), jak i atypowych (klozapina) na sekrecję niektórych cytokin w warunkach *in vitro*. Oba leki powodowały stymulację wydzielania IL-2 i IFN- γ , co mogłoby sugerować pewien udział czynnika neuroimmunologicznego w działaniu terapeutycznym leków neuroleptycznych. Potwierdzeniem tego mogłyby być wyniki badania grupą kontrolną, w którym u chorych na schizofrenię do leczenia risperidonem dodawano celekoksyb, lek o działaniu immunomodulacyjnym, selektywny inhibitora cyklooksygenazy-2. Stwierdzono, że terapia skojarzona wiązała się u tych chorych z istotnie większą poprawą w zakresie objawów psychopatologicznych [16].

W innych badaniach wykazano znaczenie układu odpornościowego w występowaniu objawów toksycznych związanych z działaniem klozapiny, takich jak neutropenia i agranulocytoza. W ostatnich latach stwierdzono związek między obecnością niektórych antygenów układu zgodności tkankowej HLA a ryzykiem wystąpienia agranulocytozy w trakcie leczenia klozapiną. Badacze izraelscy wykazali, że w badanej przez nich populacji obecność antygeny B38 zwiększała ryzyko wystąpienia agranulocytozy [17]. Natomiast autorzy fińscy stwierdzili, że obecność antygeny A1 jest związana zarówno z korzystnym wynikiem leczenia klozapiną w lekoopornej schizofrenii, jak również z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu krwiotwórczego [18].

Patogenetyczna rola zakażeń wirusowych

Współczesna koncepcja patogenetyki schizofrenii przedstawia tę chorobę jako zaburzenie rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.). Do czynników, które mogłyby zaburzać rozwój o.u.n. w okresie prenatalnym, perinatalnym i wczesnego dzieciństwa należą m.in. zakażenia wirusowe lub nieprawidłowa reakcja immunologiczna ustroju na te zaburzenia. Istnieje wiele hipotez dotyczących możliwości udziału wirusów w patogenecie schizofrenii. Różnią się one założeniami, co

do okresu zakażenia, sposobu oddziaływania wirusów na mózg, drogi zakażenia oraz czasu trwania infekcji.

Koncepcja zakażenia retrowirusem – wirusem RNA, który za pomocą enzymu odwrotnej transkryptazy przepisuje swój materiał genetyczny na DNA i wbudowuje go w sekwencje DNA gospodarza, wykorzystując następnie do swojej replikacji komórkowe procesy transkrypcji i translacji dotyczy zakażenia w okresie powstawania gamet lub w okresie wczesnego rozwoju prenatalnego. Natomiast zakażenie matki wirusem grypy stwarza największe ryzyko zachorowania na schizofrenię dla dziecka, gdy występuje w II trymestrze ciąży. Również późniejszy okres rozwoju wewnątrzmacicznego oraz okres okołoporodowy stanowią przedziały, w których zakażenie wirusem neurotropowym dziecka może zwiększać ryzyko zachorowania na schizofrenię. Niedawno przeprowadzone badania wskazują także, że wszelkie zakażenia ośrodkowego układu nerwowego do 14 roku życia mogą stanowić czynnik ryzyka schizofrenii. Jest możliwe, że infekcja wirusowa lub reaktywacja utajonego zakażenia wirusowego bezpośrednio poprzedzająca wystąpienie objawów psychozy jest odpowiedzialna za część zachorowań, w których na podstawie obrazu klinicznego stawia się wstępne rozpoznanie schizofrenii [19].

