

Zmiany immunologiczne a oporność w leczeniu depresji

Immunological function in refractory depression

ANNA SŁUŻEWSKA^{1,2}, JANUSZ RYBAKOWSKI¹, MAŁGORZATA SOBIESKA³,
KRZYSZTOF WIKTOROWICZ³

Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy,

2. Katedry i Zakładu Farmakologii AM w Poznaniu,

3. Zakładu Immunologii Kliniki Reumatologii AM w Poznaniu

STRESZCZENIE. U 60 chorych z depresją endogenną (11 mężczyzn, 49 kobiet, w wieku 25-66 lat) wykonano, w okresie fazy chorobowej, przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego, badania poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i alfa-1-kwasnej glikoproteiny (AGP), jak również badanie mikroheterogenności AGP. Spośród badanych chorych, 34 spełniało kryteria oporności na leczenie farmakologiczne (przeprowadzone uprzednio dwie kolejne kuracje farmakologiczne nie przyniosły zadowalającej poprawy). Grupa ta, w porównaniu z grupą pozostałych 26 chorych, cechowała się dłuższym przebiegiem choroby, jak również dłuższym okresem trwania fazy chorobowej. Porównanie obu grup wykazało u chorych lekoopornych istotnie wyższe stężenia AGP w surowicy, wyższe wartości wskaźnika mikroheterogenności AGP, jak również wyższe liczby monocytów w porównaniu z pozostałymi chorymi. Stwierdzane zmiany w grupie chorych lekoopornych można traktować jako wykładniki nadmiernej aktywacji immunologicznej. Mogłoby to sugerować, że cechy takiej aktywacji wiążą się z gorszymi wynikami leczenia farmakologicznego u chorych z depresją endogenną.

SUMMARY. In 60 patients (11 males, 49 females aged 25 - 66 years) in the acute phase of major depression and prior to starting pharmacotherapy C-reactive protein (CRP) and alpha-1-acidic glycoprotein (AGP) levels, as well as AGP microheterogeneity were checked. In the group under study 34 patients met the criteria for drug-resistance (no satisfactory results had been obtained in two previous successive pharmacological treatments). These patients, as compared to the other 26 subjects, were characterized by a longer duration of both the disease from the onset, and of the acute phase. A comparison of the two groups revealed that drug-resistant patients had higher AGP serum levels, higher values of the AGP microheterogeneity index, and a larger number of monocytes than had the remaining subjects. Changes found in patients with refractory depression may be interpreted as manifestations of immunological hyperactivation. This might suggest that signs of such hyperactivation are associated with reduced efficacy of medication in patients with major depression.

Słowa kluczowe: depresja endogenna / białka ostrej fazy / mikroheterogenność główna

Key words: major depression / acute phase proteins / major microheterogeneity

Pojęcie depresji lekoopornej (*refractory* lub *treatment-resistant depression*) było szeroko dyskutowane w literaturze ostatnich lat przez Ayda [4], Fawcetta i Kravitz [9], Saltzberga [31], Nierenberga i Amsterdama [26] oraz Guscotta i Grofa [11]. Obecnie większość autorów uważa, że dla rozpozna-

nia depresji lekoopornej muszą być spełnione następujące warunki: brak odpowiedzi na co najmniej dwie adekwatne kuracje przeciwdepresyjne w przebiegu tej samej, jednej fazy depresyjnej.

Paykel [29] wymienia wśród czynników usposabiających do wystąpienia lekooporności

depresji endogennej: starszy wiek, płęć żeńską, dłuższe trwanie choroby, częste poprzednie hospitalizacje, obecność objawów psychiatrycznych, obciążenie rodzinne chorobą afektywną, zaburzenia osobowości, niekorzystne wydarzenia życiowe i brak wsparcia społecznego.

Biologiczne mechanizmy oporności depresji na leczenie nie są jasne. Niektórzy autorzy [24] uważają, że podstawową przyczyną lekooporności jest dysfunkcja układu serotonergicznego, która nie ulega wyrównaniu w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego. Przyczyn takiej dysfunkcji może być wiele, począwszy od zaburzeń syntezy serotoniny, poprzez zaburzenia w zakresie jej transportu, uwalniania, wychwyty zwrotnego, interakcji presynaptycznych i postsynaptycznych, jak również zaburzenia w układzie wtórnych przekaźników.

