

Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Agnieszka Remlinger-Molenda**

**BADANIE WYBRANYCH CYTOKIN W EPIZODZIE  
MANIAKALNYM I DEPRESYJNYM CHOROBY  
AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ**

**Rozprawa doktorska**

*Promotor*

*Prof. dr hab. Janusz Rybakowski*

Poznań 2010

*Serdecznie dziękuję Panu  
Profesorowi dr. hab. Januszowi Rybakowskiemu  
za poświęcony czas, wsparcie merytoryczne  
oraz okazaną życzliwość*

# SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	7
<b>1. CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWA</b>	<b>10</b>
1.1. Rys historyczny	10
1.2. Etiologia i patogeneza choroby afektywnej dwubiegunowej	14
1.3. Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej – rola litu	18
1.4. Neuroimmunologia w ujęciu historycznym	21
<b>2. NEUROIMMUNOLOGIA CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ</b>	<b>22</b>
2.1. Neuroimmunologia depresji	22
2.2. Neuroimmunologia manii	26
2.3. Badania genetyczno-molekularne układu immunologicznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej	30
2.4. Cytokiny	31
<b>3. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY</b>	<b>35</b>
<b>4. MATERIAŁ I METODY</b>	<b>36</b>
4.1. Osoby badane	36
4.1.1. Pacjenci	36
4.1.2. Grupy kontrolne	37
4.2. Badania kliniczne	39
4.3. Badania eksperymentalne	41
4.4. Analiza statystyczna	43

<b>5. WYNIKI BADAŃ</b>	<b>44</b>
5.1. Statystyki opisowe stężeń cytokin i punktacji skal klinicznych w analizowanych grupach	44
5.1.1. Mania	44
5.1.1.1. Zaostrzenie	44
5.1.1.2. Remisja	44
5.1.2. Depresja	45
5.1.2.1. Zaostrzenie	45
5.1.2.2. Remisja	45
5.1.3. Grupa kontrolna I (zdrowi ochotnicy)	46
5.1.4. Grupa kontrolna II (pacjenci w remisji przyjmujący lit)	46
5.2. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w zaostrzeniu i w remisji, osobno dla pacjentów z epizodem manii i z epizodem depresji	47
5.3 Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w manii i w depresji, oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji epizodów CHAD	50
5.4. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w manii i w grupie kontrolnej I (zdrowi ochotnicy) oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji	52
5.5. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w depresji i w grupie kontrolnej I (zdrowi ochotnicy) oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji	55
5.6. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej u pacjentów w remisji po epizodzie manii i u pacjentów	

z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit )	60
5.7. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej i punktacji w skali depresji Hamiltona ( HDRS ) u pacjentów w remisji po epizodzie depresji i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit )	64
5.8. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej u osób z grupy kontrolnej I ( zdrowi ochotnicy ) i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit )	68
5.9. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej u pacjentów w manii ( zaostrenie ) i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit )	69
5.10. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej i punktacji w skali depresji Hamiltona ( HDRS ) u pacjentów w depresji ( zaostrenie ) i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit )	72
5.11. Porównania wielokrotne w zakresie stężeń poszczególnych cytokin w analizowanych grupach ( pacjenci z CHAD, grupa kontrolna I, grupa kontrolna II )	78
5.12. Korelacje między stężeniami poszczególnych cytokin u pacjentów z manią i depresją, oddzielnie dla zaostrenia i remisji	79

5.12.1. Mania – zaostrzenie	79
5.12.2. Depresja – zaostrzenie	80
5.12.3. Grupa kontrolna I (zdrowi ochotnicy)	81
5.12.4. Grupa kontrolna II (lit)	81
5.12.5. Mania – remisja	82
5.12.6. Depresja – remisja	83
5.13. Korelacje między wiekiem pacjentów i osób z grup kontrolnych I i II a stężeniami poszczególnych cytokin i punktacją w skalach klinicznych ( YMRS, HDRS )	84
5.13.1. Mania – zaostrzenie	84
5.13.2. Mania – remisja	84
5.13.3. Depresja – zaostrzenie	85
5.13.4. Depresja – remisja	85
5.13.5. Grupa kontrolna I ( zdrowi ochotnicy )	86
5.13.6. Grupa kontrolna II ( pacjenci w remisji przyjmujący lit )	86
5.14. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin i punktacji w skalach klinicznych ( YMRS, HDRS ) między kobietami a mężczyznami w badanych grupach, oddzielnie w zaostrzeniu jak i remisji epizodów maniakalnych i depresyjnych	87
5.14.1. Mania – zaostrzenie	87
5.14.2. Mania – remisja	89
5.14.3. Depresja – zaostrzenie	90
5.14.4. Depresja – remisja	92
5.14.5. Grupa kontrolna I ( zdrowi ochotnicy )	94
5.14.6. Grupa kontrolna II ( pacjenci w remisji przyjmujący lit )	95
5.15. Korelacja między stężeniami poszczególnych cytokin i punktacją w skali depresji Hamiltona a długością trwania remisji u pacjentów w grupie kontrolnej II ( będących w co	

najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit )	97
5.16. Korelacje między stężeniami poszczególnych cytokin i punktacją w skali depresji Hamiltona a długością stosowania litu przez pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji )	99
5.17. Korelacje między długością trwania epizodu depresji lub manii a stężeniami poszczególnych cytokin, natężeniem objawów w skalach klinicznych (HDRS, YMRS) i wiekiem (lata)	100
5.17.1. Pacjenci ogółem	100
5.17.2. Mania	101
5.17.3. Depresja	101
5.18. Porównanie długości trwania epizodów depresji/manii w zależności od płci pacjentów	102
<b>6. OMÓWIENIE</b>	<b>103</b>
6.1. Ocena aktywności cytokin w stanie maniakalnym	103
6.2. Ocena aktywności cytokin w depresji	107
6.3. Ocena aktywności cytokin u pacjentów w co najmniej półrocznej remisji stosujących lit	110
6.4. Ograniczenia dotyczące wyników uzyskanych w niniejszej pracy	112
<b>7. PODSUMOWANIE</b>	<b>114</b>
<b>8. WNIOSKI – odpowiedź na hipotezy badawcze</b>	<b>118</b>
<b>9. STRESZCZENIE</b>	<b>119</b>
<b>10. SUMMARY</b>	<b>121</b>
<b>11. PIŚMIENNICTWO</b>	<b>123</b>
<b>12. ZAŁĄCZNIKI</b>	<b>130</b>

12.1. Skala Depresji Hamiltona	130
12.2. Skala Manii Younga	133
12.3. Kwestionariusz własny – wersja dla pacjentów	136
12.4. Kwestionariusz własny – wersja dla pacjentów z grupy kontrolnej przyjmujących lit	138
12.5. Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody	139
12.6. Informacja dla osoby badanej i formularz świadomej zgody	140
12.7. Wzór ulotki informacyjnej o naborze zdrowych ochotników	141



## WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

5-HTT	5-hydroksytryptamina, serotonina
ACT	alfa-1- antychymotrypsyna
ACTH	kortykotropina ( hormon adrenokortykotropowy )
AGP	alfa -1- glikoproteina
Bcl-2	heterogenna grupa białek
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i> , czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego
BDV	<i>Borna disease virus</i> , wirus Borna
CBA	<i>cytometric bead array</i> , cytometria przepływowa
CHAD	choroba afektywna dwubiegunowa
CRH	kortykoliberyna
CRP	białko C-reaktywne
d	depresja
DSM-IV	Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> , test immunoenzymatyczny
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale, skala depresji Hamiltona
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> , wirus zespołu nabytego braku odporności
HSV	<i>Herpes simplex virus</i> , wirus opryszczki

ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych
IFN	interferon
IL	interleukina
IL z	stężenie w zaostrzeniu
IL r	stężenie w remisji
k	grupa kontrolna I = zdrowi ochotnicy
K	kobiety
lit	grupa kontrolna II = pacjenci w co najmniej półrocznej remisji leczeni litem
m	mania
M	mężczyźni
NK	<i>natural killers</i> , naturalne komórki cytotoksyczne
OVLT	<i>Organum vasculosum of the laminae terminalis</i> , organ naczyniowy blaszki krańcowej
PHA	fitohemaglutynina
PPN	oś podwzgórze – przysadka - nadnercza
r	remisja
sIL-2R	rozpuszczalny receptor dla IL-2
sIL-6R	rozpuszczalny receptor dla IL-6
TfR	receptor dla transferyny
Th	<i>T helper</i> , pomocnicze limfocyty T

TNF *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworów

YMRS *Young Mania Rating Scale*, skala manii Younga

z zaostrzenie

# 1. CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWA

## 1.1. Rys historyczny

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe, zwane bardziej obrazowo chorobą maniakalno-depresyjną, to nie tylko zbiór objawów psychopatologicznych składających się na jednostkę chorobową widniejącą we współczesnych klasyfikacjach zaburzeń psychicznych. Choroba afektywna dwubiegunowa stanowi fenomen daleko wykraczający poza jej istotę psychiatryczną czy nawet problem medyczny. Zaburzenie afektywne dwubiegunowe skutkuje u osób na nie cierpiących skrajnymi sposobami postrzegania otaczającego świata-od oceny całej przeszłości, teraźniejszości jak i przyszłości w samych czarnych barwach - po widzenie wszystkiego w kolorach nadmiernie jaskrawych. Można zatem powiedzieć, że choroba afektywna dwubiegunowa jest zaburzeniem ekstremalnych emocji, które dodatkowo potrafią zmieniać się w ciągu zaledwie kilku minut na całkowicie przeciwstawne lub równocześnie współwystępować ze sobą u tej samej osoby. Nic dziwnego, że choroba afektywna dwubiegunowa zyskała też określenie kameleona psychopatologii. Zmienną naturę tego schorzenia trafnie ujął Emil Kraepelin pisząc „można wymieniść wiele przykładów przebiegu zaburzenia maniakalno-depresyjnego, ale nigdy nie jest się w stanie określić jego różnorodności; jest ona absolutnie niewyczerpywalna” (Rybakowski, 2008). Powyższe zaburzenie bardzo często w znacznym stopniu dezorganizuje codzienne funkcjonowanie osób nim dotkniętych, przysparzając cierpień zarówno psychicznych jak i fizycznych.

Choroba afektywna dwubiegunowa towarzyszy człowiekowi od zarania dziejów. Według historii ewolucji *homo sapiens* w okresie między 100 a 10 tysięcy lat temu ukształtowała się większość cech zarówno psychicznych jak i fizycznych człowieka. Dobór naturalny preferował przekazywanie i utrwalanie cech o jak najefektywniejszym charakterze przystosowawczym do ówczesnych warunków życia, kiedy to ludzie tworzyli liczące po kilkadziesiąt osób grupy łowiecko-zbierackie. Zarówno zachowania o charakterze depresyjnym jak i maniakalnym, w zależności od sytuacji, zwiększały szanse przeżycia i reprodukcji. Stąd prawdopodobnie geny tych osobników przetrwały do dziś i u części populacji są przyczyną zmian psychicznych o charakterze maniakalno-depresyjnym.

Obserwacje zachowań maniakalnych i depresyjnych poczyniło też wielu uczonych

w Starożytności. Mania i melancholia były dwiema najwcześniej opisanymi chorobami występującymi u człowieka, aczkolwiek kiedyś znaczenie tych terminów było szersze i nieco inne niż ich współczesne definicje. Pojęcie melancholia, odpowiadające dzisiejszemu terminowi depresji, prawdopodobnie powstało w szkole Hipokratesa w V w. p.n.e. Hipokrates, twórca teorii humoralnej chorób (łac. humor- płyn), wyodrębnił między innymi temperament melancholiczny, który wiązał z nadmiarem czarnej żółci (gr. melanos-czarny, cholos- żółć); inaczej mówiąc uważał, że depresja może wiązać się z patologią humoralną, czyli z zaburzeniami przemiany materii. Zasługą innego starożytnego lekarza, Aretajosa z Kapadocji (30-90 r. n.e.), który jako pierwszy opisał stany maniakalne i pojmował manię w dzisiejszym tego słowa znaczeniu, było spostrzeżenie, że melancholia i mania mogą występować u tej samej osoby, często okresowo i naprzemiennie. O etymologii słowa mania wiemy mniej niż w przypadku określenia melancholia. Prawdopodobnie najbardziej pierwotne znaczenie związane jest z praindoeuropejskim wyrazem *man* oznaczającym myślenie, ale również pobudzenie psychiczne. W języku starogreckim słowo mania symbolizowało szaleństwo, tendencję do popadania we wściekłość, ale też boską inspirację.

W czasach Średniowiecza melancholia jak i inne zaburzenia psychiczne związane były z przyczynami nadprzyrodzonymi i traktowano je jako karę za grzechy lub wynik opętania. Jedynie perski lekarz Awicenna (980-1037) zwracał uwagę na somatyczne podłoże melancholii. W Renesansie melancholia była wyjątkiem wśród zaburzeń psychicznych, których przyczyn nadal doszukiwano się w demonologii. Melancholię wiązano natomiast z zaburzeniami humoralnymi (Wesaliusz, 1577-1640).

Wyraźny postęp w rozwoju wiedzy na temat zaburzeń psychicznych przyniósł wiek XVI i XVII z takimi uczonymi jak: Paracelsus (1493-15410), Merkuriusz (1530-1606), Bellini (1643-1704) czy Burton (1577-1640). Ten ostatni, prawdopodobnie sam okresowo cierpiący na melancholię, jako pierwszy opisał zjawisko rodzinnego występowania melancholii. Bonet (1620-1689), anatomopatolog z Genewy, prawdopodobnie jako pierwszy użył nazwy maniakalno-melancholiczny w odniesieniu do zaburzeń dwubiegunowych występujących u tej samej osoby.

Wiek XVIII to czas prób umiejscowienia zaburzeń afektywnych, określanych mianem melancholii, w klasyfikacji ogółu zaburzeń psychicznych nazywanych chorobami umysłu. Dreyssing (1770-1809) wyodrębnił 3 grupy chorób psychicznych: melancholię, manię i *imbecilitas*, rozróżniając melancholię prawdziwą - z głębokim smutkiem i rzekomą - bez nastroju depresyjnego. Holenderski lekarz Boerhaave (1668-1738), autor mechanistycznej teorii patogenezy różnych chorób, uważał z kolei, że mania jest stopniem

melancholii, który pojawia się, gdy „melancholia doprowadza do agitacji płynów mózgowych” (Rybakowski, 2008). Inny podział z podaniem charakterystyki zaproponował niemiecki lekarz Melchior Adam Weickard (1742-1803). Choroby umysłu podzielił na te z zaburzeniami emocji i nastroju oraz te, w których występują zaburzenia myślenia. Wiek XVIII przyniósł postęp w zakresie leczenia zaburzeń nastroju. Dotychczas zalecano stosowanie w melancholii kamfory, chininy, związków fosforu i arsenu, środków przeczyszczających i wymiotnych, a nie rzadkim zabiegiem była flebotomia. Chorym doradzano zmiany klimatu, lekką dietę, długi sen. Dopiero w wieku XVIII podjęto pierwsze próby leczenia za pomocą „elektryczności” i opium. Opis skutecznej terapii „szokami elektrycznymi” podał w 1792 roku angielski lekarz Birch, a von Haller (1708-1777) jako pierwszy opisał psychotropowe działanie opium.

Żyjący na przełomie XVIII/XIX wieku francuski psychiatra, Jean-Etienne Esquirol, zaproponował, żeby melancholię jako chorobę nazywać „lypemanią” (gr. lype - smutek), argumentując, że schorzenie to, czyli depresja czasami przechodzi w manię. Termin ten nie przyjął się, podobnie jak zaproponowane przez Benjamina Rusha (1745-1813) określenie „tristemanii” (łac. tristis - smutny). Uczeń Esquirola, Jean-Pierre Falret (1794-1870), szczegółowo opisał euforię, depresję i stany mieszane; stanom depresyjnym i maniakalnym nadał rangę oddzielnych schorzeń, które nazwał *folie circulaire* (1854), co dało podstawy przyszłej koncepcji Kraepelina. Ponadto etiologię *folie circulaire* wiązał z przyczynami wrodzonymi. W tym samym czasie inny francuski psychiatra, Jules Baillarger (1809-1890), wprowadził termin *folie a double form* (1853). Również angielski psychiatra Burrows w 1828 roku wskazywał, że melancholia i mania są uwarunkowane tymi samymi przyczynami somatycznymi i stanowią przejaw tej samej choroby. Za dziedzicznym charakterem schorzenia optował z kolei twórca psychiatrii amerykańskiej i prekursor badania bliźniąt Benjamin Rush, który w 1812 roku opisał przypadek zachorowania na melancholię bliźniąt płci męskiej (Grzywa, 2005).

Wiek XIX przyniósł nowości w zakresie pojęć związanych z zaburzeniami nastroju. Upowszechniono wprowadzony przez Hipokratesa termin dystymia, a Kahlbaum (1828-1899) po raz pierwszy zastosował nazwę cyklotymia. Theodor Ziehen w 1894 roku wprowadził pojęcie psychozy afektywnej, a wybitny brytyjski psychiatra Henry Maudsley (1835-1918) zaproponował zmianę na określenie zaburzenia afektywne. Paul Julius Möbius, niemiecki psychiatra i neurolog (1853-1907), w 1893 roku wprowadził rozróżnienie depresji endogennej i reaktywnej.

Z historii współczesnej psychiatrii na szczególną uwagę zasługuje niemiecki psychiatra Emil Kraepelin (1856-1926) - twórca koncepcji psychozy maniakalno-depresyjnej jako jednostki nozologicznej oraz dychotomicznego podziału zaburzeń psychicznych na zaburzenia typu *dementia praecox* (otępienie wczesne) i zaburzenia maniakalno-depresyjne. Kraepelin w VI wydaniu podręcznika „Psychiatria” w 1899 roku wprowadził pojęcie obłądu maniakalno-depresyjnego, którego poszczególne odmiany kliniczne, które wcześniej wyodrębnił, stanowić miały przejaw tego samego procesu chorobowego o przyczynach endogennych. W dychotomicznym podziale chorób psychicznych zaburzenie maniakalno-depresyjne traktowane było szerzej i obejmowało przebieg choroby, w którym pojawiały się stany manii jak i depresji, ale też depresje nawracające. Kontynuatorem koncepcji Kraepelina był jego uczeń Adolf Meyer (1866-1950), który rozwinął ją o interpretację psychodynamiczną. Upowszechnił on też termin depresji, który zastąpił pojęcie melancholia. Koncepcja dwóch zasadniczych grup chorób psychicznych stanowiła kanon myślenia klinicznego w psychiatrii XX wieku, ale już sam Kraepelin przyznawał, że spotkał się z pacjentami, których nie udało mu się jednoznacznie zaklasyfikować. Dopiero koniec XX wieku, okres osiągnięć genetyki molekularnej oraz postępu wiedzy z zakresu psychofarmakologii dostarczył dowodów podważających dychotomiczną koncepcję Kraepelina.

Niemiecki psychiatra Karl Leonhard (1907-1966), podkreślając polarność przebiegu chorób afektywnych, zaproponował podział na postaci jedno- i dwubiegunową. Poparcia tej tezie na podstawie swoich badań nad odrębnymi sposobami dziedziczenia rodzinnego choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej udzielili niezależnie w 1966 roku Jules Angst ze Szwajcarii i Carl Perris ze Szwecji. Współczesne klasyfikacje nozologiczne podtrzymują ten podział chorób afektywnych (Pużyński, 2002).

## 1.2 Etiologia i patogeneza choroby afektywnej dwubiegunowej

Choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) to schorzenie, w przebiegu którego pojawiają się epizody depresji i manii bądź stany mieszane (typ I) lub epizody depresji i hipomanii (typ II). Wyróżnia się jeszcze nie ujęte w aktualnie obowiązujących klasyfikacjach spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej, w którym występują okresy subklinicznej depresji i hipomanii, nie spełniające pełnego kryterium czasowego dla tych epizodów (Akiskal i wsp., 2000).

Ryzyko zachorowania w populacji ogólnej wynosi dla CHAD typu I około 1 %, dla CHAD typu II oraz dla spektrum około 3-6 % (Rybakowski, 2008).

Etiologia choroby afektywnej dwubiegunowej nie jest w pełni znana. Uważa się, że ma ona charakter wieloczynnikowy (Pużyński, 2002; Seligman i wsp., 2003). Najstarsze koncepcje sięgają czasów szkoły Hipokratesa i teorii humoralnej, zakładającej nadmiar czarnej żółci u osób cierpiących na melancholię. Na organiczne podłoże choroby wskazywały też obserwacje częstszego występowania choroby w niektórych rodzinach, świadczące o udziale czynników genetycznych. Jednak dopiero XX wiek przyniósł dalszy postęp w zakresie wiedzy na ten temat. W 1965 roku amerykański psychiatra Joseph Schildkraut przedstawił tzw. katecholaminową hipotezę chorób afektywnych, według której w manii mamy do czynienia z nadmiarem neuroprzekaźników katecholaminowych (noradrenalina, dopamina), a w depresji z ich niedoborem. Mimo że koncepcja ta nie uwzględniała udziału pozostałych neuroprzekaźników ani innych substancji związanych z przekaźnictwem wewnątrzkomórkowym, to jej niektóre elementy nadal pozostają aktualne.