Najwięcej publikacji dotyczących związków pomiędzy infekcjami wirusowymi i schizofrenią odnosi się do zakażeń wirusem grypy w II trymestrze ciąży. Wirus grypy nie wykazuje neurotropizmu i zakaża głównie nabłonek układu oddechowego, tak więc do uszkodzenia rozwijającego się o.u.n. płodu konieczne jest działanie czynnika pośredniego, na przykład przeciwciał przeciw wirusowi grypy, które przechodziłyby przez łożysko i reagowały krzyżowo z białkami neuronów płodu lub cytokin powstających w następstwie zakażenia. Wyniki licznych badań wskazują na zwiększenie częstości występowania schizofrenii u osób, u których matek II trymestr ciąży przypadła w okresie epidemii grypy. Opisano zwiększenie ryzyka wystą-

pienia schizofrenii w populacji fińskiej o ok. 50% u osób eksponowanych na wirus grypy A2 podczas epidemii, która miała miejsce w 1957 r. [20]. Występowanie takiego związku potwierdziły podobne badania przeprowadzone na populacjach szkockiej, angielskiej i duńskiej [21]. W ponad 50 pracach wykazano, że osoby urodzone w miesiącach zimowych, (u których II trymestr ciąży przypadła w okresie jesienno-zimowym, kiedy to następuje zwiększenie częstości zakażeń wirusem grypy) są obarczone 10–15% większym ryzykiem wystąpienia schizofrenii niż osoby urodzone w innych porach roku [22].

W celu wykazania możliwości aktywacji układu immunologicznego matki w okresie ciąży w zwiększaniu predyspozycji do zachorowania na schizofrenię oceniano poziom cytokin prozapalnych u kobiet w różnych okresach ciąży i bezpośrednio po porodzie. Następnie porównano stężenia tych cytokin u matek osób, u których do 26 roku wystąpiła schizofrenia oraz w grupie osób zdrowych. U matek dzieci, u których w późniejszym czasie wystąpiły zaburzenia psychiatryczne, występował w ostatnim trymestrze ciąży istotnie większy poziom TNF- α niż w grupie kontrolnej [23].

Do innych wirusów, którym przypisuje się odgrywanie pewnej roli w patogenezie schizofrenii należy zaliczyć takie neurotropowe wirusy, jak wirus różyczki i wirus opryszczki. U chorych na schizofrenię stwierdzono również istotnie większą częstość przeciwciał przeciwko niedawno zidentyfikowanemu wirusowi Borna, a objawy behawioralne i zmiany w zakresie neuroprzekazników występujące u zwierząt doświadczalnych w następstwie reakcji układu odpornościowego na zakażenie tym wirusem przypominają niektóre procesy patogenetyczne schizofrenii [24].

Pierwsze próby stosowania leków przeciwwirusowych w celach terapeutycznych schizofrenii nie powiodły się. Ostatnio jednak Dickerson i wsp. [25] opisali poprawę w zakresie objawów psychopatologicznych schizofrenii po dodaniu do kuracji neuroleptycznej walacyklowiru, leku działającego

przeciw wirusom opryszczki, w grupie chorych, u których stwierdzono seropozytywność względem cytomegalowirusa, należącego do grupy wirusów opryszczki.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO W DEPRESJI

Rola stresu

Jednym z mechanizmów patogenetycznych depresji jest dysfunkcja osi „stresowej”, czyli osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN) i niemożność jej prawidłowej regulacji w następstwie sytuacji stresowych. Zaburzenia układu odpornościowego mogą stanowić jeden z ważnych mechanizmów pośredniczących, przy udziale którego, w następstwie wydarzenia stresowego może dojść do wystąpienia epizodu depresji. Badania nad neuroimmunologią depresji były zawsze ściśle związane z badaniami nad zaburzeniami odporności uwarunkowanymi sytuacjami stresowymi. Już w latach siedemdziesiątych Bartrop i wsp. [26] wykazali, że u świeżo owdowiałych kobiet występują zaburzenia w zakresie reakcji limfocytów na mitogen. W następnych latach opisano osłabioną stymulację limfocytów w grupie mężów kobiet z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz osłabienie aktywności komórek *natural killer* (NK) związane z utratą członka rodziny lub z antycypacją takiej utraty [27].