Jak dotychczas, niewiele jest doniesień dotyczących możliwości udziału w mechanizmie lekooporności dysfunkcji ośrodkowych struktur noradrenergicznych i dopaminergicznych [27]. Szereg badań sugeruje natomiast znaczenie nadczynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) w mechanizmie lekooporności depresji. Badania wielu autorów wskazują na związek między poprawą stanu klinicznego a normalizacją poziomu kortyzolu w teście supresji deksametazonem (DST) [2, 20]. Powrót do prawidłowego poziomu kortyzolu w teście DST wyprzedza o około trzy tygodnie całkowite ustąpienie objawów depresji [13, 20]. McLeod [23] oraz Amsterdam [3] zaobserwowali, że u pacjentów z patologicznym wynikiem testu DST osiąga się znacznie gorsze wyniki leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Nie ma, jak dotychczas, badań dotyczących zmian immunologicznych w depresji lekoopornej. Badania parametrów immunologicznych prowadzone w ostatnich latach w depresji endogennej wykazują cechy aktywacji układu immunologicznego [22, 23]. Na uwagę zasługują zwłaszcza badania alfa-1-kwaśnej glikoproteiny (AGP) i białka C-re-

aktywnego (CRP). AGP i CRP są zaliczane do pozytywnych białek ostrej fazy (bof), czyli takich, których poziomy wzrastają w trakcie odpowiedzi ostrej fazy. W tym okresie białka te ulegają nie tylko zmianom ilościowym, ale również jakościowym. Zmiany te dotyczą głównie ich bocznych łańcuchów węglowodanowych [18]. W związku ze znaczną zmiennością reszt cukrowych wyróżniono dwa typy heterogenności dla AGP, tzw. mikroheterogenność główną, dotyczącą różnic struktur antenarnych oraz mikroheterogenność poboczną, dotyczącą zmian ilości fukozy i kwasu sialowego [18]. Zmiany glikozylacji dotyczące mikroheterogenności głównej zachodzą w hepatocytach i są regulowane niezależnie od ekspresji genów poprzez cytokiny (14).

Wśród licznych funkcji AGP wykazano, że jest to obok albumin główne białko wiążące leki psychotropowe [14, 15].

Z badań Abrahama [1] wynika także, że jest ono endogennym inhibitorem wychwyty serotoniny przez płytki krwi. Castello i wsp. [6] stwierdzili hamujący wpływ AGP na agregację płytek krwi. Obecnie wiadomo, że poszczególne glikoformy AGP mają różne właściwości immunomodulacyjne, nie wiadomo jednak, jak wpływają one na wychwyt serotoniny i wiązanie leków psychotropowych.

CEL

Celem pracy było zbadanie zmian ilościowych dwóch białek ostrej fazy (CRP, AGP) oraz zmian jakościowych AGP w surowicy chorych z depresją endogenną lekooporną i nielekooporną oraz ocena przydatności klinicznej zmian mikroheterogenności AGP w rozpoznawaniu depresji lekoopornej.

BADANI PACJENCI I METODY

Badania przeprowadzono u 60 pacjentów z rozpoznaniem zespołu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (49 chorych) i dwubiegunowej (11 chorych)

zgodnie z kryteriami DSM-III-R. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy. Było wśród nich 49 kobiet i 11 mężczyzn, a średni ich wiek wynosił 45 ± 11 (25-66 lat). U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono ostrej infekcji choroby alergicznej ani innej choroby mogącej mieć wpływ na układ immunologiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem. Pacjenci nie otrzymywali leków na 7-10 dni przed badaniem.