Częstsze występowanie rodzinne choroby spowodowało w ostatnich latach wzrost zainteresowania badaniami genetyczno-epidemiologicznymi. Dotychczasowe badania nie pozwoliły jednak na określenie typu dziedziczenia ani rodzaju defektu metabolicznego, leżących u podstaw schorzenia. Wiadomo, że ryzyko zachorowania na zaburzenia nastroju, w tym najczęściej na CHAD, u osób spokrewnionych w I stopniu z chorymi, wynosi 15-20 % i jest wielokrotnie wyższe od ryzyka dla populacji ogólnej. Zgodność zachorowania dla bliźniąt monozygotycznych może sięgać 80 %, co świadczy o bardzo dużym udziale czynników genetycznych w patogenezie CHAD. U bliźniąt dwujajowych i rodzeństwa ryzyko zachorowania szacuje się na 20 % (Haug i Ahrens, 2005). Uważa się, że dziedziczenie musi być wielogenowe o niepełnej penetracji, a liczba genów zaangażowanych w patogenezę może sięgać kilkudziesięciu. Ponadto predyspozycja do wystąpienia CHAD prawdopodobnie



jest efektem współdziałania genów między sobą jak również z czynnikami środowiskowymi. Genetyka molekularna objęła swoimi badaniami geny kodujące enzymy syntetyzujące i rozkładające neuroprzekaźniki (serotoninę, noradrenalinę, dopaminę), jak również geny kodujące ich transportery oraz receptory dla tych neuroprzekaźników. Wyniki badań wskazują na wysokie prawdopodobieństwo lokalizacji miejsc genowych odpowiedzialnych za transmisję genetyczną CHAD u części osób z tym schorzeniem m.in. w chromosomach: 18p11, 18q22, 21q21, 4p16, Xq26 (p-krótkie ramię chromosomu, q-długie ramię chromosomu).

Przez lata uważano, że w przebiegu CHAD nie dochodzi do zmian strukturalnych w mózgu. Nowoczesne techniki neuroobrazowania wskazują na obecność zmian strukturalnych i funkcjonalnych w korze przedczołowej, zakręcie obręczy, ciele migdałowatym, hipokampie (Lopez-Larson i wsp., 2002; Lyoo i wsp., 2004, 2006). Niektóre badania wskazują na to, że zmiany neuroanatomiczne w ośrodkowym układzie nerwowym nasilają się wraz z trwaniem choroby i częstością jej epizodów (Lyoo i wsp., 2006; Strakowski i wsp., 2002).

Hipotezy neurochemiczne, zwłaszcza monoaminergiczne koncepcje zaburzeń neuroprzekaźnictwa, postulowały w depresji niedobór noradrenaliny (hipoteza katecholaminowa) lub serotoniny (hipoteza serotoninowa) lub wzmożenie przekaźnictwa cholinergicznego. Początkowo hipotezy monoaminergiczne były traktowane jako konkurencyjne, z czasem próbowano pogodzić je, co zaowocowało hipotezą „zmienionego balansu”, według której w mózgu zachodzi wiele różnych interakcji między neuroprzekaźnikami oraz występuje zmienna wrażliwość receptorów. Ostatnie lata świadczą o rosnącym zainteresowaniu neuroprzekaźnikami II rzędu uczestniczącymi w transdukcji sygnałów w neuronie, takich jak białko G, cykliczny AMP (adenozynomonofosforan), cykliczny GMP (guanozynomonofosforan), CREB (cAMP-response element binding protein).

W przebiegu CHAD często stwierdza się występowanie zaburzeń hormonalnych osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, czyli tzw. osi stresowej, zwłaszcza w okresie depresji (Goodwin i Sachs, 2006). Zmiany te na ogół nie wiążą się z objawami klinicznymi określonych schorzeń endokrynologicznych. Najczęstszym zaburzeniem jest hiperkortyzolemia i zmieniony rytm sekrecji kortyzolu. U 50 % chorych z depresją występuje brak hamowania sekrecji kortyzolu przez deksametazon (tzw. test hamowania deksametazonem). Przewlekła stymulacja nadnerczy może stanowić istotny czynnik patogenetyczny zarówno depresji jak i manii. Steroidy nadnerczowe, ACTH, CRH,

oddziaływają na metabolizm neuroprzekaźników (np. kortyzol zmniejsza dostępność tryptofanu niezbędnego do syntezy serotoniny) lub bezpośrednio na neuroprzekaźnictwo. Przewlekła ekspozycja na kortykoidy może prowadzić do uszkodzenia funkcji neuronów i zmian strukturalnych w korze mózgowej, zwłaszcza w hipokampie.

CHAD jest schorzeniem o dużej nawrotowości. Niekiedy ma ono przebieg naprzemienny, bez okresów remisji (*rapid cycling*). Próbą wyjaśnienia tego zjawiska jest koncepcja *kindlingu*, według której w układzie limbicznym (ciała migdałowe) obecne są ogniska rozniecania. Kolejne nawroty, działające jak bodźce podprogowe, zwiększają pobudliwość neuronów w tych ogniskach, które z czasem poprzez mechanizm uwrażliwienia i warunkowania uzyskują autonomię. Pierwszy epizod CHAD jest na ogół poprzedzony jakimś stresującym wydarzeniem życiowym, czynniki spustowe dla kolejnych epizodów mają coraz mniejsze natężenie, aż wreszcie z czasem trwania choroby kolejne epizody pojawiają się samoistnie, bez występowania czynników stresowych.

W etiopatogenezie CHAD należy też uwzględnić rolę czynników egzogennych, w tym schorzeń somatycznych, leków. Czynnikiem tym jest przypisywany współdziałanie w ujawnieniu się bądź to pierwszego w życiu epizodu choroby bądź nawrotów, stąd określa się je mianem czynników wyzwalających. Mechanizmy uczestniczące w tych sytuacjach są mało poznane. Wiadomo np., że niektóre zaburzenia hormonalne i leki wywierają pośredni lub bezpośredni wpływ na metabolizm i dystrybucję neuroprzekaźników. Same schorzenia somatyczne (np. choroby układowe, infekcje wirusowe, guzy mózgu) i substancje chemiczne (steroidy nadnerczowe, leki hipotensyjne, leki o działaniu dopaminergicznym) mogą być odrębną przyczyną zaburzeń nastroju zarówno pod postacią epizodów depresyjnych jak i maniakałnych.

Pisząc o etiopatogenezie CHAD nie można pominąć wpływu czynników psychologicznych i społecznych na wystąpienie epizodów choroby, zwłaszcza wydarzeń życiowych o charakterze strat (np. utrata bliskiej osoby, utrata zdrowia, bezpieczeństwa materialnego) lub sytuacji pociągających za sobą obciążenia emocjonalne wynikające z konieczności adaptacji do nowych warunków (np. w związku ze zmianą miejsca zamieszkania czy z awansem na bardziej odpowiedzialne stanowisko). Zaburzenia nastroju można też interpretować w kontekście poznawczej teorii Becka, w myśl której depresyjne zaburzenia nastroju są wtórne do zaburzeń myślenia, aczkolwiek w momencie pojawienia się depresji jako objawu zachodzi indukcja obu zjawisk prowadząca do wystąpienia pełnoobjawowego epizodu depresji.

Jeszcze inna koncepcja wywodzi się z teorii uczenia się, a jej autorem jest Seligman (1974).

Jego zdaniem osoby ze stanami depresyjnymi cechuje bezradność w wyborze najwłaściwszej odpowiedzi i niezdolność do unikania sytuacji, które pociągają za sobą karę. Negatywne doświadczenia powodują u tych osób przekonanie, że kara i nagroda są niezależne od dokonywanych przez nie wyborów, czyli osoby te są niezdolne do uczenia się następstw swoich i innych zachowań. Stąd koncepcja ta nosi nazwę wyuczonej bezradności. Z innych koncepcji należy wymienić teorię behawioralną Lewinsohna, teorię adaptacyjną Libermana i Raskina oraz teorię interpersonalną (Pużyński, 2002).

Próba integracji procesów leżących u podstaw CHAD jest podejście holistyczne traktujące OUN, układ hormonalny i immunologiczny jako zintegrowany system. W mechanizmach regulacyjnych funkcje układu immunologicznego szczególne znaczenie mają cytokiny, substancje regulujące aktywność makrofagów, granulocytów, limfocytów i innych komórek immunokompetentnych podczas procesów zapalnych, immunologicznych czy naprawy tkanek.

Do cytokin zaliczamy m.in. interleukiny, czynniki martwicy guzów (TNF), interferony (IFN), czynniki pobudzające tworzenie makrofagów (M-CSF), granulocytów (G-CSF). Jedne z nich stymulują, inne działają supresyjnie na układ immunologiczny. Większość cytokin powstaje na obwodzie, ale niektóre są obecne w OUN i mogą wpływać na neuroprzebieżność. W sytuacjach stresu mamy do czynienia ze wzmożonym uwalnianiem niektórych cytokin. Szersze omówienie zależności między nimi znajduje się w rozdziale 2.4.

### **1.3. Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej ze szczególnym uwzględnieniem roli litu**

Dwubiegunowy charakter choroby afektywnej dwubiegunowej implikuje konieczność stosowania w jej leczeniu środków, które działają terapeutycznie na oba bieguny psychopatologiczne. Leki te noszą nazwę leków normotymicznych. Idealny lek normotymiczny powinien działać leczniczo i profilaktycznie w obu biegunach choroby, tzn. zarówno w depresji jak i manii, ponadto nie może on sprzyjać wystąpieniu żadnego epizodu tego schorzenia.

Wyróżniamy leki normotymiczne I generacji, wprowadzone do leczenia w latach 60., 70. i 80. XX wieku, do których zaliczamy lit, pochodne kwasu walproinowego oraz karbamazepinę, a także leki normotymiczne II generacji, które zaczęły pojawiać się od połowy lat 90. XX wieku, a są nimi tzw. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz lek przeciwpadaczkowy lamotrygina (Rybakowski, 2008).

Pierwszym skutecznym środkiem terapeutycznym okazał się jon litu. Już w drugiej połowie XIX wieku duński lekarz Carl Lange (1834-1900) stosował go w leczeniu nawracających zaburzeń nastroju. Jednak dopiero rok 1949 i publikację australijskiego psychiatry Johna Cade'a można uznać za wprowadzenie litu do terapii psychiatrycznej. Kolejnych dowodów potwierdzających skuteczność litu w manii dostarczyły badania duńskiego psychiatry Mogensa Schou z 1954 roku. W 1963 roku brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan opublikował po raz pierwszy pracę na temat skuteczności litu w zapobieganiu nawrotom choroby maniakalno-depresyjnej. W kolejnych latach dowiedziono również, że lit powoduje potencjalizację skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń afektywnych. Udowodniono także działanie przeciwsamobójcze litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Ponadto okazało się, że lit hamuje replikację wirusa opryszczki typu I (HSV-1). Nadal trwają badania nad neuroprotektynnym działaniem litu, bowiem w badaniach eksperymentalnych wykazano, że lit działa stymulująco na aktywność substancji związanych z procesami neuroplastyczności i apoptozy, takich jak np. czynnik neurotropowy pochodzenia mózgowego (BDNF). W badaniach neuroobrazowych mózgu stwierdza się zwiększenie objętości istoty szarej wielu struktur mózgowych u pacjentów leczonych litem (Moore i wsp., 2000). Wśród osób z CHAD leczonych litem można wyróżnić grupę pacjentów, u których

stosowanie litu w monoterapii zapobiega nawrotom choroby przez cały czas przyjmowania litu. Zostali oni nazwani przez kanadyjskiego psychiatrę Paula Grofa *excellent lithium responders*. Stanowią oni ok. 1/3 wszystkich pacjentów leczonych litem. Uważa się, iż można traktować ich jako specyficzną podgrupę kliniczną (endofenotyp) choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dotychczasowe badania wskazują na leżące u podstaw normotymicznego działania litu następujące mechanizmy: wpływ litu na transport jonów przez błony komórkowe (tzw. przeciwtransport lit-sód), działanie pobudzające na przekaźnictwo serotoninericzne i hamujące na czynność układów dopaminergicznych, modyfikacja sygnałów wewnątrzkomórkowych poprzez hamowanie tzw. wtórnych przekaźników- cykazy adenylowej i fosfatydyloinozytolu, regulacja dalszych etapów sygnalizacji wewnątrzkomórkowej przez wpływ na białko G i kinazę białkową C, czy też zwiększenie ekspresji czynników neuroprotekcyjnych np. bcl-2.

Sole litu wpływają na odporność zarówno humoralną jak i komórkową. Lit powoduje wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz wzrost odpowiedzi limfocytów na stymulację miogelem, a także wzrost produkcji immunoglobulin. U pacjentów stosujących lit przez dłuższy okres czasu, co najmniej przez kilkanaście miesięcy, obserwowano wzrost liczby limfocytów T4 i B oraz komórek NK. Są też dane wskazujące na to, że lit może osłabiać nasilenie odpowiedzi ostrej fazy, zmniejszać sekrecję interleukiny 6 jak również regulować aktywność osi podwzgórze- przysadka-nadnercza poprzez zmniejszanie wydzielania kortyzolu (Rybakowski, 2008).

Podsumowując – neuroimmunomodulacyjne działanie litu może wyrażać się przez regulację układu cytokin (np. hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych, a pobudzanie cytokin o działaniu przeciwzapalnym), zmniejszenie nasilenia reakcji ostrej fazy oraz przez regulację czynności osi podwzgórze- przysadka-nadnercza.

Dwa pozostałe leki normotymiczne pierwszej generacji, czyli walproinian i karbamazepina, wywierają raczej wpływ pobudzający na syntezę cytokin prozapalnych. Istnieją dowody na przeciwwirusowe działanie walproinianów stosowanych jako środek pomocniczy w leczeniu infekcji HIV.

Zarówno lit jak i walproinian wykazują również działanie neuroprotekcyjne na komórki OUN w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że powodują one wzrost stężenia proteiny bcl-2 zapobiegającej apoptozie komórek (Chen i wsp., 1999; Manij i wsp., 2000). Ponadto lit chroni komórki przed ekscytotoksycnością, która prowadzi do atrofii hipokampa. Wykazano także, że lit zwiększa objętość istoty szarej mózgu

u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz redukuje, podobnie jak walproinian, stres oksydacyjny (Ng i wsp., 2008). Natomiast lit, walproinian i atypowy lek przeciwpsychotyczny – kwetiapina zwiększają stężenie BDNF (Bai i wsp., 2004; Martinowich i wsp., 2007). Można zatem powiedzieć, że działanie leków normotymicznych w CHAD ma charakter wielokierunkowy.

## 1.4. Neuroimmunologia w ujęciu historycznym

Pierwsze wzmianki na temat wpływu psychiki na funkcjonowanie organizmu sięgają Starożytności. Grecki lekarz Galen w II wieku n.e. opisywał częste występowanie raka piersi u kobiet melancholijnych.

Jednak dopiero wiek XIX przyniósł wyraźny postęp w tej dziedzinie. Hofbauer (1846) w swojej pracy „*Infectio psychica*” rozważał możliwość przenoszenia chorób psychicznych drogą infekcji. Podobne hipotezy stawiali m.in. Baillarger (1857) i Walenberg (1889).

Badania nad możliwością leczenia zaburzeń psychicznych poprzez wpływ na układ odpornościowy zostały uhonorowane w 1927 roku Nagrodą Nobla, co więcej po raz pierwszy przyznana w dziedzinie psychiatrii biologicznej. Jej laureatem został austriacki psychiatra, Julius Wagner-Jauregg, za leczenie zaburzeń psychicznych występujących w przebiegu porażenia postępującego poprzez zakażenie malarią (Rybakowski, 2007). W tym czasie zagadnieniami wzajemnych zależności między układem nerwowym a odpornościowym zajmował się również Bogendorfer.

W 1951 roku brytyjski lekarz George Day zaobserwował obniżenie odporności u chorych na gruźlicę, którzy jednocześnie wykazywali zaburzenia nastroju o charakterze depresyjnym. Jednak dopiero w 1964 roku amerykańscy badacze Solomon i Moos po raz pierwszy użyli terminu psychoimmunologia na określenie gałęzi wiedzy zajmującej się powiązaniem między układem nerwowym i odpornościowym w kontekście funkcji psychicznych.

W 1981 roku Robert Ader wprowadził pojęcie psychoneuroimmunologii dla podkreślenia wzajemnych związków między czynnościami psychicznymi, neurobiologią i układem odpornościowym (Ader i wsp., 2001).

## **2. NEUROIMMUNOLOGIA CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ**

### **2.1. Neuroimmunologia depresji**

Dotychczasowe badania neuroimmunologiczne prowadzone w chorobach afektywnych dotyczyły głównie depresji, niezależnie od jej przynależności diagnostycznej do choroby afektywnej.

Tradycyjnie uważa się, że fenomenologia depresji stanowi psychologiczne odzwierciedlenie zjawiska utraty i takie były też początki badań neuroimmunologii depresji. Już w latach 1970-tych Bartrop i wsp. (1977) 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 (Schleifer i wsp., 1983). Wyniki badań przeprowadzonych w latach 1980-tych wskazują na cechy osłabienia aktywności układu odpornościowego, zwłaszcza w zakresie odporności komórkowej, u chorych na depresję. Podobne wyniki, jakie uzyskano u osób poddanych stresowi związanemu z utratą (tj. osłabienie odpowiedzi na mitogen, mniejszą bezwzględną liczbę limfocytów T i B oraz zarówno zmniejszenie liczby jak i osłabienie aktywności komórek NK), otrzymano w badaniach chorych na depresję (Irvin i wsp., 1987).

Badania nad neuroimmunologią depresji były zawsze ściśle związane z badaniami nad zmianami układu odpornościowego uwarunkowanymi sytuacjami stresu. Od lat 1980-tych jako mechanizm patogenetyczny depresji uważa się dysfunkcję osi „stresowej”, czyli osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) i niemożność jej prawidłowej regulacji w następstwie sytuacji stresowych, co pociąga za sobą konsekwencje w zakresie dysfunkcji układu odpornościowego. U chorych na depresję wskazuje się na zaburzenia regulacji czynności układu odpornościowego, tj. na elementy zarówno osłabienia jak i jego patologicznej aktywacji. To ostatnie znajduje potwierdzenie w badaniach nad zmianami w zakresie układu odpornościowego w depresji wykonane w latach 1990-tych. Jednym z przejawów cech patologicznej aktywacji immunologicznej 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-1-antychymotrypsyny (ACT) oraz zmianami struktury tych białek (tzw. mikroheterogennością) charakterystycznymi dla stanów zapalnych. Innym elementem patologicznej aktywacji immunologicznej jest zwiększenie sekrecji niektórych cytokin, głównie tzw. interleukin działających „prozapalnie”, takich jak interleukina-1 (IL-1) i interleukina-6 (IL-6). Zmianom w zakresie układu immunologicznego towarzyszą cechy nadmiernej aktywności osi PPN, takie jak wzmożenie sekrecji kortykoliberyny (CRH) oraz hiperkortyzolemia (Służewska i wsp., 1995 i 1996; Song i Leonard, 2000). W ostatnio przeprowadzonym badaniu wykazano również, że czynniki stresowe działające we wczesnym okresie życia mogą zwiększać predyspozycję do wystąpienia odczynu zapalnego w depresji występującej w wieku dorosłym (Pace i wsp., 2006).

W myśl najnowszej teorii depresji, czynniki stresowe u osób predysponowanych powodują zmniejszenie ekspresji hormonów neurotropowych, atrofię komórek hipokampa (m.in. w następstwie hiperkortyzolemii uwarunkowanej nadczynnością osi PPN) oraz osłabienie neurogenezy (Duman i wsp., 1997). Zaburzenia układu odpornościowego mogą stanowić jeden z istotnych mechanizmów pośredniczących, przy udziale którego, w następstwie wydarzenia stresowego, może dojść do wystąpienia epizodu depresji.

W świetle obecnych danych, istotna rola w patomechanizmie depresji przypada zaburzeniom w zakresie układu cytokin, zwłaszcza tzw. cytokin o działaniu prozapalnym. Na początku lat 90. Smith (Smith, 1991) zaproponował tzw. „makrofagową” hipotezę patogenezy depresji, postulującą istotną rolę nadmiernego wydzielania cytokin przez makrofagi. W kolejnych latach zgromadzono liczne dane wskazujące, że różne cytokiny mogą wywoływać zaburzenia zachowania analogiczne do niektórych objawów depresji. Może to mieć miejsce zarówno w sytuacji podania cytokin zwierzętom doświadczalnym lub ich zastosowania w warunkach klinicznych w celach terapeutycznych. 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) (Dantzer i wsp., 1999).

Istotną rolę w patogenezie stanów depresji przypisuje się IL-1 mającej 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 $\beta$ . Istnieje wzajemna zależność o charakterze sprzężenia zwrotnego ujemnego między produkcją IL-1 $\beta$  a nadczynnością osi PPN, której

dysregulacja może odgrywać rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się klinicznych i biochemicznych objawów depresji (Liciano i Wong, 1999). Il-6 jest jedną z głównych cytokin działających prozapalnie, której wzrost stężenia u chorych na depresję stwierdza się w większości badań (Maes i wsp., 1997). Zjawisku temu zwykle towarzyszy wzrost stężenia białek ostrej fazy. Istnieją nawet propozycje, aby wzrost stężenia IL-6 uznać jako biologiczny marker depresji (Mössner i wsp., 2007).