W historii badań nad neuroimmunologią stanów depresyjnych można wyróżnić dwa etapy. Pierwszy z nich obejmuje głównie lata osiemdziesiąte, a wyniki tu uzyskane wskazują na cechy osłabienia aktywności układu odpornościowego, zwłaszcza w zakresie odporności komórkowej u chorych na depresję. Wyniki podobne do uzyskanych u osób poddanych stresowi związanemu z utratą (tj. osłabienie odpowiedzi na mitogen, mniejszą bezwzględną liczbę limfocytów T i B oraz zmniejszenie zarówno liczby, jak i aktywności komórek NK), uzyskano w badaniach chorych na depresję [28].

Patologiczna aktywacja immunologiczna

Badania nad zmianami w zakresie układu odpornościowego w depresji wykonane w latach dziewięćdziesiątych wskazują natomiast na istnienie u chorych na depresję cech patologicznej aktywacji immunologicznej. Jednym z jej przejawów jest obecność tzw. odpowiedzi ostrej fazy cechującej się wzrostem stężenia białek ostrej fazy m.in. białka C-reaktywnego (CRP), kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) czy alfa-chymotrypsyny (ACT) oraz zmianami struktury tych białek (tzw. mikroheterogennością) charakterystyczną dla stanów zapalnych. Innym elementem patologicznej aktywacji immunologicznej jest zwiększenie sekrecji niektórych cytokin, głównie interleukin działających „prozapalnie”, takich jak interleukina-1 (IL-1) i interleukina-6 (IL-6). Zmianom w zakresie układu immunologicznego towarzyszą takie cechy nadmiernej aktywności osi PPN, jak wzmożenie sekrecji kortykoliberyny (CRH) oraz hiperkortyzolemia. Większe nasilenie zmian o charakterze reakcji ostrej fazy oraz hipersekrecji prozapalnych cytokin może być związane z opornością depresji na leczenie farmakologiczne [5, 29, 30].

Istotną rolę w patogenezie stanów depresji przypisuje się również IL-1, która ma znaczenie w regulacji wielu procesów mózgowych m.in. snu i przyjmowania pokarmu, które w depresji ulegają zaburzeniu. Cytokina ta wpływa również na czynność osi PPN. U chorych na depresję stwierdzono istotny wzrost sekrecji IL-1 β . Stwierdzono wzajemną zależność o charakterze sprzężenia zwrotnego ujemnego między produkcją IL-1 β a nadczynnością osi PPN, której dysregulacja może odgrywać rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się klinicznych i biochemicznych objawów depresji [31].

Jak wynika z tych informacji, istotna rola w patomechanizmie depresji przypada prawdopodobnie zaburzeniom w zakresie układu cytokin, zwłaszcza tzw. cytokin o działaniu prozapalnym. Istnieją badania wskazujące, że różne cytokiny mogą wywoływać zaburzenia zachowania analogiczne do niektórych

objawów depresji, co może mieć miejsce zarówno w sytuacji podania cytokin zwierzętom doświadczalnym lub ich zastosowania w warunkach klinicznych w celach terapeutycznych (np. IFN- α dla leczenia zapalenia wirusowego wątroby typu C). Cytokiny mogą też wywoływać zmiany neuroendokrynne (m.in. hiperaktywność osi PPN) podobne do stwierdzanych u chorych na depresję. Wykazano, że sekrecję cytokin może pobudzać wiele różnych stresorów zarówno psychicznych, jak i biologicznych (m.in. infekcja wirusowa). U chorych na depresję w przebiegu chorób afektywnych mamy do czynienia z elementami nadmiernej aktywacji immunologicznej i cechami hipersekrecji niektórych cytokin, a objawy depresji często występują również w innych chorobach z komponentem „zapalnym” [32]. Ostatnie badania wskazują, że w mechanizmie depresjogennego działania IFN- α stosowanego w celach terapeutycznych istotną rolę odgrywa obniżenie poziomu serotoniny uwarunkowane wpływem tej cytokiny na metabolizm tryptofanu [33].