Spośród badanych chorych, 34 osoby spełniały kryteria lekooporności (przeprowadzone w poprzednich fazach dwie adekwatne kuracje przeciwdepresyjne nie przyniosły zadowalającej poprawy). Obserwowana faza depresyjna trwała u tych pacjentów 11,26 (6-19) miesięcy, a przeciętna liczba kuracji w tej fazie depresji wynosiła 3 (2-5). Czas trwania każdej kuracji wynosił co najmniej 6 tygodni. Zastosowano następujące leki przeciwdepresyjne: amitrypylinę (250 mg dziennie), imipraminę (250 mg dziennie), doksepinę (300 mg dziennie), klomipraminę (220 mg dzien-

nie), mianserynę (120 mg dziennie) oraz moklobemid (600 mg dziennie). Trzech pacjentów przeżyło leczenie elektrowstrząsowe.

Zbadano także 20-osobową grupę zdrowych osób, odpowiadających wiekiem i płcią badanym pacjentom. Wszyscy zdrowi ochotnicy nie mieli rodzinnego obciążenia chorobą psychiczną oraz nie zażywali żadnych leków.

Krew pobierano rano na czczo. Otrzymaną po odwirowaniu surowicę używano do oznaczania białek ostrej fazy: CRP i AGP.

Metody laboratoryjne. Oznaczanie stężenia CRP i AGP wykonano przy użyciu metody immunoelektroforezy raketkowej [16], stosując swoiste surowice przeciw ludzkiemu CRP i AGP. Stosując metodę krzyżowej immunoelektroforezy powinowactwa (CAIE) z konkanawaliną A (Con A) jako ligandem oznaczono mikroheterogenność główną AGP według metody opisanej przez Mackiewiczą [17]. Dla każdej surowicy obliczono współczynnik reaktywności z Con A (R.C.) według schematu: suma wariantów reagujących z Con A przez wariant nie reagujący z Con A [17].

Tablica 1. Cechy demograficzne i wykładniki immunologiczne w depresji endogennej i w grupie kontrolnej oraz w grupie depresji lekoopornej i nielekoopornej.

Porównywane grupy	Wiek* (lata)	Płeć ^b (M/K)	CRP ^a (mg/l)	AGP ^a (mg/l)	AGP-RC ^a	Monocytya (109/l)
Grupa kontrolna (n=20)	42±5	7/13	5,0±1,0	757±104	1,31±0,2	0,28±0,05
Depresje (n=60)	45±11	11/49	8,1±3,4 ^c	840±291 ^c	1,36±0,2	0,38±0,09 ^c
Depresja lekooporna (n=34)	47±10	5/31	7,6±3,1	108±2145	1,49±0,1	0,42±0,09
Depresja nielekooporna (n=26)	39±5	6/18	3,4±1,8**	660±148*	1,13±0,025	0,28±0,04***

a średnia odchylenie standardowe

b mężczyźni/kobiety

Test Manna-Whitneya:

c różnice w stosunku do grupy kontrolnej, $p < 0,05$

* różnice w stosunku do depresji lekoopornej, $p < 0,01$

** różnice w stosunku do depresji lekoopornej, $p < 0,002$

*** różnice w stosunku do depresji lekoopornej, $p < 0,001$

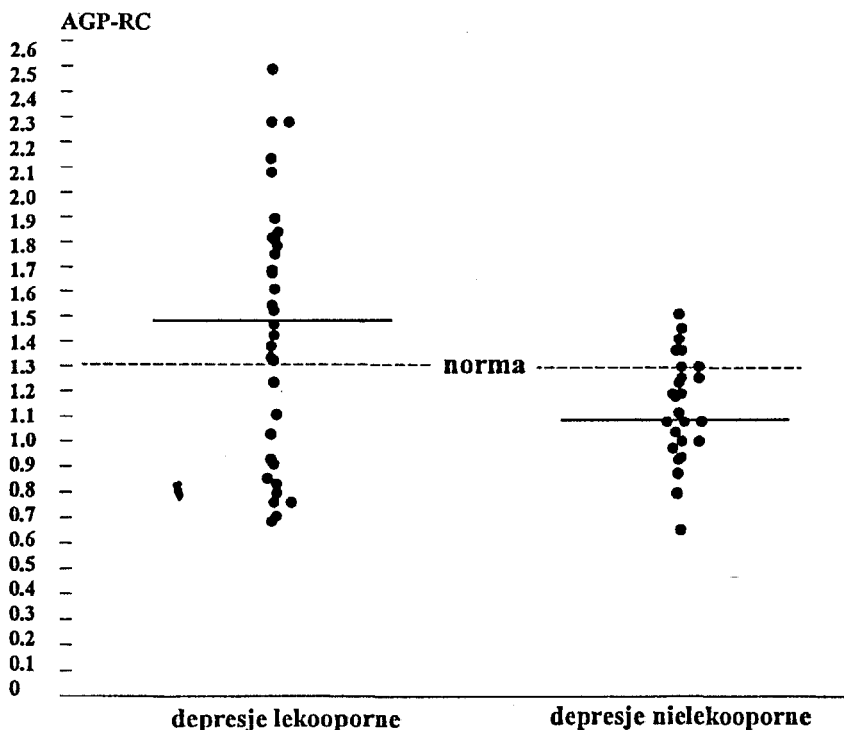
U 27 chorych wykonano także test hamowania deksametazonem, w tym u 16 z depresją lekooporną. W tym celu pobrano krew tego samego dnia o godz. 16 na oznaczenia poziomu kortyzolu w surowicy krwi (poziom wyjściowy), następnie o godz. 23 podawano doustnie 1 mg deksametazonu (Polfa). W drugim dniu krew pobierano o godz. 16 i 23. Pomiaru stężenia kortyzolu dokonano metodą polaryzacji fluorescencji przy użyciu aparatu TDX firmy Abbott. Za patologiczny wynik DST (tzw. "niesupresję") przyjęto poziomy kortyzolu $>5 \mu\text{g/dl}$ po 17 i/lub 24 godz. od podania deksametazonu. Grupa kontrolna składała się z 20 zdrowych osób odpowiadających wiekiem i płcią badanym pacjentom.

WYNIKI

W tabelicy 1 przedstawiono dane demograficzne i wartości badanych wykładników immu-

nologicznych u chorych z depresją i w grupie kontrolnej. Pacjenci z depresją mieli znamienne statystycznie wyższe stężenia CRP, AGP i liczbę monocytów niż obserwowane w grupie kontrolnej. Nie wykazano korelacji (współczynnik korelacji rangowej Spearmana) między wartościami AGP, AGP-RC i CRP a wiekiem, płcią i nasileniem depresji wyrażonej w skali depresji Hamiltona (HDRS).

W grupie chorych z depresją, 34 spełniało kryteria lekooporności. Pacjenci ci wykazywali znamienne statystycznie, wyższe stężenia CRP, AGP, wyższe wartości AGP-RC i większą monocytozę w porównaniu z grupą pacjentów nielekoopornych. Rys. 1 przedstawia rozkład mikroheterogenności u pacjentów z depresją lekooporną i nielekooporną. Jak widać na rysunku, średnie wartości AGP-RC były istotnie wyższe w depresji lekoopornej, znaczna część tych chorych miała wysokie wartości AGP-RC.



Rysunek 1. Rozkład współczynników reaktywności AGP z Con A w depresji endogennej lekoopornej i nielekoopornej

Tablica 2. Zmienne kliniczne u pacjentów z depresją endogenną lekooporną i nielekooporną

Depresja	Rozpoznanie ^a CHAJ/CHAD	Trwanie choroby ^b (lata)	Długość fazy ^b (tygodnie)	Skala Hamiltona ^b (HDRS)	Wiek ^b (lata)	Płeć ^c (M/K)
Lekooporna (n=34)	28/6	11,9±5*	11,2±6*	25±3	47,5±6*	5/29
Nielekooporna (n=26)	21/5	5,8±3	3,8±2	26±3	39,5±5	6/20

a choroba afektywna jednobiegunowa/dwubiegunowa

b średnia±odchylenie standardowe

c mężczyźni/kobiety

* różnica w stosunku do depresji nielekoopornej, $p < 0.01$ (test Manna-Whitney'a).