Depresja stanowi najczęstsze powikłanie psychopatologiczne kuracji interferonem, stosowanej w leczeniu zapalenia wątroby typu C, stwardnienia rozsianego i chorób nowotworowych. Ostatnie badania wskazują, że w mechanizmie depresjogenego działania tej cytokiny istotną rolę odgrywa obniżenie poziomu serotoniny uwarunkowane wpływem na metabolizm tryptofanu (Capuron i wsp., 2003). Na rolę układu serotonergicznego w neuroimmunologii depresji wskazują również wyniki pracy, w której (Tsao i wsp., 2006) badano ekspresję cytokin i transportera serotoniny w leukocytach u chorych na depresję i wykazali wzrost ekspresji IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i 5HTT w porównaniu z osobami zdrowymi. Po kuracji fluoksetyną ekspresja IFN- $\gamma$  i 5HTT uległa zmniejszeniu.

Ostatnie badanie, które wykonali Wójciak i wsp. (2007) wskazuje na istnienie u chorych na depresję cech dysregulacji układu odpornościowego. W okresie epizodu depresji występował wzrost komórek CD16+ oraz stosunku CD4/CD8, natomiast spadek komórek CD3+ i CD8+. W odniesieniu do cytokin stwierdzono wyższe poziomy receptora cytokiny prozapalnej sIL-2R, a niższe cytokiny przeciwzapalnej IL-4.

Ważnym czynnikiem powodującym zaburzenia czynności układu odpornościowego w depresji mogą być zakażenia wirusowe. 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 chorobą jedno- jak i dwubiegunową. W badaniu Służewskiej 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 przeciw HIV, 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 (Służewska i wsp., 1998).

W latach 1980-tych badacze z Uniwersytetu Pennsylvania oraz Wistar Institute w Filadelfii, m.in. wirolog polskiego pochodzenia Hilary Koprowski, wysunęli hipotezę o możliwej roli patogenetycznej wirusa Borna w chorobach afektywnych na podstawie

stwierdzenia znacznie większego odsetka pacjentów z tymi zaburzeniami, u których występowały przeciwciała anti-BDV, w porównaniu z osobami kontrolnymi (Amsterdam i wsp., 1985). W kilku innych badaniach wykazano, że przeciwciała przeciwko temu wirusowi występują częściej u pacjentów z chorobami afektywnymi w porównaniu z osobami zdrowymi (Bode i wsp., 1993; Sauder i wsp., 1994). W połowie lat 1990-tych Bode i wsp. (1996) donieśli o izolacji wirusa z komórek krwi obwodowej chorych na depresję w ostrej fazie choroby. Badacze niemieccy stwierdzili, że u chorych na depresję BDV-seropozytywnych występuje istotnie większa aktywacja osi PPN, niż u chorych na depresję bez przeciwciał anti-BDV (Deuschle i wsp., 2003). Zaproponowali oni hipotezę infekcyjno-immunologiczno-endokrynną depresji, w myśl której u niektórych pacjentów reaktywacja zakażenia BDV w układzie limbicznym prowadzi do aktywacji układu odpornościowego i w rezultacie do nadczynności osi PPN, prowadzącej do depresji (Dietrich i wsp., 1998).

## 2.2. Neuroimmunologia manii

Wyniki badań neurobiologicznych wskazują, że zmiany biochemiczne w manii mogą mieć postać zmian podobnych do depresji, ale również zmian odrębnych, a nawet przeciwstawnych. Dotyczy to prawdopodobnie również zmian w zakresie układu odpornościowego. Już w 1988 roku Kronfol i House wykazali w okresie manii obecność zaburzeń odporności komórkowej, polegających na zmniejszeniu odpowiedzi limfocytów na stymulację mitogenem *in vitro*. Tsai i wsp. (1999) dostarczyli dowodów na istnienie wzmożonej odpowiedzi komórkowej w manii. Wzrost proliferacji limfocytów w odpowiedzi na fitohemaglutyninę (PHA) oraz wzrost stężenia sIL-2R (ale nie sIL-6R) były istotnie większe u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w czasie epizodu manii niż po uzyskaniu przez nich remisji. Obserwowano również dodatnią korelację między stężeniem sIL-2R a nasileniem objawów maniakalnych.

Kim i wsp. (2007) przedstawiają hipotezę, zgodnie z którą wzrost aktywności cytokin prozapalnych oraz zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi mogą odgrywać znaczącą rolę w patogenezie manii, a być może również choroby afektywnej dwubiegunowej. Hipotezę nadaktywności systemu limfocytów Th1 w manii związanych z cytokinami pozapalnymi przedstawili już wcześniej Zhao i wsp. (2005). W patomechanizmie choroby afektywnej dwubiegunowej cytokiny wydają się odgrywać znaczącą rolę na różnych drogach. Uczestniczą bowiem w regulacji układu neuroendokrynologicznego (oś podwzgórze-przysadka-nadnercza), autonomicznego układu nerwowego (adrenalina, noradrenalina) oraz neuroprzekaźników (dopamina, serotonina, glutamina) (Barkhudaryan i Dunn, 1999; Gaillard i wsp., 2000). Mogą też przekraczać barierę krew-mózg zarówno przez miejsca o zwiększonej przepuszczalności jak i na zasadzie aktywnego transportu (Banks i Kastin, 1997; Watkins i wsp., 1995). Zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg umożliwia przedostawanie się cytokin do ośrodkowego układu nerwowego i wyzwalanie różnych zmian psychopatologicznych (Schaefer i wsp., 2002). Stąd wydaje się, że zmiany w zakresie cytokin mogą prowadzić do zachwiania homeostazy organizmu, wyrażającej się zaburzeniami hormonalnymi, immunologicznymi jak i dotyczącymi neurotransmiterów oraz w konsekwencji prowadzić do utraty komórek mózgowych i zmniejszenia neurogenezy (Kim i wsp., 2007).

W licznych badaniach stwierdzono cechy aktywacji układu odpornościowego w okresie epizodu maniakalnego. W stanie manii opisano m.in. podwyższone poziomy

rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) oraz wzmożoną produkcję IFN- $\alpha$  (Schaefer i wsp., 2002; Breunis i wsp., 2003). Zwiększoną aktywność cytokin prozapalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano także w kilku innych badaniach (Maes i wsp., 1995; Rapaport i wsp., 1999; Tsai i wsp., 2001; Kupka i wsp., 2002; O'Brien i wsp., 2006).

W badaniu, które wykonali Maes i wsp. (1995) u pacjentów w okresie manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz u chorych na schizofrenię stwierdzono podwyższone stężenia IL-6, rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (SiL-6R), rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (SiL-2R) i dla receptora dla transferyny (TfR). Su i wsp. (2002) badali stężenia cytokiny prozapalnej – IFN- $\gamma$  (produkowanej przez system limfocytów Th1 i komórki NK) oraz cytokiny przeciwzapalnej – IL-10 (związanej z limfocytami Th2, będącej jednym z najsilniejszych inhibitorów syntezy IFN- $\gamma$ ) w 3 grupach osób. Stężenie IFN- $\gamma$  było istotnie niższe u pacjentów w okresie manii i po uzyskaniu przez nich remisji niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Nie obserwowano różnic w stężeniu IL-10 w żadnej z 3 badanych grup.

W innym badaniu (Kim i wsp., 2004b) oznaczano stężenia w surowicy krwi IFN- $\gamma$  (Th1), IL-4 (Th2) oraz TGF- $\beta$ 1 u pacjentów w ostrej fazie manii i po uzyskaniu przez nich remisji oraz u osób zdrowych. IFN- $\gamma$  i IL-4 były znacząco podwyższone u pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej, po raz kolejny dowodząc istnienia wzmożonej aktywności układu Th1 w chorobie afektywnej dwubiegunowej. TGF- $\beta$ 1 u pacjentów był znacząco obniżony.

Najnowsze badania również wykazują, że stężenia cytokin prozapalnych IL-6 i TNF- $\alpha$  u pacjentów w okresie manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej są istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. W badaniu, które wykonali Kim i wsp. (2007) wykazano również, że stężenie IL-4 (cytokina przeciwzapalna związana z Th2) było istotnie niższe u pacjentów w manii w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto stosunki IL-6/IL-4, TNF- $\alpha$ /IL-4, IL-2/IL-4 i IFN- $\gamma$ /IL-4 były istotnie wyższe u pacjentów w okresie manii niż w grupie kontrolnej. Stężenia IL-2 i IFN- $\gamma$  nie różniły się istotnie w porównaniu do grupy kontrolnej. Również w innym badaniu stężenie IL-2 nie różniło się między pacjentami w manii, a grupą kontrolną: w badaniu tym autorzy nie obserwowali także różnic w stężeniach IL-4 i IL-10 u pacjentów z manią w porównaniu do osób zdrowych, natomiast stężenie IFN- $\gamma$  było znacząco niższe zarówno w manii jak i w remisji w stosunku do grupy kontrolnej (Liu i wsp., 2004). W pracy dotyczącej powikłań po kuracji interferonem Drożdż i wsp. (2008) wykazali, że

kliniczny obraz depresji stanowiącej powikłanie takiej kuracji jest podobny jak w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dickerson i wsp. (2007) badali stężenie białka C-reaktywnego (CRP), tzw. białka ostrej fazy, będącego jednym z markerów procesu zapalnego. Stwierdzili, że u pacjentów z epizodem manii stężenie CRP jest istotnie podwyższone w porównaniu do pacjentów po uzyskaniu przez nich remisji oraz do osób bez zaburzeń psychicznych. Nie stwierdzono różnic w stężeniach CRP między pacjentami w remisji a osobami zdrowymi. Stężenie CRP w manii silnie korelowało z wynikami w skali manii Younga i młodszym wiekiem zachorowania, natomiast nie znaleziono związku między stężeniem CRP, a wynikami w skali depresji Hamiltona.

Wydaje się, że jedynymi jak dotychczas badaniami, którymi objęto pacjentów zarówno z epizodem depresji jak i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, są badania, które wykonali O'Brien i wsp. (2006) oraz Ortiz-Dominguez i wsp. (2007). W pierwszym z tych badań stwierdzono istotnie wyższe stężenia cytokin prozapalnych IL-8 (Th2) i TNF- $\alpha$  (Th1) w obu grupach pacjentów w porównaniu do osób zdrowych z grupy kontrolnej. W manii stwierdzono ponadto wzrost stężenia IL-6. Stężenia cytokiny przeciwzapalnej IL-10 nie różniły się między 3 badanymi grupami. Badanie Ortiz-Dominguez i wsp. (2007) wykazało u pacjentów w okresie manii podwyższone stężenie IL-4 oraz obniżone stężenia IL-1 $\beta$  i IL-6 w porównaniu do pacjentów z depresją. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w stężeniach IL-2 i TNF- $\alpha$  między pacjentami z manią i depresją, ale różnice istniały (podwyższenie stężenia tych cytokin) między pacjentami w obu fazach choroby a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Badacze ci uważają, że istnieje specyficzny dla każdej z obydwu faz choroby afektywnej dwubiegunowej wzór aktywności układu neuroimmunologicznego, zwłaszcza w odniesieniu do stężeń poszczególnych cytokin (phase-specific cytokine pattern).

Autorzy holenderscy wykazali, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje zwiększona częstość specyficznych przeciwciał dotyczących enzymów związanych z określonymi narządami, m.in. tarczycą (Kupka i wsp., 2002b; Padmos i wsp., 2004). Stwierdzono wzrost częstości występowania autoprzeciwciał tarczycowych (anty-TPO) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kontrolną osób bez zaburzeń psychicznych jak i z innymi chorobami psychicznymi; przy czym aktywacja układu autoimmunologicznego tarczycy nie była związana z przyjmowaniem litu (Kupka i wsp., 2002b).

Podobnie jak w depresji, w chorobie afektywnej dwubiegunowej wskazuje się na możliwą rolę infekcji wirusowej, takiej jak zakażenie wirusem opryszczki i wirusem Borna. Zwiększoną częstość przeciwciał przeciw tym wirusom stwierdzono również u osób z chorobą dwubiegunową. Ostatnio Dickerson i wsp. (2004) wykazali, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową infekcja wirusem opryszczki typu 1 wiązała się z gorszymi wynikami w testach badających sprawności poznawcze (głównie pamięć słowną) w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Zależności takiej nie stwierdzono u osób zdrowych.

W roku 1980 badacze z uniwersytetu w Birmingham stwierdzili, że lit hamuje replikację wirusów opryszczki (Skinner i wsp., 1980). Rybakowski i Amsterdam (1991) przeprowadzili retrospektywne badanie porównawcze występowania nawrotów opryszczki u pacjentów z chorobami afektywnymi otrzymującymi długotrwale węglan litu w populacji polskiej i amerykańskiej. W obu populacjach stwierdzili istotną redukcję nawrotów opryszczki w trakcie stosowania litu, natomiast brak takiego efektu przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Istnieje możliwość, że działanie przeciwwirusowe litu może odgrywać rolę w mechanizmie efektu terapeutycznego tego jonu w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Hammond i wsp. (2007) wysunęli hipotezę, że parwowirus B19, powszechny ludzki patogen, dzięki swojej zdolności do przenikania do struktur mózgowych i wywoływania odpowiedzi immunologicznej, może być przyczyną współwystępowania choroby afektywnej dwubiegunowej i chorób autoimmunologicznych tarczycy u kobiet. Przypuszczają oni, że złożone interakcje między czynnikami immunogenetycznymi, autoimmunologicznymi, płcią oraz infekcją parwowirusem B19 mogą prowadzić do wystąpienia niektórych postaci choroby afektywnej dwubiegunowej.

### **2.3. Badania genetyczno-molekularne układu immunologicznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

W ostatnich latach badania udziału czynników neuroimmunologicznych w patogenezie chorób afektywnych zyskały nowe narzędzie, jakim jest możliwość określenia udziału genów związanych z układem odpornościowym. W odróżnieniu od badań immunologicznych, choroba afektywna dwubiegunowa częściej niż depresja okresowa stanowi obiekt badań genetyczno-molekularnych. Szereg badań wskazuje na pewne podobieństwa choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii w zakresie genetyki molekularnej układu immunologicznego. Papiol i wsp. (2004) wykazali asocjację polimorfizmu genów kompleksu interleukiny 1 (IL-1), takich jak IL1- $\beta$  i antagonistę receptora (IL-1Ra) zarówno z predyspozycją do schizofrenii jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. Autorzy koreańscy (Kim i wsp., 2004a) stwierdzili natomiast asocjację między polimorfizmem genu IL1RA ze schizofrenią, ale nie z chorobą afektywną dwubiegunową. Ostatnio Czerski i wsp. (2008) stwierdzili też asocjację allelu -308G polimorfizmu genu TNF- $\alpha$  zarówno ze schizofrenią jak i chorobą afektywną dwubiegunową, co stanowi potwierdzenie wyników prac innych autorów na temat TNF- $\alpha$  (Pae i wsp., 2004). Istnieją również badania (Padmos i wsp., 2008), w których określano ekspresję mRNA genów związanych z procesami zapalnymi. Ekspresja mRNA była istotnie większa zarówno u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową jak i u ich potomstwa, w tym potomstwa zdrowego. Najsilniejsza ekspresja mRNA dotyczyła genu dla IL-6, co może nawiązywać do badań nad stężeniem IL-6 w stanie manii, w tym do badania własnego.

Z badań wykonanych u chorych na depresję należy wymienić badanie genetyczno-molekularne, które przeprowadzili Hong i wsp. (2005), w którym nie stwierdzili asocjacji między predyspozycją do depresji a polimorfizmem genu IL-6. Ostatnio Wong i wsp. (2008) badali związek polimorfizmu genów związanych z układem odpornościowym z predyspozycją do depresji i skutecznością leków przeciwdepresyjnych. Wykazali związek predyspozycji do depresji z polimorfizmem dwóch genów związanych z czynnością pozapalnego układu Th1, a mianowicie PSMB4 (podjednostka proteazomu beta4) oraz TBX21. Stwierdzili również zależność między polimorfizmem kilku genów układu odpornościowego a reakcją na leki przeciwdepresyjne.



## 2.4. Cytokiny

Cytokiny są heterogenną grupą glikozylowanych białek informacyjnych nie będących immunoglobulinami. Są mediatorami reakcji zapalnych i immunologicznych, biorą też udział w regulacji krwiotworzenia. Nazywane są hormonami układu odpornościowego. Działają w sposób antygenowo nieswoisty poprzez właściwe dla nich receptory znajdujące się na powierzchni wrażliwych komórek. Cytokiny mogą działać ogólnoustrojowo, czego przykładem jest endokrynnie działanie takich pirogenów jak IL-1 czy TNF- $\alpha$ . Cytokiny wpływają na swoistą odpowiedź immunologiczną zarówno humoralną jak i komórkową poprzez regulację proliferacji, różnicowania i aktywacji limfocytów B, T, NK, NKT, makrofagów i leukocytów wielojądrowych (Akbar i Cook, 2006).

Większość cytokin produkowana przez limfocyty i inne komórki układu immunologicznego nosi nazwę interleukin. Obecnie znanych jest ich ponad 30. Oddzielną grupę stanowią interferony, a także heterogenna grupa czynników wzrostu martwicy nowotworów.

Cytokiny działają na wrażliwe komórki poprzez swoiste receptory powierzchniowe. Receptory te mogą też występować w formie rozpuszczalnej. Połączenie cytokiny z jej rozpuszczalnym receptorem hamuje jej biologiczną aktywność, uniemożliwiając połączenie z receptorem komórkowym. Wyjątek stanowi tu IL-6, która po połączeniu ze swoim rozpuszczalnym receptorem tworzy tzw. produkt końcowy o wyższej aktywności (Jakóbisiak, 1995).

Do najważniejszych cytokin, które odgrywają rolę w patogenezie zaburzeń nastroju należą tak zwane cytokiny „prozapalne”: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  oraz „przeciwwzapalne”: IL-10, IL-4, IL-1RA.

Cytokiny są dużymi cząsteczkami (17-51KD) i nie mogą ulegać biernej dyfuzji przez barierę krew-mózg. Mogą być one transportowane przez OVLT (organum vasculosum of the laminae terminali). Wiadomo również, że cytokiny są wytwarzane bezpośrednio w mózgu przez limfocyty T, makrofagi, astrocyty, mikroglej oraz endotelium naczyń mózgowych. Liczne dane wskazują na obecność receptorów dla IL-1 $\alpha$  i 1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ , głównie w podwzgórzu i hipokampie.

Pierwsze obserwacje wskazujące na udział cytokin w patogenezie depresji wynikały ze zmian psychicznych u zwierząt laboratoryjnych i u ludzi po podaniu interleukin: IL-1, IL-2, IL-6 lub TNF- $\alpha$  i interferonu. Zmiany te, przypominające depresję, nazwano *sickness behaviour* - „zespół chorobowy”. Polega on na występowaniu takich objawów jak: obniżony

nastrój, zmęczenie, brak łaknienia, problemy z pamięcią jak i koncentracją uwagi. W/w objawy pojawiały się po podaniu IL-2 w ciągu kilku dni, a dla TNF- $\alpha$  po 3-4 tygodniach. Dolegliwości ustępowały po przerwaniu podawania cytokin. Do wzrostu wydzielania cytokin, a tym samym do zmian zachowania o typie depresji, może dochodzić w przebiegu: infekcji (np. grypy, cytomegalowirusa), schorzeń autoimmunologicznych (np. stwardnienie rozsiane, toczeń układowy), stresu, okresu poporodowego, zmian neurodegeneracyjnych, urazów OUN, infekcji OUN.

**Interleukina 1** jest jednym z głównych regulatorów odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Wydzielana jest głównie przez monocyty i makrofagi z różnych tkanek, ponadto keratynocyty, chondrocyty, komórki glejowe, komórki śródbłonka, a w niewielkich ilościach nawet przez limfocyty B i T. Stymuluje ona wiele procesów, m.in.: syntezę IL-2 i receptora dla niej przez limfocyty T, produkcję przeciwciał przez limfocyty B, powstawanie neutrofilów i monocytów, syntezę białek ostrej fazy w wątrobie, produkcję i uwalnianie kortykoliberyny, powoduje wzrost temperatury ciała, senność, jadłowstręt. IL-1 produkowana jest też przez komórki nerwowe i być może spełnia rolę neuromodulatora lub neurotransmitera. Wykazano też jej bezpośrednie i pośrednie działanie przeciwnowotworowe. Jednymi z najsilniej wzmagających jej syntezę substancjami są lipopolisacharydy (endotoksyny), IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , wirusy, bakterie. Wyróżnia się 2 typy IL-1: IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , będące produktami różnych genów. Interleukiny te są homologiczne w 25%. Monocyty stymulowane lipopolisacharydem produkują głównie IL-1 $\beta$ , a np. w keratynocytach dominuje produkcja IL-1 $\alpha$ .

**Interleukina 2**, zwana poprzednio czynnikiem wzrostu limfocytów T, jest uwalniana głównie przez limfocyty pomocnicze Th1, w mniejszym stopniu przez limfocyty T cytotoksyczne. Pobudza ona proliferację i różnicowanie limfocytów T cytotoksycznych, komórek NK, limfocytów T supresorowych i pomocniczych. W pobudzonym limfocycie T ekspresja IL-2 rośnie ponad tysiąckrotnie. IL-2 jest jednym z głównych mediatorów w chorobach autoimmunologicznych. Jej produkcję indukują IL-1, IL-6 oraz swoiste antygeny. Receptory dla IL-2 (IL-2R) występują na większości aktywowanych limfocytów T i B, ale również na pobudzonych monocytach. W osoczu występują w niewielkim stężeniu rozpuszczalne receptory dla IL-2; ich stężenie rośnie m.in. w chorobach autoimmunologicznych, infekcjach, niektórych białaczkach i w trakcie odrzucania przeszczepu allogenicznego. Stężenie IL-2R w surowicy wydaje się korelować z aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów.