Stwierdzenie w depresji zmian w zakresie układu odpornościowego nasuwa przypuszczenie, że substancje działające leczniczo w depresji, czyli leki przeciwdepresyjne, winny wywierać regulujący wpływ na parametry immunologiczne chorych na depresję, zarówno na oznaki osłabienia aktywności, jak i nieprawidłowego wzmożenia aktywności układu odpornościowego. Najwięcej danych wskazuje, że podawanie leków przeciwdepresyjnych może wywierać pewne działanie immunosupresyjne, zmniejszające „zapalny” komponent zmian układu odpornościowego w depresji, poprzez zahamowanie syntezy cytokin prozapalnych (IL1 β , IL-6, IFN- α , TNF- α) oraz stymulację wydzielania przeciwwapalnej cytokiny IL-10. W działaniu tym istotną rolę odgrywa również wpływ leków przeciwdepresyjnych na czynność osi PPN [34].

Udział zakażeń wirusowych

Na możliwość roli zakażeń wirusowych jako czynników patogennych depresji mogą wskazywać zwiększone miana przeciwciał

przeciwko niektórym wirusom, zwłaszcza grupy *herpes simplex* (HSV) stwierdzone u pacjentów z chorobami afektywnymi zarówno jednobiegunową, jak i dwubiegunową. W badaniu własnym wykonanym u chorych na depresję w okresie ostrego epizodu choroby stwierdzono u części z nich cechy aktywnego namnażania się wirusów i podwyższony poziom przeciwciał, głównie przeciwciał HSV oraz istotnie podwyższone miana przeciwciał HSV-1, IgG, HSV-2, IgG i HSV IgM w porównaniu z osobami zdrowymi. Występowanie wyższego miana przeciwciał przeciwwirusowych korespondowało z większym nasileniem reakcji ostrej fazy u tych chorych [35].

Obok wirusów opryszczki, jako możliwy czynnik patogenny w chorobach afektywnych wskazywany jest również wirus Borna. W latach osiemdziesiątych wykazano, że w porównaniu z osobami zdrowymi przeciwciała przeciwko temu wirusowi występują u pacjentów z chorobami afektywnymi częściej [24]. W latach dziewięćdziesiątych badacze niemieccy donieśli o izolacji wirusa z komórek krwi obwodowej chorych na depresję w ostrej fazie choroby. Ostatnio opublikowali oni wyniki badań wskazujące na korzystne działanie przeciwdepresyjne leku przeciwwirusowego, amantadyny, u chorych na depresję wykazujących jednocześnie cechy infekcji BDV [36].

W kontekście możliwego udziału wirusów opryszczki w patogenezie chorób afektywnych, na uwagę zasługują dane dotyczące działania przeciwwirusowego jonów litu, przejawiane głównie w odniesieniu do wirusów opryszczki (*herpes*) oraz wpływ tego jonu na elementy odporności zarówno humoralnej i komórkowej, co może wskazywać na działanie immunomodulacyjne. Sole litu są używane od półwiecza w leczeniu i profilaktyce chorób afektywnych. Już ponad 20 lat temu Skinner i wsp. [37] stwierdzili, że chlorek litu w stężeniach 5–30 mmol/l hamuje replikację wirusów HSV-1 i HSV-2 hodowanych na komórkach nerkowych chomika. W późniejszych badaniach autorzy ci wyka-

zali, że takie działanie litu dotyczy wielu innych wirusów posiadających DNA, natomiast nie występuje w warunkach *in vitro* w odniesieniu do wirusów RNA. Prawdopodobnie lit działa hamująco na syntezę DNA przez wirusa.