Tabl. 2 przedstawia dane kliniczne chorych z depresją lekooporną i nielekooporną. Pacjenci z depresją lekooporną charakteryzowali się starszym wiekiem, dłuższym przebiegiem choroby oraz dłuższym trwaniem obecnej fazy depresyjnej.

Spośród 27 pacjentów z depresją, u których wykonano DST, u 18 wykazano supresję, a u 9 stwierdzono patologiczny wynik testu. Spośród 16 pacjentów lekoopornych u których wykonano DST, 6 osób (37.5%) wykazywało niesupresję, a spośród 11 pacjentów nielekoopornych - 3 osoby (27%). Pacjenci z patologicznym wynikiem DST mieli istotnie wyższe stężenia AGP niż pozostali chorzy (odpowiednio 1191 ± 240 i 922 ± 247 , $p < 0,01$, test Manna-Whitneya).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podobnie jak Nemeroff i wsp. [25] oraz Healy i wsp. [12] stwierdziliśmy wyższe stężenia AGP w surowicy pacjentów z depresją endogenną w okresie fazy chorobowej niż w grupie kontrolnej. Nie znaleźliśmy natomiast korelacji pomiędzy stężeniem AGP a nasileniem depresji, mierzonym skalą Hamiltona. W przeciwieństwie do badań Maesa i wsp. [21], stwierdziliśmy także podwyższone poziomy CRP u pacjentów z depresją.

Wzrost stężenia dwóch białek ostrej fazy wraz ze stwierdzoną u tych pacjentów monocytozą mogą przemawiać za hipotezą, że depresji endogennej towarzyszy nadmierna aktywacja układu immunologicznego [21, 22]. U pacjentów z depresją lekooporną wszystkie badane wykładniki immunologiczne były znamienne wyższe niż u pacjentów nielekoopornych. Jednak najbardziej interesującą obserwacją tej pracy jest spostrzeżenie zmian w mikroheterogenności głównej AGP u pacjentów z depresją lekooporną. Jakościowe zmiany w strukturze AGP, odzwierciedlające się w zmianach mikroheterogenności głównej, są charakterystyczne dla aktywnych i chronicznych stanów zapalnych [5, 8, 19]. U pacjentów z depresją lekooporną znaleźliśmy typ I zmian w glikozylacji (wyższy współczynnik reaktywności z Con A), co oznacza wzrost liczby struktur dwuantenarnych w bocznych łańcuchach cukrowych. Taki sam typ zmian w glikozylacji obserwowano u pacjentów z poparzeniami i gościem reumatoidalnym z towarzyszącą infekcją [28]. W naszej poprzedniej pracy znaleźliśmy dwa typy patologicznej glikozylacji u pacjentów z zespołem depresyjnym. Pacjenci z I typem glikozylacji AGP chorowali na chorobę afektywną najdłużej, najdłużej trwały u nich obecna faza depresyjna i wszyscy wykazywali lekooporność [33].

Na zmiany glikozylacji wpływa siatka cytokin, a wśród nich przede wszystkim IL-6 i IL-1, oraz glikokortykoidy. W związku z większą liczbą pacjentów z patologicznym wynikiem testu DST w grupie chorych z depresją lekooporną oraz ze znamienymi statystycznie wyższymi poziomami AGP u tych pacjentów, można przypuszczać, że patologia osi PPN wpływa w dużym stopniu na zmiany glikozylacji AGP. Dodatnią korelację pomiędzy porannym stężeniem kortyzolu a stężeniem AGP stwierdziliśmy w naszej poprzedniej pracy [32]. Ponieważ poszczególne glikoformy AGP różnią się w swych funkcjach fizjologicznych, zmiany glikozylacji obserwowane w grupie pacjentów nielekoopornych i lekoopornych mogą obrazować zmiany procesów modulowanych przez tę glikoproteinę (pobieranie serotoniny i agregacja płytek, wiązanie leków oraz funkcje immunomodulatoryjne).

Wydaje się, że ocena stężenia i mikroheterogenności AGP może być przydatna w diagnostyce depresji lekoopornej.