**Interleukina 4**, nazywana pierwotnie czynnikiem stymulującym limfocyty B i czynnikiem wzrostu limfocytów B, jest produkowana przez pobudzone antygenem lub mioginem limfocyty Th, głównie Th2, oraz przez komórki tuczne. Aktywuje i pobudza proliferację limfocytów B, wzmacnia na limfocytach B ekspresję cząsteczek MHC klasy I i II. Aktywuje monocyty i makrofagi; wzmacnia ich cytotoksyczność w stosunku do komórek nowotworowych oraz fagocytozę i niszczenie pasożytów. Wszystkie jej oddziaływania są hamowane przez IFN- $\gamma$ . Hamuje produkcję przez monocyty i makrofagi TNF- $\alpha$  i IL-1. Razem z IL-10 hamuje wydzielanie IFN- $\gamma$ . IL-4 wzmacnia ekspresję swojego receptora. Istnieje korelacja między wydzielaniem IL-4 i stężeniem IgE w osoczu, wzmożona ekspresja IL-4 prowadzi do reakcji zapalnych podobnych do odczynów alergicznych.

**Interleukina 6** ze względu na wielokierunkowość oddziaływań uznawana jest za jeden z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne. Jej podstawowa rola to udział w odpowiedzi immunologicznej, w reakcji zapalnej i w krwiotworzeniu. Produkowana jest przede wszystkim przez monocyty i makrofagi oraz fibroblasty, komórki śródbłonna, limfocyty T i B, keratynocyty oraz chondrocyty pod wpływem IL-1, interferonów, TNF, wirusów, LPS. IL-6 hamuje zwrótnie wydzielanie TNF. Stymuluje różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek uwalniających immunoglobuliny różnych klas. Stymuluje wzrost keratynocytów i różnicowanie komórek nerwowych oraz wydzielanie kortykotropiny przez przysadkę. Obok IL-1, TNF- $\alpha$  i interferonów jest jednym z czynników podwyższających temperaturę ciała. Stymuluje produkcję białek ostrej fazy w wątrobie. W stanach zapalnych stężenie IL-6 w surowicy może wzrastać nawet 100-krotnie. IL-6 może być współodpowiedzialna za proliferację mezangium w kłębuszkowym zapaleniu nerek; jej stężenie rośnie w osoczu i płynie maziowym torebek stawowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

**Interleukina 10** produkowana głównie przez pobudzone limfocyty T, zwłaszcza Th2, ale również przez limfocyty B, monocyty, makrofagi i keratynocyty. Spełnia wiele funkcji, które w efekcie hamują odpowiedź immunologiczną typu komórkowego i odpowiedź zapalną. M.in. hamuje produkcję cytokin przez limfocyty Th1, szczególnie IFN- $\gamma$  i IL-2. Hamuje też proliferację limfocytów Th1 pobudzonych przez antygen oraz produkcję cytokin przez monocyty i makrofagi, szczególnie IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . Ponadto hamuje ekspresję cząsteczek MHC klasy II na monocytach zmniejszając zdolność tych komórek do prezentacji antygenów. Stymuluje produkcję antagonisty receptora dla IL-1. Pobudza wzrost i różnicowanie aktywowanych limfocytów B.

**IFN- $\gamma$**  produkowany przez limfocyty T stymulowane antygenami lub miogenami aktywuje w komórkach mechanizmy przeciwwirusowe, nasila cytotoksyczność limfocytów Tc, komórek NK, ponadto wzmacnia fagocytozę, aktywuje makrofagi, wraz z innymi cytokinami bierze udział w różnicowaniu limfocytów B w kierunku komórek uwalniających przeciwciała, indukuje ekspresję innych cytokin, np. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ; wzmacnia ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej zarówno w zakresie cząsteczek MHC klasy I jak i II. Aktywując indoloamino-2,3-deoksygenazę, enzym, który warunkuje rozkład tryptofanu do kwasu chinolinowego, zaburza syntezę serotoniny, do której tryptofan jest niezbędny. W działaniu na układ immunologiczny IFN- $\gamma$  jest znacznie aktywniejszy niż IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$ .

**TNF- $\alpha$** , czynnik martwicy guza, zwany również kachektyną, jest produkowany przez monocyty i makrofagi, ale również przez neutrofile, keratynocyty i komórki tuczne. Wzmacnia proliferację i różnicowanie limfocytów B oraz proliferację limfocytów T. Stymuluje aktywność komórek NK; wzmacnia produkcję IL-1, IL-6, IL-8, leukotrienów, czynnika aktywującego płytki, białek ostrej fazy. Wzmacnia produkcję leptyny regulującej trawienie i metabolizm tłuszczów. Efektem działania jest też gorączka, złe samopoczucie (stymuluje syntezę prostaglandyn w podwzgórzu, pobudza syntezę IL-1). Wykazuje również synergistycznie z IFN- $\gamma$  działanie przeciwnowotworowe. Indukuje ekspresję na komórkach cząsteczek MHC klasy I i razem z IFN- $\gamma$  indukuje cząsteczki MHC klasy II. Odgrywa istotną rolę w odrzucaniu przeszczepów allogenicznych i w reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi. Najsilniejszym induktorem produkcji TNF- $\alpha$  są endotoksyny ze ścian bakteryjnych. Wytwarzanie i uwalnianie TNF- $\alpha$  stymuluje również IFN- $\gamma$ , a także sam TNF- $\alpha$ , autokrynowo.

### 3. Cel i założenia pracy

Celem pracy była ocena aktywności wybranych parametrów układu immunologicznego, takich jak: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z zaostrzeniami pod postacią zarówno epizodów depresji jak i manii oraz w stanie remisji, a także porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi w grupie osób zdrowych i w grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową będących w stanie co najmniej półrocznej remisji i przyjmujących lit.

Postawiono następujące hipotezy badawcze :

1. U pacjentów z CHAD istnieją wykładniki nieprawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego; mają one charakter aktywacji i supresji odpowiedzi immunologicznej.
2. Istnieje korelacja między natężeniem objawów choroby mierzonym skalami klinicznymi a stężeniami poszczególnych cytokin.
3. Istnieją różnice między epizodami depresyjnymi i maniakalnymi pod względem wybranych parametrów układu odpornościowego.
4. Uzyskanie poprawy stanu klinicznego pod wpływem leczenia farmakologicznego w sposób istotny wpływa na parametry układu immunologicznego.

## **4. Materiał i metody**

### **4.1. Osoby badane**

Osoby biorące udział w badaniu pochodzą z populacji polskiej. Wszyscy uczestnicy po poinformowaniu ich o celu i metodyce udzielili pisemnej zgody (76 pacjentów oraz 122 osoby z 2 grup kontrolnych - 78 zdrowych ochotników oraz 45 osób z chorobą afektywną dwubiegunową z co najmniej 6-miesięczną remisją leczonych litem) na udział w niniejszym badaniu (załącznik nr 12.5).

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała nr 528/07).

#### 4.1.1. Pacjenci

Badaniem objęto pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Rozpoznanie postawiono w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV. Warunkiem włączenia pacjentów do badania był brak współistniejących schorzeń o podłożu autoimmunologicznym oraz chorób somatycznych wpływających na aktywność układu immunologicznego, w tym ostrych schorzeń infekcyjnych, alergicznych, wszelkich stanów zapalnych w okresie 4 tygodni przed badaniem. Celem wykluczenia w/w przeprowadzono badanie somatyczne i podstawowe badania laboratoryjne. Dolną granicę wieku ustalono na 18 lat, górna granica wieku nie została zdefiniowana. Grupę badaną dla oznaczenia cytokin stanowiło 76 pacjentów z rozpoznaniem CHAD, w tym 53 kobiety i 23 mężczyzn; 35 osób było hospitalizowanych z powodu epizodu maniakalnego (22 kobiety i 13 mężczyzn), a 41 z powodu epizodu depresji (31 kobiet i 10 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z manią wynosił 38,9 lat, w tym kobiet 41,7 lat, a mężczyzn 34,1 lat. Średni wiek pacjentów z depresją wynosił 44,8 lat, w tym kobiet 43,1 lat, a mężczyzn 50,1 lat. (Tabela 1)

#### 4.1.2. Grupy kontrolne

##### Grupa kontrolna I

Grupę kontrolną I stanowiło 78 osób, 43 kobiety i 35 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 34,9 lat, dla kobiet 35,1 lat, dla mężczyzn 34,8 lat (Tabela 1). Do grupy kontrolnej I zakwalifikowano zdrowych ochotników, u których na podstawie wywiadu i badania stanu psychicznego wykluczono występowanie schorzeń psychiatrycznych aktualnie jak i w przeszłości oraz istnienie schorzeń autoimmunologicznych, a także ostrych i przewlekłych schorzeń somatycznych mogących zaburzać funkcje układu odpornościowego w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania.

Zdrowi ochotnicy zostali zrekrutowani do badania poprzez ogłoszenie zamieszczone w lokalnej prasie (Głos Wielkopolski) oraz na stronie internetowej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu ([www.psychiatria.amp.edu.pl](http://www.psychiatria.amp.edu.pl)) w zakładce „Badania naukowe”.

##### Grupa kontrolna II

Drugą grupę kontrolną (II) stanowili pacjenci z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej leczący się w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, stosujący lit w mono- (10 osób) lub politerapii (16 osób- lit + leki inne niż normotymiczne; 19 osób – lit + różne leki psychotropowe, w tym leki normotymiczne). Było to 45 osób, 30 kobiet i 15 mężczyzn; średnia wieku wynosiła 57,6 lat, dla kobiet 59,3 lat, dla mężczyzn 54,1 lat (Tabela 1). Warunkami włączenia były: ukończony 18 rok życia, wyrównany stan psychiczny (remisja oceniana na podstawie badania stanu psychicznego, w tym na podstawie uzyskanej punktacji w skalach klinicznych) od co najmniej 6 miesięcy, brak ostrych schorzeń somatycznych mogących wpływać na układ immunologiczny minimum w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.

**Tabela 1** Charakterystyka wieku i płci badanych grup

	<b>Płeć</b>	<b>Liczba osób</b>	<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Odchylenie standardowe</b>
<b>Pacjenci z manią</b>	K	22	41,77	40	21	72	14,23
	M	13	34,15	31	19	59	11,93
<b>Pacjenci z depresją</b>	K	31	43,11	47	18	62	12,96
	M	10	50,10	51	41	59	6,66
<b>Grupa kontr. I</b>	K	43	35,11	32	21	63	10,25
	M	35	34,80	32	23	57	8,50
<b>Grupa kontr. II</b>	K	30	59,30	60	33	81	10,77
	M	15	54,13	59	26	78	14,22

K- kobiety, M- mężczyźni



## 4.2. Badania kliniczne

Oceny stanu psychicznego osób badanych we wszystkich 3 grupach (pacjenci i dwie grupy kontrolne) dokonano przy zastosowaniu skal klinicznych: 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona - Hamilton Depression Rating Scale, HDRS (załącznik nr 12.1) oraz 11-punktowej Skali Manii Younga – Young Mania Rating Scale, YMRS (załącznik nr 12.2). Maksymalna ilość punktów, którą można uzyskać w skali depresji Hamiltona to 50, a w skali manii Younga to 60 punktów.

Do badania zostali włączeni pacjenci z maniakalnym lub depresyjnym zaostrzeniem choroby afektywnej dwubiegunowej, którzy uzyskali odpowiednio - w manii minimum 17 punktów, a w depresji co najmniej 15 punktów (epizod depresji umiarkowany/ciężki). Włączone do badania osoby z obu grup kontrolnych nie przekroczyły w skali Younga 8 punktów, a w skali Hamiltona 7 punktów.

Tak samo za kryterium objawowej remisji dla pacjentów uznano 8 punktów dla YMRS oraz 7 punktów dla HDRS. Wtedy to po raz drugi pobierano u pacjentów krew celem oznaczenia stężeń cytokin w surowicy. Średni odstęp czasu między ocenami/pobraniami wynosił dla pacjentów z epizodem manii 51 dni, a dla pacjentów z epizodem depresji 59 dni. Osoby z grup kontrolnych poddane były badaniom, w tym pobraniu krwi – jednokrotnie.

Skonstruowano własny Kwestionariusz osobowy złożony z 16 pytań dla pacjentów i 15 pytań dla osób z grupy kontrolnej i pacjentów w remisji leczonych litem, umożliwiający zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego danych demograficznych oraz dotychczasowego przebiegu choroby i leczenia (załączniki nr 12.3 i 12.4).

**Tabela 2** Punktacja w skalach klinicznych uzyskana przez pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z epizodem manii (skala manii Younga, YMRS) i z epizodem depresji (skala depresji Hamiltona, HDRS) oraz przez osoby z grup kontrolnych

	YMRS		HDRS		Grupa kontr. I	Grupa kontr. II
	zaostrzenie	remisja	zaostrzenie	remisja		
<b>Średnia</b>	26,09	2,58	23,10	4,21	0,00	0,95
<b>Mediana</b>	25,00	2,0	24,00	4,00	0,00	0,00
<b>Minimum</b>	17,00	0,00	15,00	0,00	0,00	0,00
<b>Maksimum</b>	44,00	8,00	31,00	7,00	0,00	5,00
<b>Odchylenie standardowe</b>	6,18	1,86	4,26	1,58	0,00	1,57

### 4.3. Badania eksperymentalne

Celem oznaczenia stężeń poszczególnych cytokin w surowicy każdy pacjent miał 2-krotnie pobieraną krew – w zaostrzeniu ( epizod depresji lub manii) oraz po uzyskaniu remisji objawów. W obydwu grupach kontrolnych osoby miały krew pobieraną 1-krotnie. Krew pobierano rano (godz. 7.00), na czczo, z żyły odłokciowej, w ilości 12 ml do probówki „na skrzep”. Uzyskaną po odwirowaniu surowicę przechowywano w odpowiednich probówkach (Nunc Cryotube 1,8 ml, Nalge Nunc International-Denmark) w zamrażarce w temperaturze minus 70°C.

Pomiaru stężeń cytokin w surowicy krwi dokonano w Zakładzie Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanym przez prof. dr. hab. Krzysztofa Wiktorowicza.

Oznaczono stężenia następujących cytokin- Th1: IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Th2: IL-4, IL-6, IL-10 oraz interleukiny IL-1 $\beta$ . Do oceny stężeń cytokin Th1/Th2 w surowicy krwi wykorzystano metodę cytometrii przepływowej Cytometric Bead Array (CBA) z zastosowaniem zestawu Human Th1/Th2 CBA kit oraz IL-1 beta Flex Set (Biosciences Pharmingen, USA; dystrybutor Immunogen, Becton Dickinson Company).

Cytometria przepływowa jest techniką opartą na pomiarze zmian natężenia światła rozpraszanego i emitowanego przez komórki/cząsteczki przepływające przez układ pomiarowy. Pomiar światła rozpraszanego umożliwia ocenę wielkości badanych komórek/cząsteczek oraz ziarnistości w przypadku komórek. Jeżeli komórki/cząsteczki były uprzednio wyznakowane barwnikami fluorescencyjnymi, zmierzona zostaje również intensywność fluorescencji wzbudzonej światłem lasera. Zastosowanie odpowiednich filtrów pozwala na pomiar światła o określonej długości fali (barwie). W większości używanych w diagnostyce cytometrów przepływowych źródłem światła jest laser argonowy, emitujący falę o długości 488 nm, co ogranicza liczbę fluorochromów do związków posiadających maksima absorpcji w tym zakresie fali. Natężenie sygnałów fotoelektrycznych pochodzących z odpowiednich detektorów światła zostaje skonwertowane na wartości numeryczne (tzw. kanały), których liczba określa rozdzielczość cytometru. W taki sposób wszystkie zmierzone parametry komórki/cząsteczki zostają zarejestrowane w pamięci komputera. Umożliwia to uzyskanie dokładnych danych liczbowych o każdej mierzonej populacji komórek/cząsteczek. W metodzie *Cytometric bead array* (CBA) używa się cząsteczek o określonej średnicy,

zdolnych do rozpraszania światła lasera w ściśle określony sposób. Cząstki te są wykorzystywane do wiązania i analizy ilościowej różnorodnych substancji rozpuszczalnych. Pomiar stężenia badanych substancji odbywa się na bazie detekcji emisji fluorescencji i analizy cytometrycznej. Każda cząsteczka (*capture bead*) pokryta jest specyficznymi dla badanego białka przeciwciałami. Mieszanina takich cząsteczek (*capture bead mixture*) umożliwia równoczesne wykrywanie 6 różnych rodzajów substancji w pojedynczej próbce płynnej. Dodanie do mieszaniny przeciwciał detektorowych sprzężonych z fikoerytryną (PE) prowadzi do utworzenia analogicznych do ELISA kompleksów kanapkowych. Pomiar i analizę stężenia poszczególnych substratów w próbce przeprowadza się z wykorzystaniem cytometrii przepływowej oraz specjalistycznego oprogramowania do analizy CBA. Wszystkie próbki były przechowywane w tych samych warunkach w temperaturze -70°C. Przygotowanie mieszaniny *capture beads* oraz standardów do pomiaru cytometrycznego przeprowadzono ściśle według zaleceń producenta (*BD Biosciences*). Do dziesięciu próbek kontrolnych dodano po 50 µL przygotowanych wcześniej standardów w stężeniach rosnących 0 pg/mL, 20 pg/mL, 40 pg/mL, 80pg/mL, 156 pg/mL, 312 pg/mL, 625 pg/mL, 1250 pg/mL, 2500 pg/mL i 5000 pg/mL (*Th1/Th2 Cytokine Standard dilutions*). W pozostałych próbkach umieszczono po 50 µL surowicy pacjentów. Następnie do wszystkich próbek dodano po 50 µL mieszaniny *capture beads* oraz 50 µL zawiesiny przeciwciała detekcyjnego sprzężonego z fikoerytryną (*Th1/Th2 PE Detection Reagent*). Tak przygotowane próbki inkubowano przez 3 godz. w temperaturze pokojowej w ciemności. Po okresie inkubacji do wszystkich próbek dodano po 1 mL buforu (*Wash Buffer*) i odwirowano je przez 5 minut przy prędkości obrotowej 1500 rpm. Po odwirowaniu próbek oddzielono supernatant, a pelet zawieszono w 300 µL buforu (*Wash Buffer*). Tak przygotowane próbki poddano analizie cytometrycznej z wykorzystaniem cytometru FACScan (*BD Biosciences*) oraz specjalistycznego oprogramowania FCAP Array Software (*Soft Flow Hungary Ltd. for BD Biosciences*). Stężenia poszczególnych cytokin były automatycznie przeliczane względem krzywych standardowych.

#### **4.4. Analiza statystyczna**

Dane do analizy statystycznej pochodziły ze skali interwałowej, nie mniej jednak test Shapiro-Wilka wykazał brak zgodności danych z rozkładem normalnym. Dlatego obliczenia wykonano przy pomocy testów nieparametrycznych. Do porównania dwóch grup niepowiązanych stosowano test Manna-Whitney'a. Porównując więcej niż dwie grupy jednocześnie zastosowano test Kruskala-Wallis'a. Gdy test Kruskala-Wallis'a wskazywał na występowanie istotnych różnic między badanymi grupami zastosowano test post-hoc Dunn'a w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Do porównania dwóch grup powiązanych zastosowano test Wilcoxon.

W celu badania zależności pomiędzy zmiennymi stosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Istotność współczynników badano testem t-studenta.

Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ .

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 8.0 firmy StatSoft.