Najczęstszą postacią zakażenia wirusem opryszczki u człowieka jest nawracająca opryszczka wargowa, występująca u ok. 1/3 populacji. Na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych pojawiły się kliniczne obserwacje dotyczące całkowitego ustąpienia opryszczki wargowej u pacjentów z chorobami afektywnymi przyjmującymi węglan litu w celach profilaktycznych. Jedynie systematyczne, retrospektywne badanie tego problemu wykonano we współpracy Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu i *Depression Research Unit University of Pennsylvania* w Filadelfii w grupie 173 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. Stwierdzono, że u osób z nawrotową opryszczką jej częstość w trakcie stosowania litu uległa istotnemu zmniejszeniu, średnio do około 1/3 wartości przed leczeniem (u 40% z nich doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów). W grupie chorych ocenianych w USA a otrzymujących długotrwale leki przeciwdepresyjne nie stwierdzono istotnych różnic w częstości nawrotów opryszczki. W grupie chorych leczonych w Polsce węglanem litu stwierdzono, że redukcja nawrotów opryszczki była istotnie większa u tych chorych, u których stężenie litu w surowicy i erytrocytach było wyższe [38]. Oceniano też wpływ długotrwałego podawania litu na częstość infekcji górnych dróg oddechowych, wywołanych przez wirusy RNA, inne niż wirusy opryszczki i okazało się, że w trakcie stosowania litu częstość tych infekcji uległa również istotnemu zmniejszeniu [39].

Wiele danych wskazuje, że sole litu wpływają na szereg aspektów odporności zarówno humoralnej, jak i komórkowej. Już w latach siedemdziesiątych zaobserwowano, że w trakcie stosowania litu dochodzi do wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych. W badaniach wykonanych *in vitro* oraz prze-

prowadzonych u pacjentów z chorobami afektywnymi stwierdzano, że lit powoduje wzrost odpowiedzi limfocytów na stymulację mitogenem oraz wzrost produkcji immunoglobulin. Stwierdzono również, że długotrwałe podawanie litu powoduje, obok wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych, również wzrost liczby limfocytów T4 i limfocytów B oraz komórek NK, zwłaszcza u chorych otrzymujących lit przez okres dłuższy niż 2 lata. W ostatnich latach zgromadzono również dowody, że lit może osłabiać nasilenie odpowiedzi ostrej fazy, powodować osłabienie sekrecji IL-6 oraz regulować aktywność osi PPN, poprzez zmniejszenie wydzielania kortyzonu [40].

Działanie przeciwwirusowe (w szczególności przeciw wirusom grupy *herpes*) oraz immunomodulacyjne litu może odgrywać pewną rolę w mechanizmie psychotropowego działania tego jonu. U chorych, u których wystąpienie nawrotu choroby afektywnej jest wywołane przez zakażenie wirusowe lub jego reaktywację, terapeutyczny efekt litu może wynikać z różnych mechanizmów. Jednym z nich jest hamowanie replikacji wirusa poprzez wpływ na syntezę DNA, co zostało wykazane *in vitro*. Na możliwość występowania takiego zjawiska w warunkach klinicznych świadczy silniejsze działanie przeciwopryszczkowe litu u chorych z wyższym stężeniem tego jonu w surowicy oraz erytrocytach. Lit może również hamować reaktywację wirusa poprzez zmniejszenie wydzielania IL-6, odgrywającej istotną rolę w tym procesie. Profilaktyczne działanie litu powoduje zmniejszenie stresu doznawanego przez chorych, co może również zmniejszać prawdopodobieństwo reaktywacji zakażenia wirusowego. Neuroimmunomodulacyjne działanie litu może mieć również znaczenie w mechanizmach zapobiegania nawrotom chorób afektywnych, w których czynniki wirusowe nie występują, jak również w działaniu wzmacniającym efekt leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. Lit może tutaj działać terapeutycznie poprzez regulację układu cytokin (np. hamowanie

wydzielania cytokin prozapalnych a pobudzenie cytokin działających przeciwzapalnie, np. IL-10), poprzez zmniejszenie nasilenia reakcji ostrej fazy oraz poprzez regulację czynności osi PPN [40].