WNIOSKI

Porównanie stężeń dwóch białek ostrej fazy (CRP i AGP) oraz mikroheterogenności AGP u pacjentów z depresją lekooporną i nielekooporną wykazało, że:

1. Pacjenci z depresją lekooporną mają znamienne statystycznie wyższe stężenia obu badanych białek, a także wyższe wartości współczynników reaktywności z Con A. Zmiany te świadczą o aktywacji układu immunologicznego, wyrażonej szczególnie u pacjentów z depresją lekooporną.
2. Pacjenci z patologicznym wynikiem DST mieli wyższe stężenia AGP.
3. Ocena stężeń i mikroheterogenności białek ostrej fazy może być pomocna w diagnostyce depresji lekoopornej.

PIŚMIENNICTWO

1. Abraham K.I., Ieni J.R., Meyerson L.R.: Purification and properties of human plasma endogenous modulator for

- platelet tricyclic binding / serotonin transport complex. *Biochem. Biophys. Acta* 1987, 923, 8-21.
2. Albala A.A., Greden J.F.: Serial dexamethasone suppression test in affective disorders. *Am. J. Psychiat.* 1980, 137, 383.
3. Amsterdam J.D., Winokur A., Bryant S., Larkin J., Rickels K.: The dexamethasone suppression test as a predictor of antidepressant response. *Am. J. Psychiat.* 1983, 80, 43-45.
4. Ayd F.J.: Treatment-resistant depression. *Int. Drug. Ther. Newslett* 1983, 18, 25-27.
5. Bręborowicz J., Mackiewicz A.: Affinity electrophoresis for diagnosis of cancer and inflammatory conditions. *Electrophoresis* 1989, 10, 568-573.
6. Castello M., Fiedel B.A., Gewurz H.: Inhibition of platelet aggregation by native and dialysed alpha-1-acid glycoprotein. *Nature* 1979, 281, 677-681.
7. Durand G.: Glycan variants of human alpha-1-acid glycoprotein modulate the biology of macrophages. *Progress in Clin. Biol. Res.* 1989, 300, 677-681.
8. Fassbender K., Zimmerli W., Kissling R., Sobieska M., Aeshlimann A., Kellner M., Muller W.: Glycosylation of alpha-1-acid glycoprotein in relation to duration of disease in acute and chronic infection and inflammation. *Clin. Chim. Acta* 1991, 203, 315-318.
9. Fawcett J., Kravitz K.M.: Treatment refractory depression. W: Schatzberg A.F. (Eds.): *Common treatment problems in depression*. APA Press, Washington DC 1985, s. 2-27.
10. Freyhan F.: Contribution to the definition of therapy resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 1974, 7, 70-75.
11. Guscott R., Grof P.: The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. *Am. J. of Psychiat.* 1991, 148, 695-704.
12. Healy D., Calvin J., Whitehouse A.M., White W., Wilton-Cox H., Theodorou A.E., Lawrence K.M., Horton R.W., Paykel E.S.: Alpha-1-acid glycoprotein in major depressives and eating disorders. *J. Affect. Disord.* 1991, 22, 13-20.
13. Holsboer F., Liebl R., Hofschuster E.: Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. *J. Affect. Disord.* 1982, 4, 93-101.
14. Kehoe W.A., Kwentus J.A., Sheffel W.B., Harralson A.F.: Increased alpha-1-acid glycoprotein in depression lowers free fraction of imipramine. *Biol. Psychiat.* 1991, 29, 489-493.
15. Kremer J.M.H., Wiltling J., Janssen L.H.M.: Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 1988, 40, 1-47.
16. Laurell C.B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal. Biochem.* 1966, 15, 45-52.
17. Mackiewicz A., Mackiewicz S.: Determination of lectin-sugar dissociation contents by agarose affinity electrophoresis. *Anal. Biochem.* 1986, 56, 480-484.
18. Mackiewicz A., Mackiewicz S., Pawłowski T.: Mechanisms regulating glucosylation of human acute phase proteins. *Arch. Immun. Ther. Exper.* 1991, 39, 365-373.