## 5. WYNIKI

### 5.1. Statystyki opisowe stężeń cytokin i punktacji skal klinicznych

( YMRS- skala manii Younga, HDRS – skala depresji Hamiltona )

w analizowanych grupach

#### 5.1.1. Mania

##### 5.1.1.1. Zaostrzenie

**Tabela 5.1.1.1.** Statystyki opisowe analizowanych cytokin dla manii (zaostrzenie)

	Liczebność	Średnia	Mediana	Min	Max	Odch. std.
<b>IL-6</b>	34	1,61	0,00	0,00	24,21	4,16
<b>IL-10</b>	34	1,40	1,44	0,00	6,71	1,49
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	34	0,57	0,00	0,00	5,04	1,25
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	34	0,86	0,00	0,00	8,17	1,89
<b>YMRS</b>	35	26,10	25	17	44	6,18
<b>IL-2</b>	27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-4</b>	27	0,11	0,00	0,00	2,93	0,56
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	34	1,78	1,43	1,11	4,20	0,78

##### 5.1.1.2. Remisja

**Tabela 5.1.1.2.** Statystyki opisowe analizowanych cytokin dla remisji manii

	Liczebność	Średnia	Mediana	Min	Max	Odch. std.
<b>IL-6</b>	34	0,62	0,00	0,00	3,81	1,17
<b>IL-10</b>	34	1,94	1,87	0,00	6,30	1,95
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	34	0,38	0,00	0,00	4,63	0,96
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	34	1,36	0,00	0,00	6,70	2,11
<b>YMRS</b>	35	2,58	2	0	8	1,86
<b>IL-2</b>	27	0,07	0,00	0,00	1,86	0,36
<b>IL-4</b>	27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	34	1,62	1,57	1,11	2,44	0,37

## 5.1.2. Depresja

### 5.1.2.1. Zaostrzenie

**Tabela 5.1.2.1.** Statystyki opisowe analizowanych cytokin dla depresji (zaostrzenie)

	<b>Liczebność</b>	<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Odch. std.</b>
<b>IL-6</b>	37	0,58	0,00	0,00	3,29	1,03
<b>IL-10</b>	37	1,98	1,27	0,00	8,32	2,29
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	37	0,59	0,00	0,00	3,67	1,01
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	37	3,06	2,66	0,00	9,14	2,66
<b>HDRS</b>	41	23,10	24	15	31	4,26
<b>IL-2</b>	37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-4</b>	37	0,13	0,00	0,00	2,85	0,56
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	34	1,90	1,87	1,01	2,90	0,52

### 5.1.2.2. Remisja

**Tabela 5.1.2.2.** Statystyki opisowe analizowanych cytokin dla remisji depresji

	<b>Liczebność</b>	<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Odch. std.</b>
<b>IL-6</b>	37	0,54	0,00	0,00	6,73	1,46
<b>IL-10</b>	37	1,46	0,00	0,00	9,14	2,06
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	37	0,64	0,00	0,00	4,55	1,13
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	37	1,60	0,72	0,00	5,92	1,83
<b>HDRS</b>	41	4,20	4	0	7	1,58
<b>IL-2</b>	37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-4</b>	37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	34	1,71	1,56	1,08	3,09	0,50

### 5.1.3. Grupa kontrolna I (zdrowi ochotnicy)

Tabela 5.1.3. Statystyki opisowe analizowanych cytokin dla grupy kontrolnej I

	Liczebność	Średnia	Mediana	Min	Max	Odch. std.
<b>IL-6</b>	78	1,09	0,00	0,00	46,50	5,38
<b>IL-10</b>	78	1,13	0,00	0,00	8,18	1,66
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	78	0,49	0,00	0,00	13,74	1,74
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	78	1,20	0,00	0,00	27,22	3,65
<b>HDRS/ YMRS</b>	78	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>IL-2</b>	78	0,08	0,00	0,00	3,71	0,49
<b>IL-4</b>	78	0,05	0,00	0,00	3,69	0,42
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	78	1,49	1,47	1,01	2,42	0,35

### 5.1.4. Grupa kontrolna II (pacjenci w półrocznej remisji przyjmujący lit)

Tabela 5.1.4. Statystyki opisowe analizowanych cytokin dla grupy kontrolnej II

	Liczebność	Średnia	Mediana	Min	Max	Odch. std.
<b>IL-6</b>	44	0,30	0,00	0,00	6,54	1,12
<b>IL-10</b>	44	0,93	0,00	0,00	5,74	1,41
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	44	0,10	0,00	0,00	2,09	0,40
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	44	0,73	0,00	0,00	6,11	1,66
<b>HDRS/ YMRS</b>	44	0,95/0	0/0	0/0	5/0	1,57/0
<b>IL-2</b>	44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-4</b>	44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	44	1,61	1,59	1,17	2,65	0,40



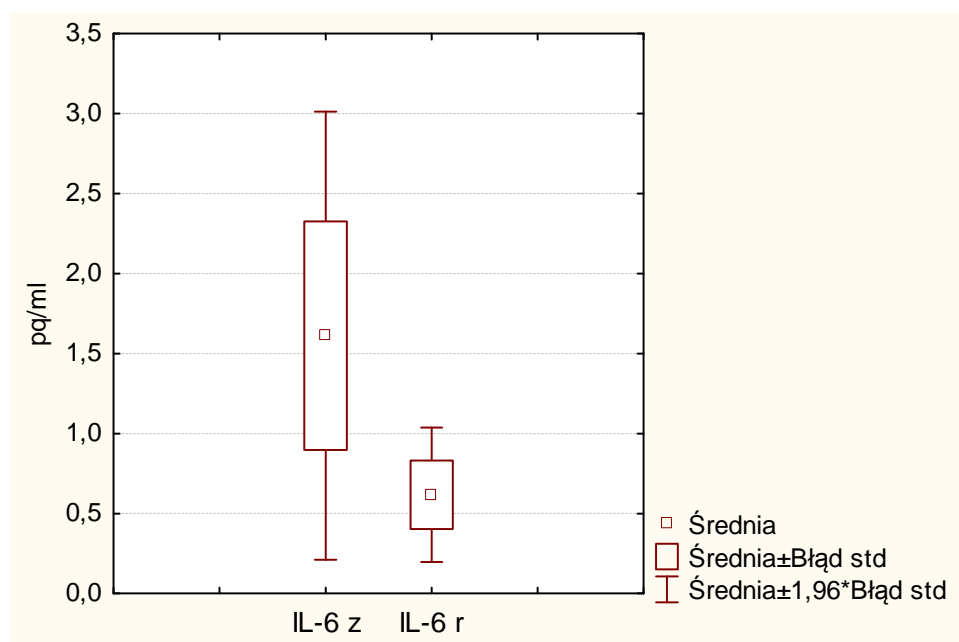
## 5.2. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w zaostrzeniu i w remisji, osobno dla pacjentów z epizodem manii i z epizodem depresji.

( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

### 5.2.1.

Stężenie **IL-6** w manii było istotnie statystycznie wyższe w zaostrzeniu niż w remisji i wynosiło odpowiednio 1,61 pq/ml i 0,62 pq/ml (  $p=0,03$  ).

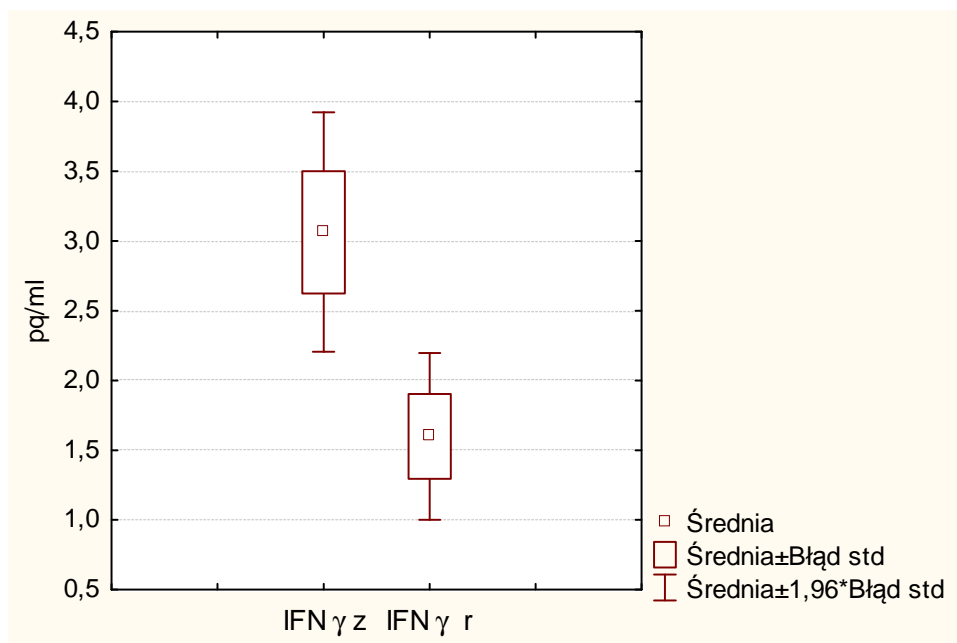
Wykres 5.2.1. Stężenia IL-6 w zaostrzeniu i w remisji manii



### 5.2.2.

Stężenie **IFN- $\gamma$**  w zaostrzeniu depresji było istotnie statystycznie wyższe niż w remisji i wynosiło odpowiednio 3,06 pq/ml i 1,60 pq/ml ( **p= 0,01** ).

**Wykres 5.2.2.** Stężenia IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu i w remisji depresji



### 5.2.3.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stężeniami pozostałych cytokin w surowicy krwi żyłnej mierzonymi w zaostrzeniu i w remisji, oddzielnie dla epizodów depresyjnych i maniakalnych.

**Tabela 5.2.3.** P-wartości testu Wilcozona dla porównania stężeń cytokin między zaostrzeniem a remisją, w depresji i manii

	<b>Depresja</b>	<b>Mania</b>
	<b>p</b>	<b>p</b>
<b>IL-6z/IL-6r</b>	0,9291	<b>0,0258</b>
IL-10z/IL-10r	0,5840	0,1491
TNF- $\alpha$ z/TNF- $\alpha$ r	0,8361	0,3268
<b>IFN-<math>\gamma</math>z/IFN-<math>\gamma</math>r</b>	<b>0,0091</b>	0,6378
IL-2z/IL-2r	*	*
IL-4z/IL-4r	*	*
IL-1 $\beta$ z/IL-1 $\beta$ r	0,1569	0,6566

z- zaostrzenie, r- remisja, \*- brak danych

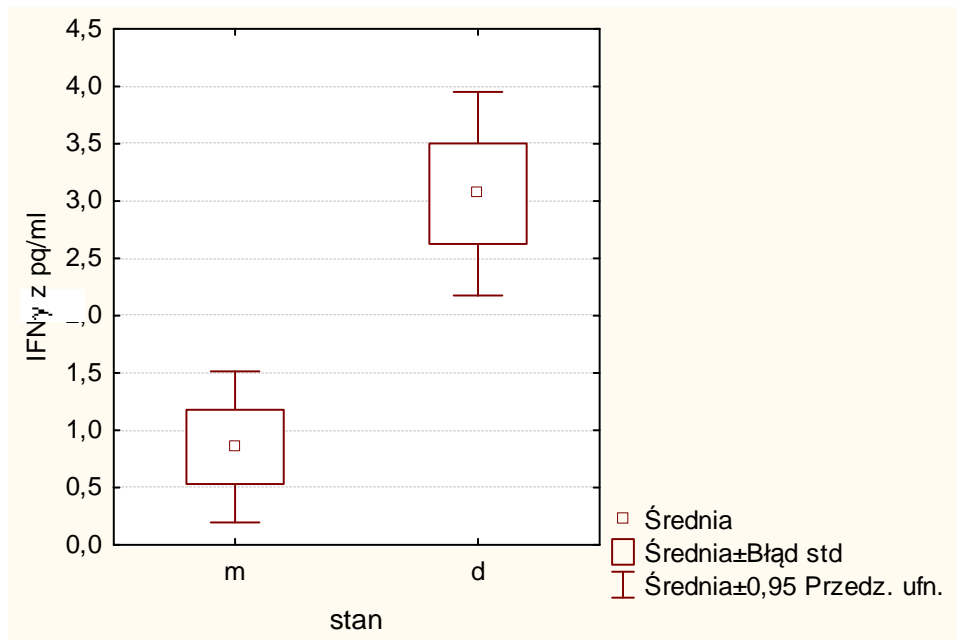
### 5.3 Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w manii i w depresji, oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji epizodów CHAD.

( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

#### 5.3.1.

Wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie stężeń **IFN- $\gamma$**  między manią a depresją. Stężenie IFN- $\gamma$  było wyższe w depresji w porównaniu z manią i wynosiło odpowiednio 3,06 pq/ml i 0,85 pq/ml (  $p < 0,01$  ).

Wykres 5.3.1. Stężenia IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu manii (m) i depresji (d)



### 5.3.2.

Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie stężeń pozostałych cytokin między manią a depresją, zarówno w zaostrzeniu jak i w remisji.

**Tabela 5.3.2.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin między manią a depresją, osobno dla zaostrzenia i dla remisji

	<b>p</b>	<b>mania śr.±odch. std</b>	<b>depresja śr.±odch. std</b>
IL-6z	0,1208	1,61±4,16	0,58±1,03
IL-6r	0,5162	0,62±1,17	0,54±1,46
IL-10z	0,4780	1,40±1,49	1,98±2,29
IL-10r	0,2083	1,94±1,95	1,46±2,06
TNF-αz	0,6051	0,57±1,25	0,59±1,01
TNF-αr	0,2761	0,38±0,96	0,64±1,13
<b>IFN-γz</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,86±1,89</b>	<b>3,06±2,66</b>
IFN- γr	0,4104	1,36±2,11	1,6±1,83
IL-2z	*	*	*
IL-2r	0,2528	0,07±0,36	*
IL-4z	0,7633	0,11±0,56	0,13±0,56
IL-4r	*	*	*
IL-1βz	0,2126	1,78±0,78	1,90±0,52
IL-1βr	0,6892	1,62±0,37	1,71±0,50

z- zaostrzenie, r- remisja, \*- brak danych

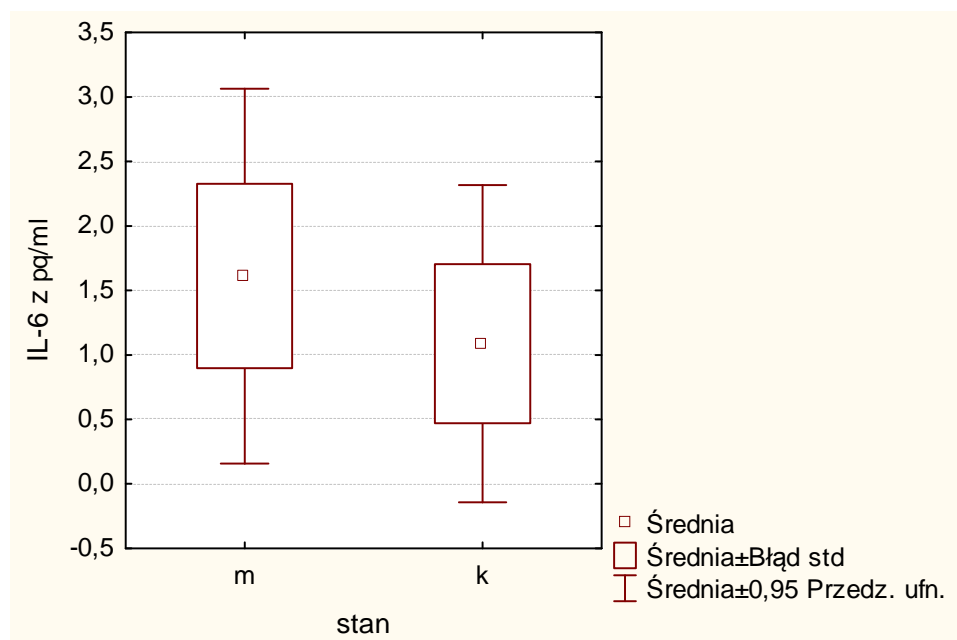
## 5.4. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żylniej w manii i w grupie kontrolnej I (zdrowi ochotnicy) oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji.

( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

### 5.4.1.

Stężenie **IL-6** w manii (zaostrzenie) było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników. Wynosiło odpowiednio 1,61 pq/ml i 1,09 pq/ml (  $p=0,03$  ).

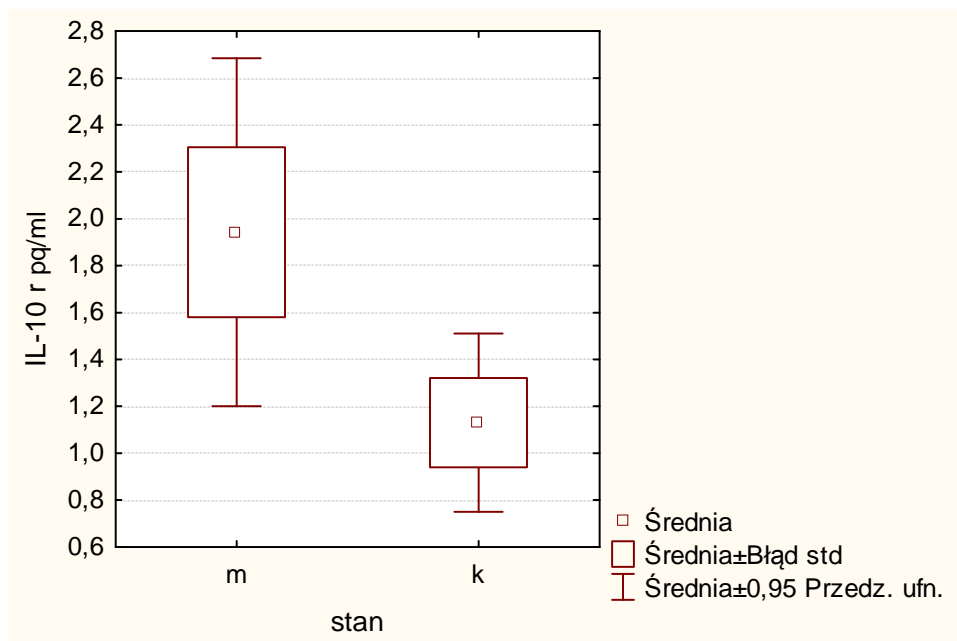
Wykres 5.4.1. Stężenia IL-6 w manii (m) i w grupie kontrolnej I (k)



### 5.4.2.

Stężenie **IL-10** w remisji po epizodzie manii było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników. Dla manii wynosiło 1,94 pq/ml a dla grupy kontrolnej 1,13 pq/ml (  $p= 0,02$  ).

**Wykres 5.4.2.** Stężenia IL-10 w remisji manii (m) i w grupie kontrolnej I (k)



### 5.4.3.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stężeniami pozostałych cytokin w manii i w grupie kontrolnej zdrowych ochotników, zarówno dla zaostrzenia jak i remisji maniakalnej.

**Tabela 5.4.3.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin w manii i w grupie kontrolnej I, oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji manii

	<b>p</b>	<b>mania śr.±odch. std</b>	<b>gr. kontr. I śr.±odch.std.</b>
<b>IL-6z</b>	<b>0,0216</b>	<b>1,61±4,16</b>	<b>1,09±5,38</b>
IL-6r	0,7448	0,62±1,17	j.w.
IL-10z	0,1404	1,40±1,49	1,13±1,66
<b>IL-10r</b>	<b>0,0182</b>	<b>1,94±1,95</b>	<b>j.w.</b>
TNF-αz	0,3208	0,57±1,25	0,49±1,74
TNF-αr	0,7315	0,38±0,96	j.w.
IFN-γz	0,9787	0,86±1,89	1,20±3,65
IFN- γr	0,2194	1,36±2,11	j.w.
IL-2z	0,3969	*	0,08±0,49
IL-2r	0,7729	0,07±0,36	j.w.
IL-4z	0,4514	0,11±0,56	0,05±0,45
IL-4r	0,5586	*	j.w.
IL-1βz	0,4737	1,78±0,78	1,49±0,35
IL-1βr	0,2789	1,62±0,37	j.w.

z – zaostrzenie, r – remisja, j.w. – jak wyżej



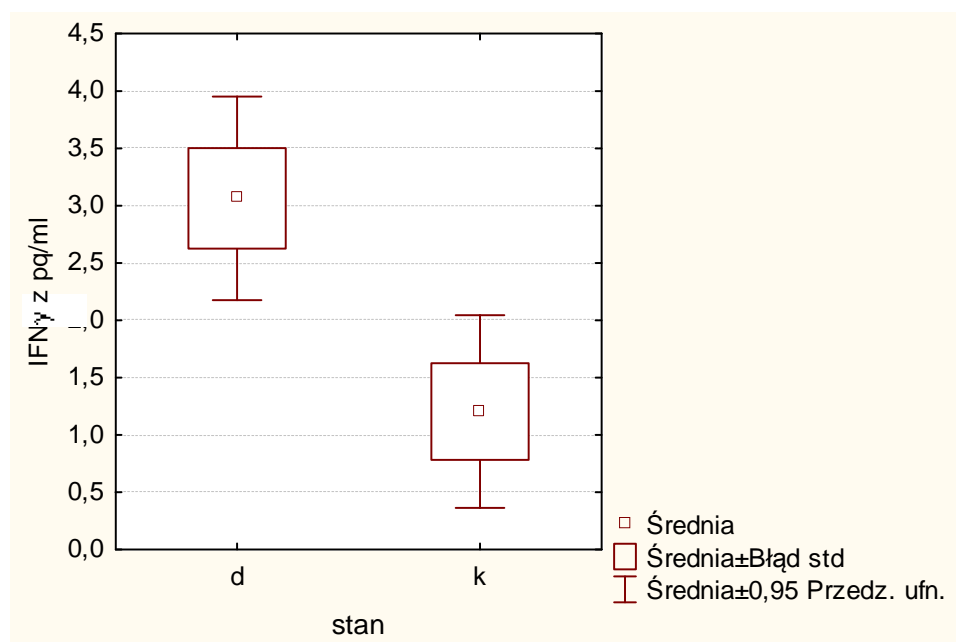
## 5.5. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w depresji i w grupie kontrolnej I (zdrowi ochotnicy) oddzielnie dla zaostrzenia i dla remisji.

( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

### 5.5.1.

Stężenie IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu depresji było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej I. Dla depresji wynosiło 3,06 pq/ml, a dla grupy kontrolnej I wynosiło 1,20 pq/ml (  $p < 0,01$  ).