PIŚMIENNICTWO

- Solomon GF, Moos RH. Emotions, immunity and disease. A speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 11: 657–74.
- Rybakowski J. Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom I. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 204–12.
- Lehmann-Facius H. Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klein Wochenschr* 1937; 16: 1646–8.
- Wojtanowska M, Rybakowski J. Zmiany odporności humoralnej i komórkowej w schizofrenii. *Psychiatr Pol* 1996; 30: 783–800.
- Song C, Leonard BE. *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd; 2000.
- Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, Murray RM. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr Res* 1996; 20: 261–7.
- Gorwood P, Pouchot J, Vinceneux P, Puechal X, Flipo RM, De BAndt M, Ades J. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. *Schizophr Res* 2004; 66: 21–9.
- Wright P, Nimgaonkar VL, Donaldson PT, Murray RM. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr Res* 2001; 47: 1–12.
- Lindholm E, Ekholm B, Balciuniene J, Johansson G, Castensson A, Koisti M, Nylander PO, Pettersson U, Adolfsson R, Jazin E. Linkage analysis of a large Swedish kindred provides further support for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6p23. *Am J Med Genet* 1999; 88: 369–77.
- Boin F, Zanardini R, Pioli R, Altamura CA, Maes M, Gennarelli M. Association between – G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 79–82.
- Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 319–39.
- Katila H, Hänninen K, Hurme M. Polymorphism of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 179–81.
- Inglot AD, Leszek J, Piasecki E, Sypuła A. Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 464–73.
- Katila H, Cantell C, Appelberg B, Rimón R. Interferon-alpha as adjuvant treatment in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiol* 1993; 28: 192–6.
- Rudolf S, Peters M, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. The influence of typical and atypical neuroleptic drugs in the production of interleukin-2 and interferon-gamma in vitro. *Neuropsychobiol* 2002; 46: 180–5.
- Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Möller HJ, Schwartz MJ. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1029–34.
- Valevski A, Klein T, Gazit E, Meged S, Stein D, Elizur A, Narinsky ER, Kutzuk D, Weizman A. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenet* 1998; 25: 1–13.
- Lahdelma L, Ahokas A, Andersson LC, Suvisaari J, Hovatta I, Huttunen MO, Koskimies S. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 4–7.
- Rybakowski F. Znaczenie zakażeń wirusowych w etiopatogenezie schizofrenii. *Wiad Psychiatr* 2000; 3: 169–73.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 189–92.
- Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jorgensen P. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 522–34.

22. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 1986; 12: 173–86.
23. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 411–20.
24. Rybakowski F. Zakażenia wirusem choroby Borna jako czynnik etiopatogenetyczny w schizofrenii i zaburzeniach afektywnych. *Psychiatr Pol* 1999; 33: 947–58.
25. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Yolken RH. Reductions of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2234–6.
26. Bartrop R, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh L, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977; 1: 834–6.
27. Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, Thornton JC, Stein M. Suppression of lymphocyte stimulation after bereavement. *JAMA* 1983; 250: 374–7.
28. Irvin M, Daniels M, Bloom E, Smith T, Weiner H. Life events, depressive symptoms and immune functions. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 437–41.
29. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M, Bosmans E, Pollet H, Wiktorowicz K. Increased levels of alpha-1-acid glycoprotein and interleukin-6 in refractory depression. *Depression* 1995; 3: 170–5.
30. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M, Wiktorowicz K. Concentration and microheterogeneity glycoproteins of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. *J Affect Disord* 1996; 39: 149–55.
31. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317–27.
32. Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines, stress and depression: conclusions and perspectives. W: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, red. *Cytokines, stress and depression*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999: 317–29.
33. Capuron L, Neurater G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff SB, Fuchs D, Miller AH. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 906–14.
34. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 767–80.
35. Służewska A, Rybakowski J, Suwalska A. Viral reactivation in relation to immune activation in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8 (supl 2): S187–8.
36. Dietrich DE, Bode L, Spannhuth CW, Lau T, Huber TJ, Brodhun B, Ludwig H, Emrich HM. Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection: an open trial. *Bipolar Disord* 2000; 2: 65–70.
37. Skinner GRB, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore H. The effect of lithium chloride on the replication of Herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168: 258–65.
38. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43–7.
39. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Rybakowski J. Rates of flu-like infection in patients with affective illness. *J Affect Disord* 1998; 47: 177–82.
40. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 159–64.

*Adres: Prof. Janusz Rybakowski, Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej,
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, e-mail: rybakows@wlkp.top.pl*