19. Mackiewicz A., Pawlowski T., Gómy A., Kushner I.: Glycophormes of alpha-1-acid glycoprotein in rheumatic patients. W: Bręborowicz J., Mackiewicz A. (Eds.): Affinity Electrophoresis: Principles and Applications. CRC Press, Boca Raton, 191-199.
20. Maes M., De Ruyter M., Hobin P., Suy E.: Repeated dexamethasone suppression test in depressed patients. *J. Affect. Disord.* 1986, 11, 165-172.
21. Maes M., Scharpe S., Bosmans E., Vandewoude M., Suy E., Uyttenbroeck W., Cooreman W., Vandervorst C., Raus J.: Disturbances in acute phase proteins during melancholia; additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1992, 16, 501-515.
22. Maes M., Scharpe S., Van Grootel L., Uyttenbroeck W., Cooreman W., Cosnys P., Suy E.: Higher alpha-1-antitrypsin, haptoglobin, celuroplasmon and lower retinol binding protein plasma levels during depression: Further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. *J. Affect. Disord.* 1992, 24, 183-192.
23. McLeod W.R.: Poor response to antidepressants and dexamethasone nonsuppression. W: Davis B., Caroll B.J., Mowbray R.M. (Eds.): *Depression Illness: Some Research Studies*. Thomas, Springfield, Illinois, 1972, 202-206.
24. Meltzer H.Y., Lowy M.T.: The serotonin hypothesis of depression. W: Meltzer H.Y. (Ed.): *Psycho-pharmacology: The third Generation of Progress*. Raven Press, New York 1987, 513-526.
25. Nemeroff Ch.B., Krisnam R.R., Blazer D.G., Knight D.L., Benjamin D., Meyerson I.R.: Elevated plasma concentration of alpha-1-acid glycoprotein, a putative endogenous inhibitor of tritiated imipramine binding site in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 1990, 47, 337-340.
26. Nierenberg A.A., Amstrdam J.D.: Treatment resistant depression: definition and treatment approaches. *J. of Clin. Psychiatr. Suppl.* 1990, 51, 39-50.
27. Osman O.T., Potter W.Z.: Potentiation of dopamine in the treatment of refractory depression. W: Amsterdam J.D. (Ed.): *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology. Vol. 2. Refractory Depression*. Raven Press, New York 1991, 41-52.
28. Pawlowski T., Mackiewicz S., Mackiewicz A.: Microheterogeneity of alpha-1-acid glycoprotein in detection of intercurrent infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989, 32, 347-351.
29. Paykel E.S.: Epidemiology of Refractory Depression. W: Nolen W.A., Zohar J., Roose S.P., Amsterdam J. (Ed.): *Refractory Depression: Current strategies and future directions*. John Wiley & Sons Ltd., 1994, 3-17.
30. Pos O., Oostendorp R.A.J., Van der Stelt M.E., Scheper R.J., Van Dijk W.: Con Anonreactive human alpha-1-acid glycoprotein (AGP) is more effective in modulation of limfocyte proliferation than Con A-reactive AGP serum variants. *Inflammation* 1990, 14, 133-41.
31. Schatzberg A.F., Cole J.O., Elliot G.R.: Recent views on treatment-resistant depression. W: Halbreich U., Feinberg S.S. (Eds.): *Psychosocial Aspects of Non-response to Antidepressant Drugs*. American Psychiatric Press, Washington D.C. 1986, 95-109.
32. Służewska A., Rybakowski J.: Cortisol levels and immunological indices in depression. *Neuropsychopharmacology* 1993, 9, 107S.
33. Służewska A., Rybakowski J., Sobieska M., Wiktorowicz K.: Concentration and microheterogeneity glycopormes of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* - w druku.
34. Whybrow P.: Refractory bipolar illness. W: *Third International Conference on Refractory Depression*, 18-21.10.1995. Abstracts.

*Adres: Dr A. Służewska, Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu,
ul. Szpitalna 27-133, 60-572 Poznań.*