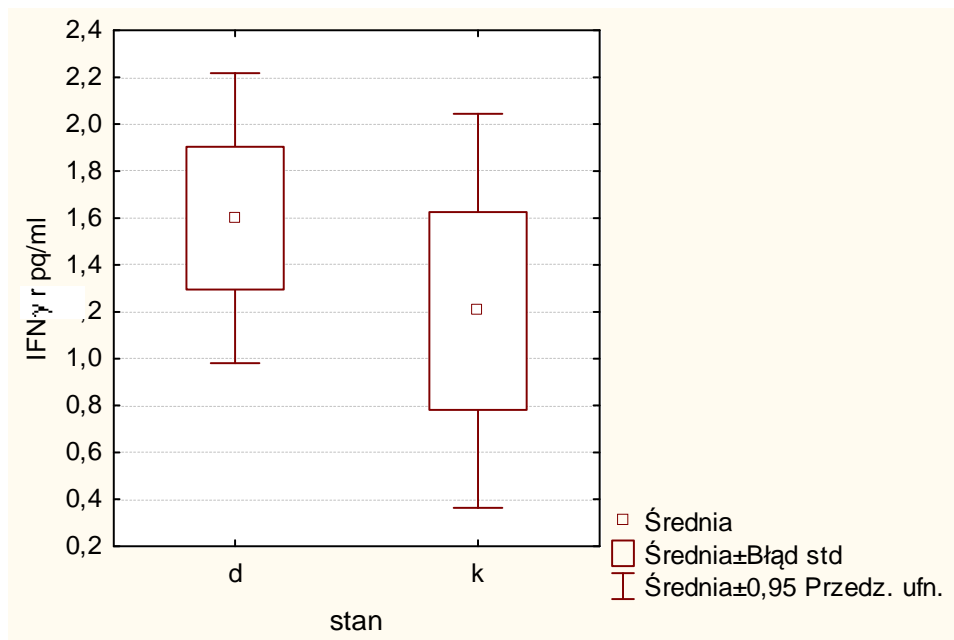
Wykres 5.5.1. Stężenie IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu depresji (d) i w grupie kontrolnej I (k)



### 5.5.2.

Stężenie IFN- $\gamma$  w remisji po epizodzie depresji było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej I i wynosiło odpowiednio 1,59 pq/ml oraz 1,20 pq/ml (  $p= 0,01$  ).

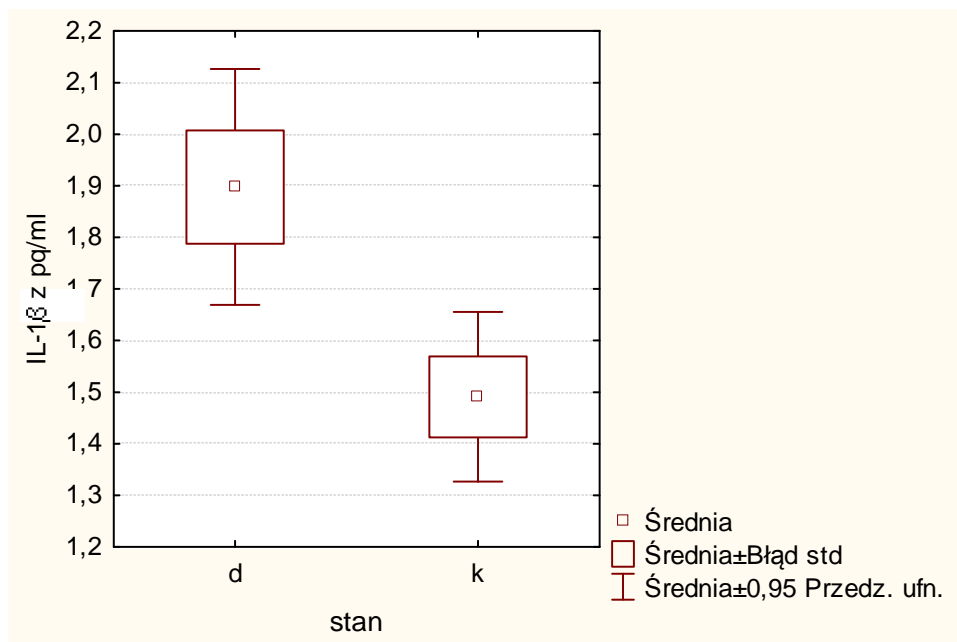
Wykres 5.5.2. Stężenia IFN- $\gamma$  w remisji depresji (d) i w grupie kontrolnej I (k)



### 5.5.3.

Stężenie **IL-1 $\beta$**  w zaostrzeniu depresji było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej I i wynosiło odpowiednio dla depresji 1,89 pq/ml oraz dla grupy kontrolnej 1,49 pq/ml ( **p= 0,01** ).

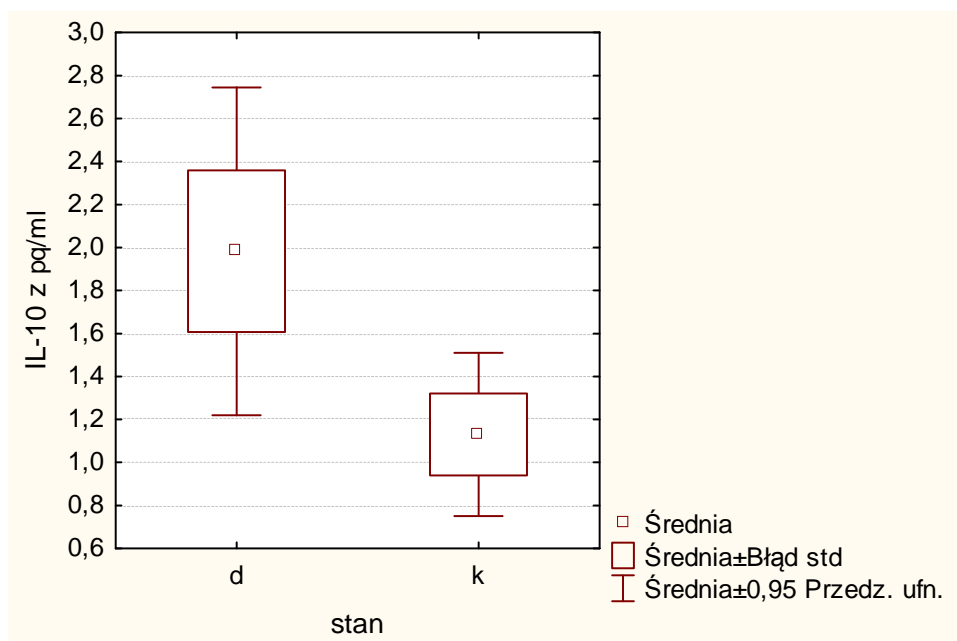
**Wykres 5.5.3.** Stężenia IL-1 $\beta$  w depresji (d) i w grupie kontrolnej I (k)



#### 5.5.4.

Stężenie **IL-10** w zaostrzeniu depresji było wyższe niż w grupie zdrowych ochotników, chociaż nie osiągnęło istotności statystycznej ( $p=0,06$ ). Dla depresji wynosiło 1,98 pq/ml, a dla grupy kontrolnej 1,13 pq/ml.

**Wykres 5.5.4.** Stężenia IL-10 w depresji (d) i w grupie kontrolnej I (k)



### 5.5.5.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stężeniami pozostałych cytokin w depresji i w grupie kontrolnej zdrowych ochotników, zarówno dla zaostrzenia jak i remisji epizodów depresyjnych.

**Tabela 5.5.5.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin

w depresji i w grupie kontrolnej I, oddzielnie dla zaostrzenia i remisji

depresji

	<b>p</b>	<b>depresja śr.±odch. std</b>	<b>gr. kontr. I śr.±odch.std.</b>
IL-6z	0,6527	0,58±1,03	1,09±5,38
IL-6r	0,5165	0,54±1,46	j.w.
<b>IL-10z</b>	<b>0,0627</b>	<b>1,98±2,29</b>	<b>1,13±1,66</b>
IL-10r	0,4854	1,46±2,06	j.w.
TNF-αz	0,1104	0,59±1,01	0,49±1,74
TNF-αr	0,0952	0,64±1,13	j.w.
<b>IFN-γz</b>	<b>0,0001</b>	<b>3,06±2,66</b>	<b>1,20±3,65</b>
<b>IFN-γr</b>	<b>0,0062</b>	<b>1,6±1,83</b>	<b>j.w.</b>
IL-2z	0,3282	*	0,08±0,49
IL-2r	0,3419	*	j.w.
IL-4z	0,2042	0,13±0,56	0,05±0,45
IL-4r	0,5035	*	j.w.
<b>IL-1βz</b>	<b>0,0101</b>	<b>1,90±0,52</b>	<b>1,49±0,35</b>
IL-1βr	0,1542	1,71±0,50	j.w.

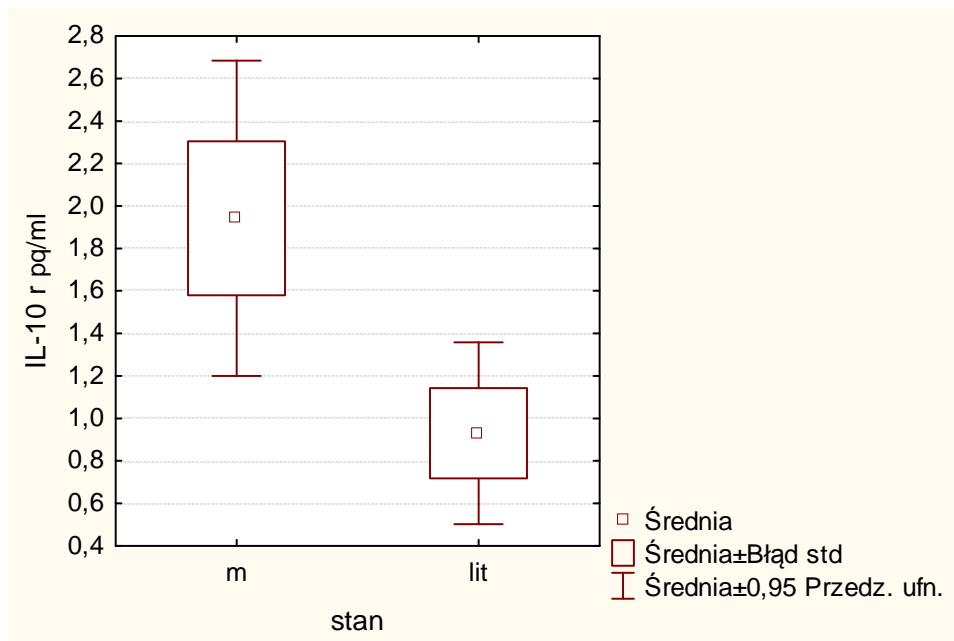
z-zaostrzenie, r- remisja, j.w. – jak wyżej

**5.6. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej u pacjentów w remisji po epizodzie manii i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit ).**  
( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

**5.6.1.**

Stężenie **IL-10** u pacjentów w remisji po epizodzie manii było istotnie statystycznie wyższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 1,94 pq/ml oraz 0,93 pq/ml (  $p= 0,01$  ).

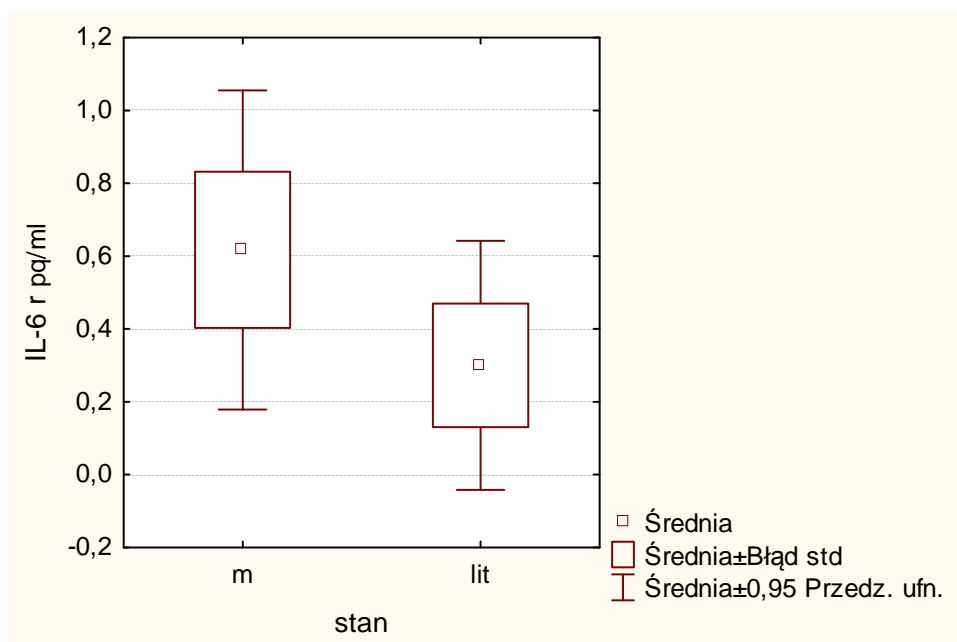
**Wykres 5.6.1.** Stężenia IL-10 w remisji manii (m) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.6.2.

Stężenie **IL-6** u pacjentów w remisji po epizodzie manii było wyższe niż w grupie kontrolnej II, chociaż nieznamiennie statystycznie. Wynosiło odpowiednio 0,62 pg/ml oraz 0,30 pg/ml ( $p=0,09$ ).

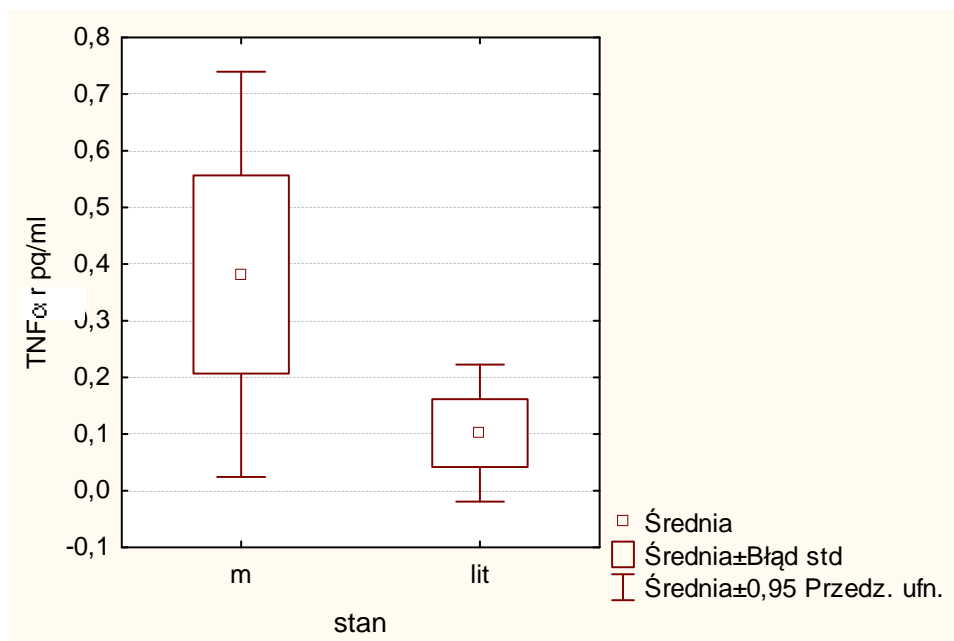
**Wykres 5.6.2.** Stężenia IL-6 w remisji manii (m) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.6.3.

Stężenie **TNF- $\alpha$**  u pacjentów w remisji po epizodzie manii było wyższe niż w grupie kontrolnej II, chociaż nieznamienne statystycznie; wynosiło odpowiednio 0,38 pq/ml oraz 0,10 pq/ml ( **p= 0,08** ).

**Wykres 5.6.3.** Stężenie TNF- $\alpha$  w remisji manii (m) i w grupie kontrolnej II (lit)





#### 5.6.4.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach pozostałych cytokin między pacjentami w remisji po epizodzie manii a pacjentami z grupy kontrolnej II.

**Tabela 5.6.4.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin w remisji manii i w grupie kontrolnej II

	<b>p</b>	<b>mania śr.±odch.std.</b>	<b>gr.kontr. II śr.±odch.std</b>
<b>IL-6r</b>	<b>0,0876</b>	<b>0,62±1,17</b>	<b>0,30±1,12</b>
<b>IL-10r</b>	<b>0,0132</b>	<b>1,94±1,95</b>	<b>0,93±1,41</b>
<b>TNF-αr</b>	<b>0,0843</b>	<b>0,38±0,96</b>	<b>0,10±0,40</b>
IFN-γr	0,1581	1,36±2,11	0,73±1,66
IL-2r	0,2206	0,07±0,36	*
IL-4r	*	*	*
IL-1βr	0,8424	1,62±0,37	1,61±0,40

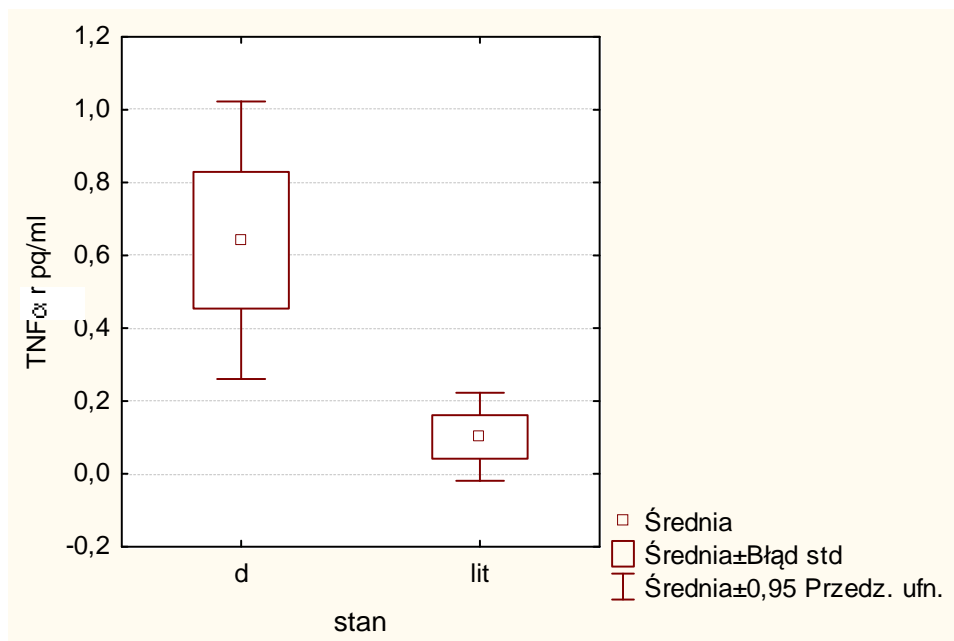
r – remisja, \*- brak danych

**5.7. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żylniej i punktacji w skali depresji Hamiltona ( HDRS ) u pacjentów w remisji po epizodzie depresji i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit ).**  
( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

**5.7.1.**

Stężenie **TNF- $\alpha$**  u pacjentów w remisji po epizodzie depresji było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do u pacjentów z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 0,64 pq/ml oraz 0,10 pq/ml (  $p = 0,01$  ).

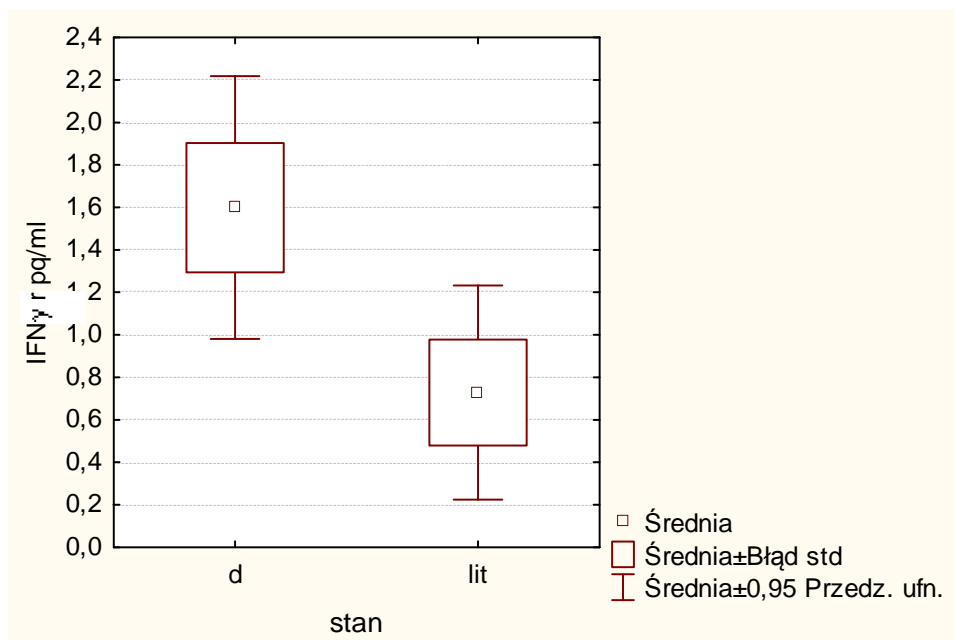
**Wykres 5.7.1.** Stężenia TNF- $\alpha$  w remisji depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.7.2.

Stężenie IFN- $\gamma$  u pacjentów w remisji po epizodzie depresji było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 1,59 pq/ml oraz 0,72 pq/ml (  $p= 0,01$  ).

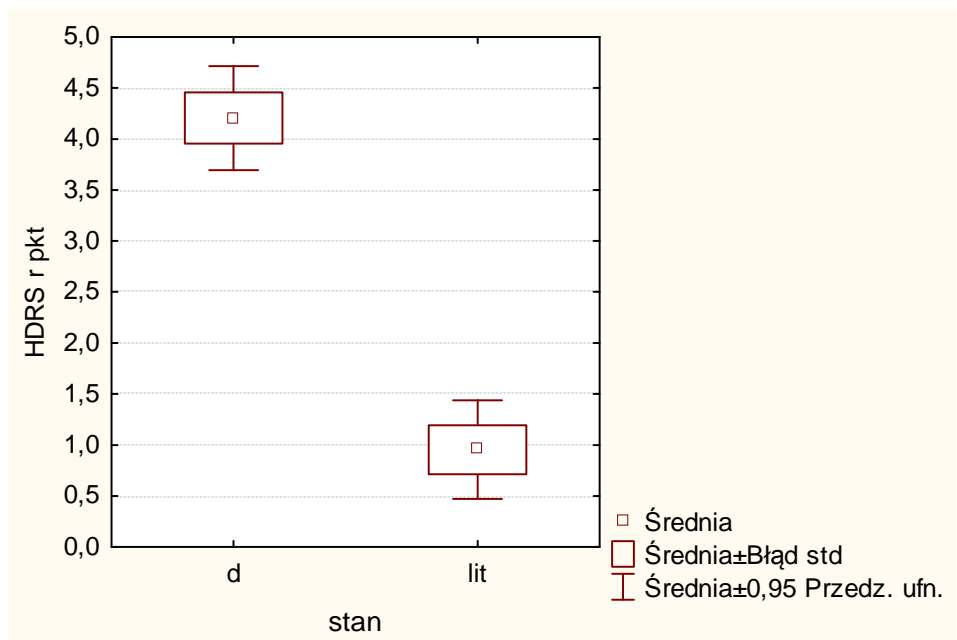
**Wykres 5.7.2.** Stężenia IFN- $\gamma$  w remisji depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.7.3.

Uzyskana punktacja w skali depresji Hamiltona ( **HDRS** ) u pacjentów w remisji po epizodzie depresji była istotnie statystycznie wyższa niż punktacja w grupie kontrolnej II i wynosiła odpowiednio 4,20 punktu oraz 0,95 punktu (  $p < 0,01$  ).

**Wykres 5.7.3.** Punktacja w skali depresji Hamiltona w remisji depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



#### 5.7.4.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach pozostałych cytokin między pacjentami w remisji po epizodzie depresji a pacjentami z grupy kontrolnej II.

**Tabela 5.7.4.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin i punktacji skali Hamiltona dla remisji depresji i grupy kontrolnej II

	<b>p</b>	<b>depresja śr.±odch.std.</b>	<b>gr.kontr. II śr.±odch.std</b>
IL-6r	0,3206	0,54±1,46	0,30±1,12
IL-10r	0,2706	1,46±2,06	0,93±1,41
<b>TNF-αr</b>	<b>0,0046</b>	<b>0,64±1,13</b>	<b>0,10±0,40</b>
<b>IFN-γr</b>	<b>0,0092</b>	<b>1,60±1,83</b>	<b>0,73±1,66</b>
IL-2r	*	*	*
IL-4r	*	*	*
IL-1βr	0,6220	1,56±0,50	1,61±0,40
<b>HDRS</b>	<b>0,0001</b>	<b>4,20±1,58</b>	<b>0,95±1,57</b>

r – remisja, \*- brak danych

**5.8. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żylniej u osób z grupy kontrolnej I (zdrowi ochotnicy) i u pacjentów z grupy kontrolnej II (będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit). ( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach poszczególnych cytokin między zdrowymi ochotnikami a pacjentami w remisji przyjmującymi lit.

**Tabela 5.8.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin w grupie kontrolnej I i w grupie kontrolnej II

	<b>p</b>	<b>gr.kontr.I śr.±odch.std.</b>	<b>gr.kontr. II śr.±odch.std</b>
IL-6	0,2482	1,09±5,38	0,30±1,12
IL-10	0,5656	1,13±1,66	0,93±1,41
TNF- $\alpha$	0,3865	0,49±1,74	0,10±0,40
IFN- $\gamma$	0,7143	1,20±3,65	0,73±1,66
IL-2	0,8177	0,08±0,49	*
IL-4	0,9082	0,05±0,42	*
IL-1 $\beta$	0,3185	1,49±0,35	1,61±0,40

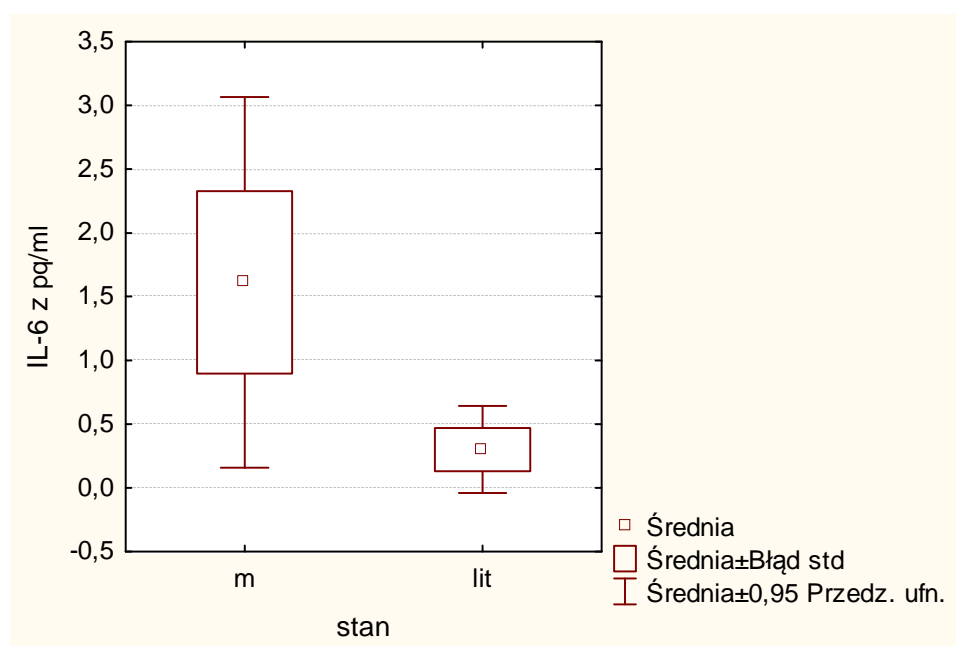
\* - brak danych

**5.9. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej u pacjentów w manii ( zaostrzenie ) i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit ).**  
( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

**5.9.1.**

Stężenie **IL-6** u pacjentów w manii było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 1,61 pq/ml oraz 0,30 pq/ml (  $p= 0,01$  ).

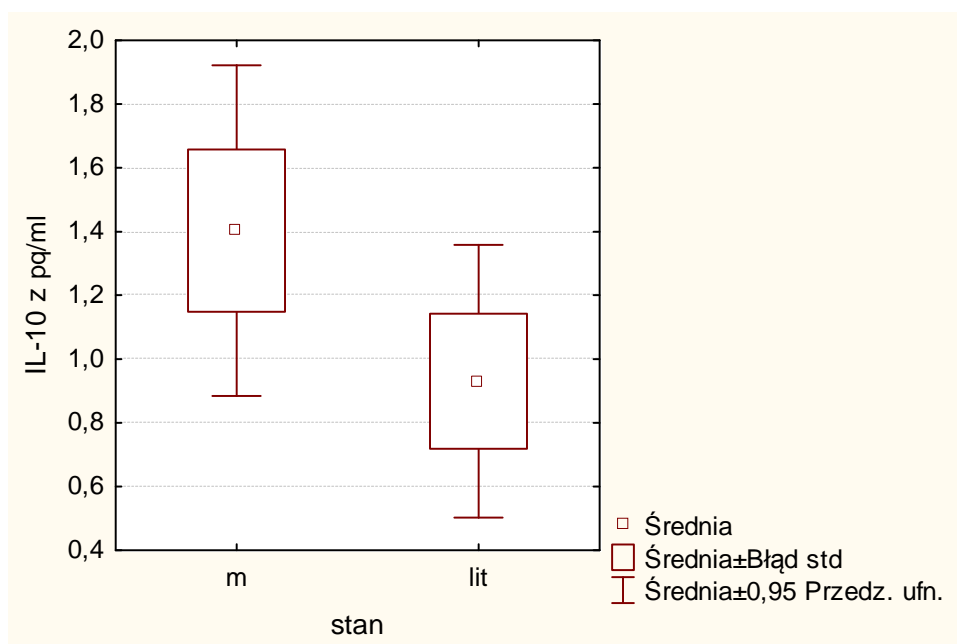
**Wykres 5.9.1.** Stężenie IL-6 w manii (m) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.9.2.

Stężenie **IL-10** u pacjentów w manii było wyższe w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej II, chociaż nie w sposób istotny statystycznie i wynosiło odpowiednio 1,40 pq/ml oraz 0,93 pq/ml (  $p= 0,10$  ).

**Wykres 5.9.2.** Stężenie IL-10 w manii (m) i w grupie kontrolnej II (lit)





### 5.9.3.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach pozostałych cytokin między pacjentami w manii a pacjentami z grupy kontrolnej II.

**Tabela 5.9.3.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin w manii i w grupie kontrolnej II

	<b>p</b>	<b>mania śr.±odch.std.</b>	<b>gr.kontr. II śr.±odch.std</b>
<b>IL-6z</b>	<b>0,0093</b>	<b>1,61±4,16</b>	<b>0,30±1,12</b>
<b>IL-10z</b>	<b>0,1015</b>	<b>1,40±1,49</b>	<b>0,93±1,41</b>
TNF-αz	0,1885	0,57±1,25	0,10±0,40
IFN-γz	0,7585	0,86±1,89	0,73±1,66
IL-2z	0,9947	*	*
IL-4z	0,8042	0,11±0,56	*
IL-1βz	0,8991	1,78±0,78	1,61±0,40

z-zaostwienie, \* - brak danych

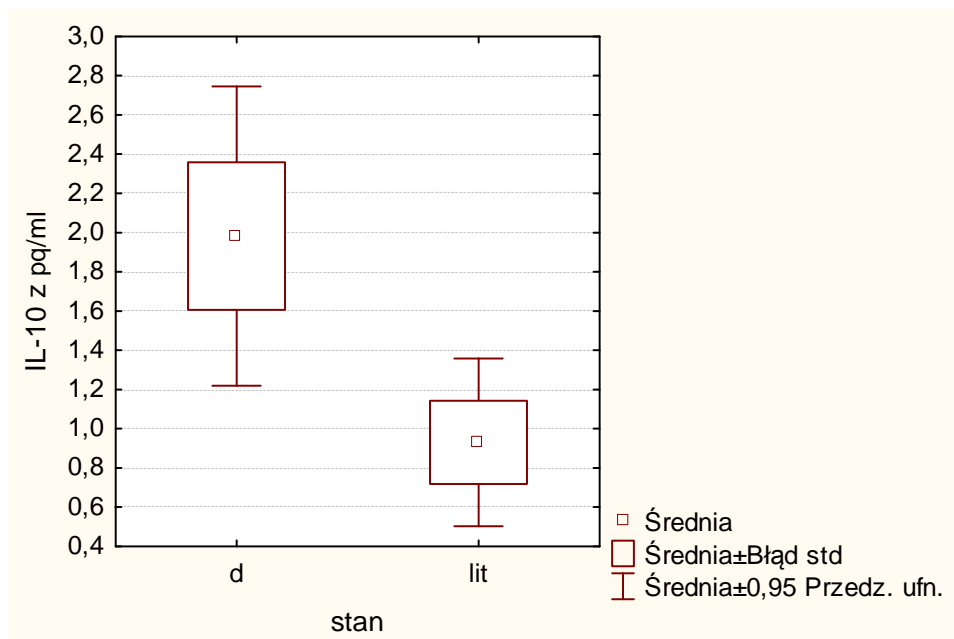
**5.10. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żylniej i punktacji w skali depresji Hamiltona ( HDRS ) u pacjentów w depresji ( zaostwienie ) i u pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit ).**

( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

**5.10.1.**

Stężenie **IL-10** u pacjentów w depresji było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 1,98 pq/ml oraz 0,93 pq/ml (  $p= 0,04$  ).

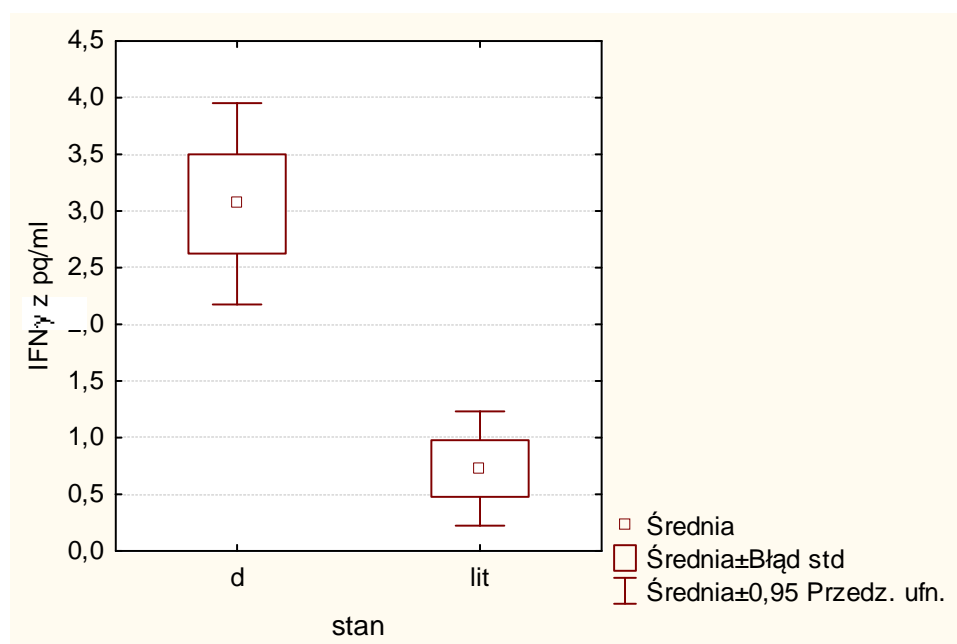
**Wykres 5.10.1.** Stężenie IL-10 w depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



**5.10.2.**

Stężenie **IFN- $\gamma$**  u pacjentów w depresji było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 3,06 pq/ml oraz 0,72 pq/ml ( $p < 0,01$ ).

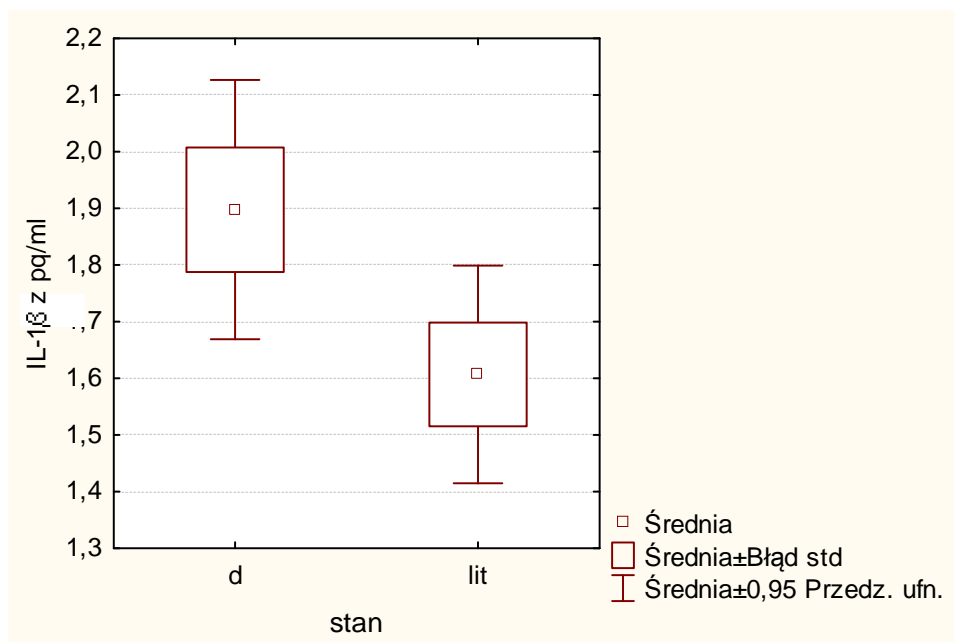
**Wykres 5.10.2.** Stężenie IFN- $\gamma$  w depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.10.3.

Stężenie **IL-1 $\beta$**  u pacjentów w depresji było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej II i wynosiło odpowiednio 1,89 pq/ml oraz 1,60 pq/ml ( **p= 0,04** ).

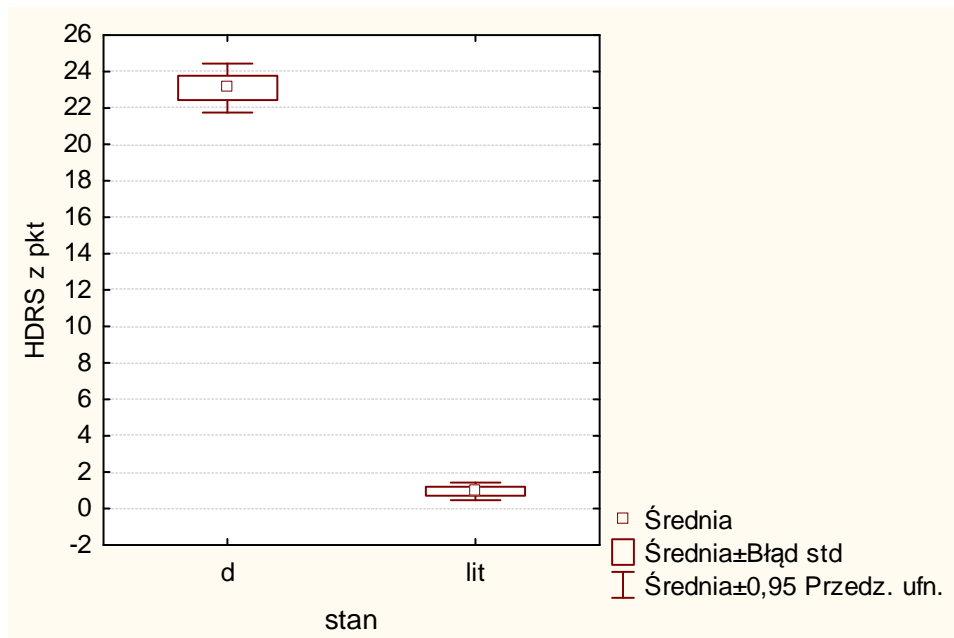
**Wykres 5.10.3.** Stężenie IL-1 $\beta$  w depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



#### 5.10.4.

Uzyskana punktacja w skali depresji Hamiltona ( **HDRS** ) u pacjentów w depresji była istotnie statystycznie wyższa niż punktacja w grupie kontrolnej II i wynosiła odpowiednio 23,09 punktu oraz 0,95 punktu (  $p < 0,01$  ).

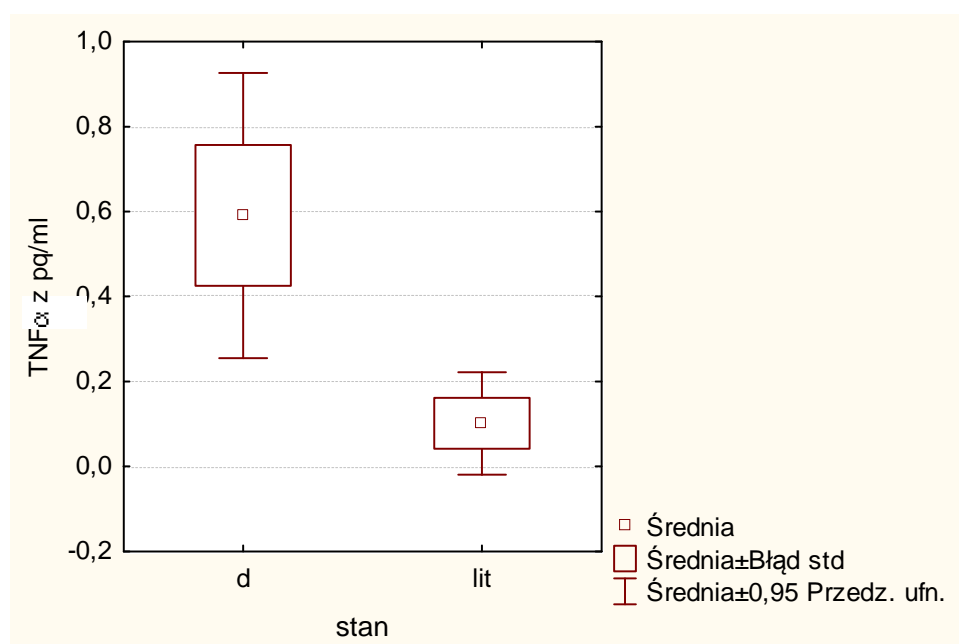
**Wykres 5.10.4.** Punktacja w skali depresji Hamiltona w depresji (d)  
i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.10.5.

Stężenie **TNF- $\alpha$**  u pacjentów w depresji było wyższe w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej II, choć niezamiennie statystycznie i wynosiło odpowiednio 0,59 pg/ml oraz 0,10 pg/ml ( **p= 0,07** ).

**Wykres 5.10.5.** Stężenie TNF- $\alpha$  w depresji (d) i w grupie kontrolnej II (lit)



### 5.10.6.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach pozostałych cytokin między pacjentami w depresji a pacjentami z grupy kontrolnej II.

**Tabela 5.10.6.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin i punktacji w skali Hamiltona w depresji i w grupie kontrolnej II

	<b>p</b>	<b>depresja śr.±odch.std.</b>	<b>gr.kontr. II śr.±odch.std</b>
IL-6z	0,1797	0,58±1,03	0,30±1,12
<b>IL-10z</b>	<b>0,0424</b>	<b>1,98±2,29</b>	<b>0,93±1,41</b>
TNF-αz	0,0665	0,59±1,01	0,10±0,40
<b>IFN-γz</b>	<b>0,0001</b>	<b>3,06±2,66</b>	<b>0,73±1,66</b>
IL-2z	0,9957	*	*
IL-4z	0,6830	0,13±0,56	*
<b>IL-1βz</b>	<b>0,0401</b>	<b>1,90±0,52</b>	<b>1,61±0,40</b>
<b>HDRS</b>	<b>0,0001</b>	<b>23,10±4,26</b>	<b>0,95±1,57</b>

z – zaostrenie, \* - brak danych

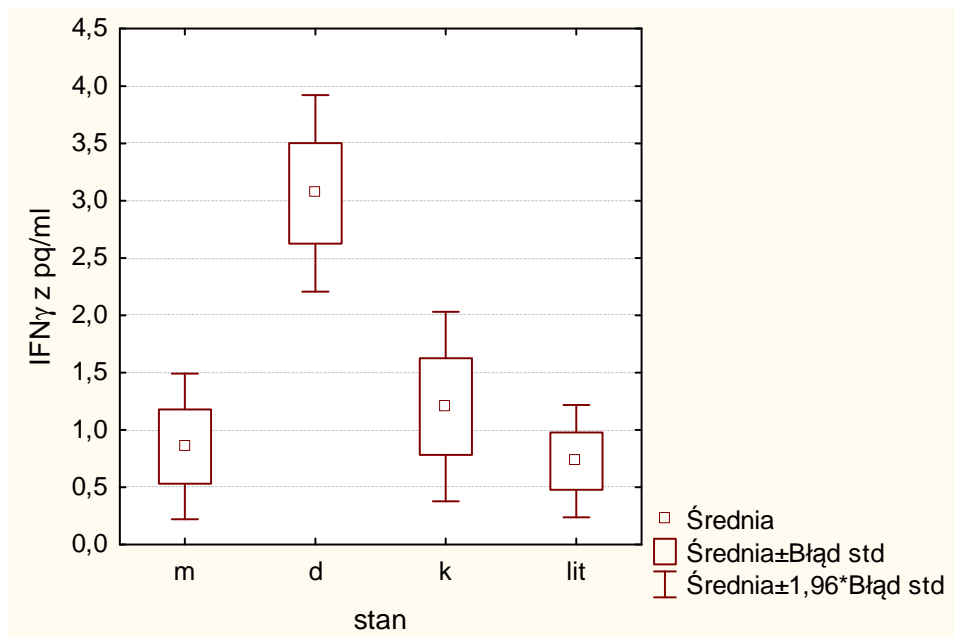
## 5.11. Porównania wielokrotne w zakresie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej w analizowanych grupach (pacjenci z CHAD, grupa kontrolna I, grupa kontrolna II).

### 5.11.1.

W wyniku analizy post-hoc uzyskano 2 grupy jednorodne. Pierwszą grupę stanowią pacjenci z depresją, a drugą grupę tworzą pacjenci z manią oraz osoby z obu grup kontrolnych. Testy post-hoc wskazały istotną różnicę w zakresie stężenia IFN- $\gamma$  między 2 grupami jednorodnymi.

Stężenie IFN- $\gamma$  jest istotnie statystycznie wyższe w depresji w porównaniu do pozostałych grup i wynosi 3,06 pq/ml ( $p < 0,01$ ).

Wykres 5.11.1. Stężenia IFN- $\gamma$  w teście post-hoc dla manii (m), depresji (d) i obu grup kontrolnych (k, lit)



### 5.11.2.

Porównania wielokrotne w zakresie stężeń pozostałych cytokin nie wykazały istotnych różnic w analizowanych grupach.



## 5.12. Korelacje między stężeniami poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej u pacjentów z manią i depresją, oddzielnie dla zaostrzenia i remisji.

( Wyniki istotne dla  $p < 0,05$  ).

### 5.12.1.

#### Mania – zaostrzenie

Wykazano dodatnie korelacje między :

a) **IL-6 a IFN- $\gamma$**

Wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie IFN- $\gamma$ .

b) **IFN- $\gamma$  a IL-4**

Wyższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło wyższe stężenie IL-4.

c) **IFN- $\gamma$  a YMRS**

Wyższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyła wyższa punktacja w skali manii Younga.

**Tabela 5.12.1.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana dla stężeń cytokin

w manii

	<b>r Spearman</b>	<b>p</b>
<b>IL-6 i IFN-<math>\gamma</math></b>	0,39	<b>0,02</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> i IL-4</b>	0,39	<b>0,04</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> i YMRS</b>	0,37	<b>0,03</b>

### 5.12.2.

#### Depresja – zaostrzenie

Wykazano dodatnie korelacje między :

a) **IFN- $\gamma$  a IL-10**

Wyższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło wyższe stężenie IL-10.

b) **IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$**

Wyższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło wyższe stężenie TNF- $\alpha$ .

**Tabela 5.12.2.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana dla stężeń cytokin

w depresji

	<b>r Spearman</b>	<b>p</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> i IL-10</b>	0,39	<b>0,01</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> i TNF-<math>\alpha</math></b>	0,50	<b>&lt;0,01</b>

### 5.12.3.

#### Grupa kontrolna I (zdrowi ochotnicy)

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między stężeniami poszczególnych cytokin w grupie kontrolnej zdrowych ochotników.

### 5.12.4.

#### Grupa kontrolna II (lit)

Wykazano dodatnie korelacje między :

a) **IL-6 a IFN- $\gamma$**

Wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie IFN- $\gamma$

b) **IL-10 a TNF- $\alpha$**

Wyższemu stężeniu IL-10 towarzyszyło wyższe stężenie TNF- $\alpha$

c) **IL-1 $\beta$  a IFN- $\gamma$**

Wyższemu stężeniu IL-1 $\beta$  towarzyszyło wyższe stężenie IFN- $\gamma$

**Tabela 5.12.4.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana dla stężeń cytokin w grupie kontrolnej II

	<b>r Spearman</b>	<b>p</b>
<b>IL-6 i IFN-<math>\gamma</math></b>	0,30	<b>0,04</b>
<b>IL-10 i TNF-<math>\alpha</math></b>	0,34	<b>0,02</b>
<b>IL-1<math>\beta</math> i IFN-<math>\gamma</math></b>	0,67	<b>&lt;0,01</b>

### 5.12.5.

#### Mania – remisja

Wykazano dodatnie korelacje między :

**a) IL-6 a IL-2**

Niższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło niższe stężenie IL-2.

**b) IL-6 a YMRS**

Niższemu stężeniu IL-6 towarzyszyła niższa punktacja w skali manii Younga.

**c) TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$**

Niższemu stężeniu TNF- $\alpha$  towarzyszyło niższe stężenie IFN- $\gamma$ .

**d) IFN- $\gamma$  a IL-1 $\beta$**

Niższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło niższe stężenie IL-1 $\beta$ .

**Tabela 5.12.5.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana dla stężeń cytokin

w remisji manii

	<b>r Spearman</b>	<b>p</b>
<b>IL-6 i IL-2</b>	0,39	<b>0,04</b>
<b>IL-6 i YMRS</b>	0,38	<b>0,04</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> i IFN-<math>\gamma</math></b>	0,37	<b>0,04</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> i IL-1<math>\beta</math></b>	0,68	<b>&lt;0,01</b>

### 5.12.6.

#### Depresja – remisja

Wykazano dodatnie korelacje między :

a) **IL-6 a TNF- $\alpha$**

Wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie TNF- $\alpha$ .

b) **TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$**

Wyższemu stężeniu TNF- $\alpha$  towarzyszyło wyższe stężenie IFN- $\gamma$ .

c) **IFN- $\gamma$  a IL-1 $\beta$**

Wyższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło wyższe stężenie IL-1 $\beta$ .

**Tabela 5.12.6.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana dla stężeń cytokin  
w remisji depresji

	<b>r Spearman</b>	<b>p</b>
<b>IL-6 i TNF-<math>\alpha</math></b>	0,36	<b>0,03</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> i IFN-<math>\gamma</math></b>	0,33	<b>0,05</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> i IL-1<math>\beta</math></b>	0,44	<b>0,05</b>

**5.13. Korelacje między wiekiem pacjentów i osób z grup kontrolnych I i II a stężeniami poszczególnych cytokin i punktacją w skalach klinicznych ( YMRS, HDRS ).**

( Wyniki istotne dla  $p < 0,05$  ).

**5.13.1.**

**Mania – zaostrzenie**

Wykazano dodatnią korelację między wiekiem pacjentów w manii a stężeniem **IL-1 $\beta$** .  
Stężenie IL-1 $\beta$  rośnie wraz z wiekiem pacjentów w manii (  $p= 0,03$  ).

**5.13.2.**

**Mania - remisja**

Wykazano dodatnią korelację między wiekiem pacjentów w remisji po epizodzie manii a stężeniem **TNF- $\alpha$** .  
Stężenie TNF- $\alpha$  rośnie wraz z wiekiem pacjentów w remisji manii (  $p= 0,05$  ).

**Tabela 5.13.1-2.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana między stężeniami cytokin i wiekiem (lata) pacjentów w remisji i zaostrzeniu manii

	mania	
	r Spearmana	p
wiek i TNF- $\alpha$ r	0,36	<b>0,05</b>
wiek i IL-1 $\beta$ z	0,53	<b>0,03</b>

r – remisja, z - zaostrzenie

### 5.13.3.

#### Depresja – zaostrzenie

- a) Zaobserwowano dodatnią korelację między wiekiem pacjentów z depresją a stężeniem **IL-6** w zaostrzeniu, chociaż zależność ta nie jest istotna statystycznie.  
Stężenie IL-6 rośnie wraz z wiekiem pacjentów w depresji ( p= 0,05 ).
- b) Zaobserwowano również dodatnią korelację między wiekiem pacjentów z depresją a natężeniem objawów mierzonym **skala depresji Hamiltona**, chociaż zależność ta również nie jest znamienna statystycznie.  
Starsi pacjenci z depresją osiągają wyższą punktację w skali depresji Hamiltona ( p=0,06 ).

**Tabela 5.13.3.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana między wiekiem a stężeniem IL-6z i punktacją w skali Hamiltona w depresji

	depresja	
	r Spearmana	p
wiek i IL-6z	0,32	<b>0,05</b>
wiek i HDRSz	1,89	<b>0,06</b>

z – zaostrzenie, HDRS – skala depresji Hamiltona

### 5.13.4.

#### Depresja – remisja

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między wiekiem pacjentów w remisji depresji a stężeniem poszczególnych cytokin i natężeniem objawów w skali depresji Hamiltona.

### 5.13.5.

#### Grupa kontrolna I ( zdrowi ochotnicy )

Wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność między wiekiem zdrowych ochotników z grupy kontrolnej a stężeniem **IL-2**.

Stężenie IL-2 malało wraz z wiekiem (  $p= 0,05$  ).

**Tabela 5.13.5.** P-wartość korelacji porządku rang Spearmana między stężeniem IL-2 a wiekiem osób z grupy kontrolnej I

	grupa kontrolna I	
	r Spearmana	p
wiek i IL-2	- 0,22	<b>0,05</b>

### 5.13.6.

#### Grupa kontrolna II ( pacjenci w remisji przyjmujący lit )

Zaobserwowano odwrotnie proporcjonalną korelację między **wiekiem** pacjentów w remisji przyjmujących lit a stężeniem **IFN- $\gamma$**  , chociaż zależność ta nie jest znamienna statystycznie (  $p= 0,06$  ).

U pacjentów starszych obserwowano niższe stężenia IFN- $\gamma$ .



## 5.14. Porównanie stężeń poszczególnych cytokin i punktacji

w skalach klinicznych ( YMRS, HDRS ) między kobietami a mężczyznami w badanych grupach, oddzielnie w zaostrzeniu jak i remisji epizodów maniakalnych i depresyjnych.

( Wyniki istotne dla  $p < 0,05$  ).

### 5.14.1.

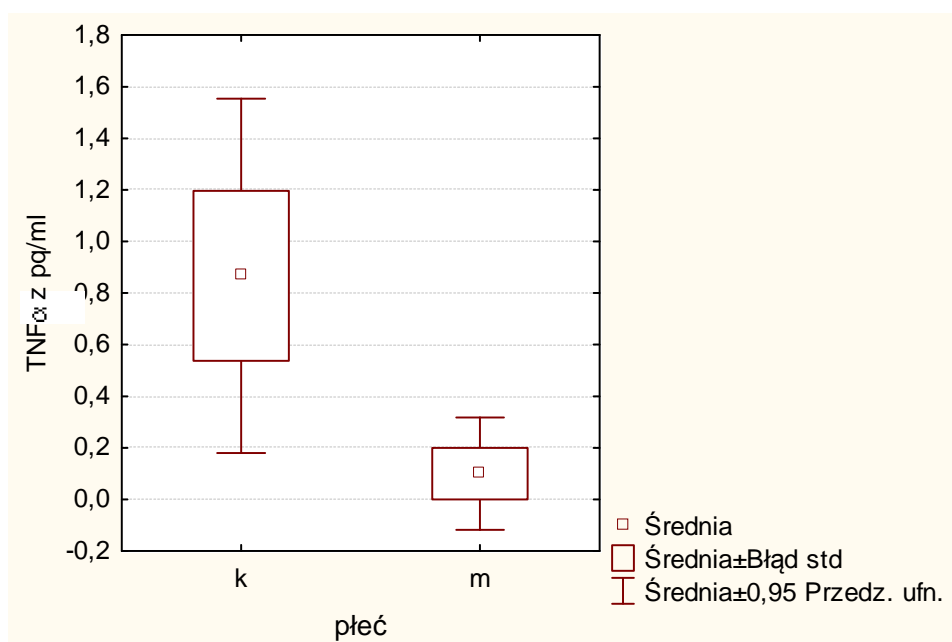
#### Mania – zaostrzenie

##### 5.14.1.1.

Zaobserwowano różnicę w stężeniu **TNF- $\alpha$**  między kobietami a mężczyznami w manii, chociaż nie na poziomie istotnym statystycznie (  $p = 0,08$  ).

Dla kobiet było wyższe i wynosiło 0,87 pq/ml, a dla mężczyzn 0,10 pq/ml.

Wykres 5.14.1.1. Stężenie TNF- $\alpha$  u kobiet (k) i mężczyzn (m) w manii

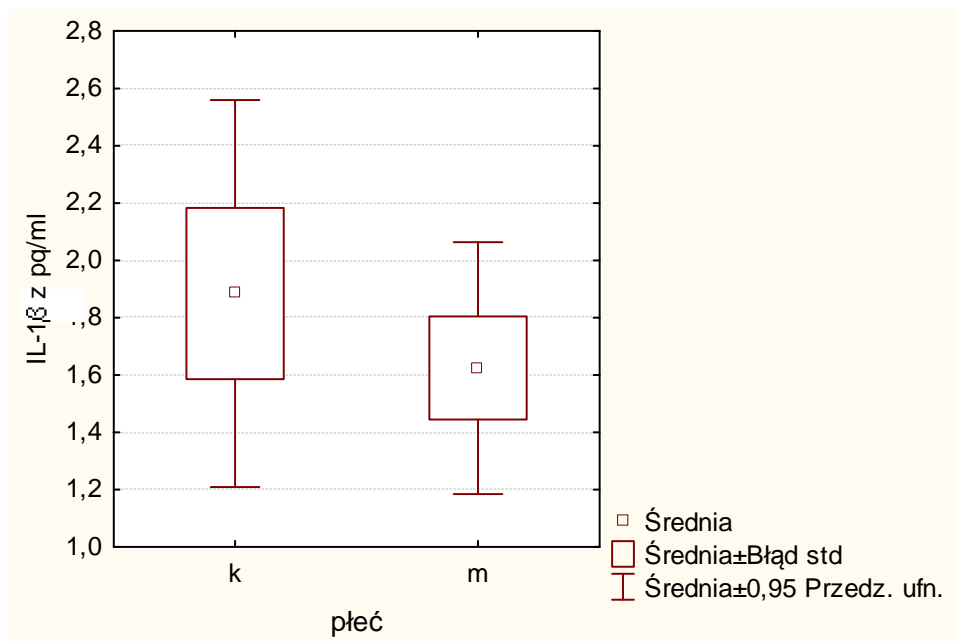


### 5.14.1.2.

Zaobserwowano różnicę w stężeniu **IL-1 $\beta$**  między kobietami a mężczyznami w manii, chociaż nie na poziomie istotnym statystycznie (  $p= 0,09$ ).

Dla kobiet było wyższe i wynosiło 1,88 pq/ml, a dla mężczyzn 1,62 pq/ml.

**Wykres 5.14.1.2.** Stężenie IL-1 $\beta$  u kobiet (k) i mężczyzn (m) w manii



## 5.14.2.

### Mania - remisja

Nie wykazano istotnych różnic w stężeniach poszczególnych cytokin ani w punktacji skali manii Younga między kobietami a mężczyznami w remisji manii.

**Tabela 5.14.1-2.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin i punktacji w skali manii Younga między kobietami a mężczyznami w zaostrzeniu i remisji manii

	<b>p</b>	<b>kobiety śr.±odch.std.</b>	<b>mężczyźni śr.±odch.std.</b>
IL-6z	0,8914	1,00±1,21	2,59±6,59
IL-6r	0,3130	0,73±1,17	0,38±1,20
IL-10z	0,6484	1,35±1,22	1,47±1,89
IL-10r	0,5424	2,20±2,21	1,43±1,28
<b>TNF-αz</b>	<b>0,0739</b>	<b>0,86±1,51</b>	<b>0,10±0,36</b>
TNF-αr	1,0000	0,28±0,59	0,57±0,46
IFN-γz	0,7208	1,10±2,27	0,45±0,96
IFN- γr	0,4015	1,52±2,06	1,02±2,28
IL-2z	*	*	*
IL-2r	0,4668	0,10±0,45	*
IL-4z	0,3710	0,19±0,75	*
IL-4r	*	*	*
IL-1βz	0,4349	1,88±0,94	1,62±0,47
<b>IL-1βr</b>	<b>0,0895</b>	<b>1,52±0,32</b>	<b>1,91±0,39</b>
YMRSz	0,5711	26,54±5,68	25,30±7,12
YMRSr	0,5397	2,75±1,91	2,27±1,79

z-zaostrzenie, r- remisja, YMRS – skala manii Younga, \*- brak danych

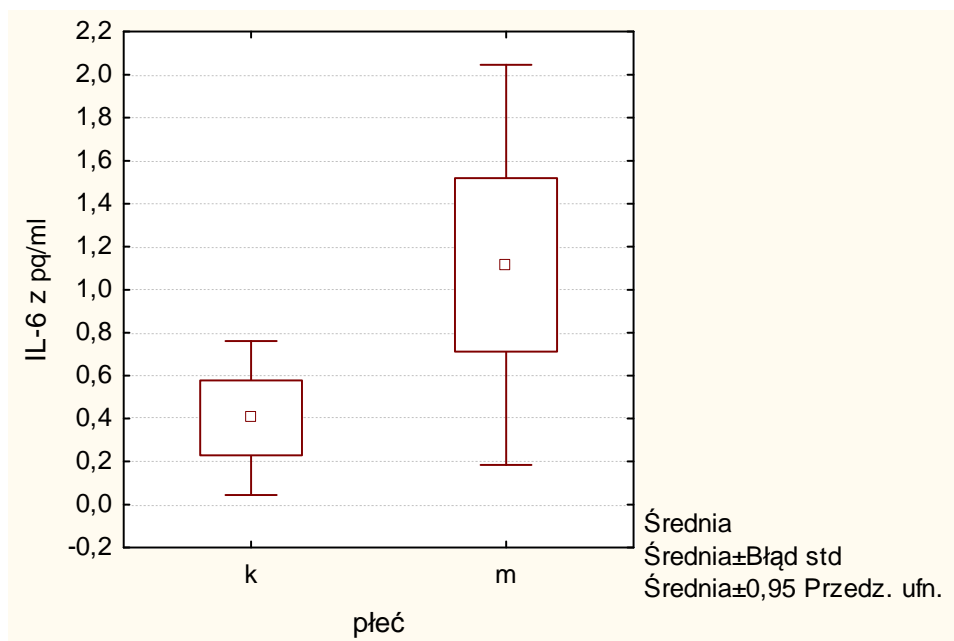
### 5.14.3.

#### Depresja – zaostrenie

##### 5.14.3.1.

Wykazano istotną różnicę w stężeniu **IL-6** między kobietami a mężczyznami z epizodem depresji. U mężczyzn stężenie IL-6 było wyższe niż u kobiet i wynosiło odpowiednio 1,11 pq/ml i 0,40 pq/ml (  $p= 0,05$  ).

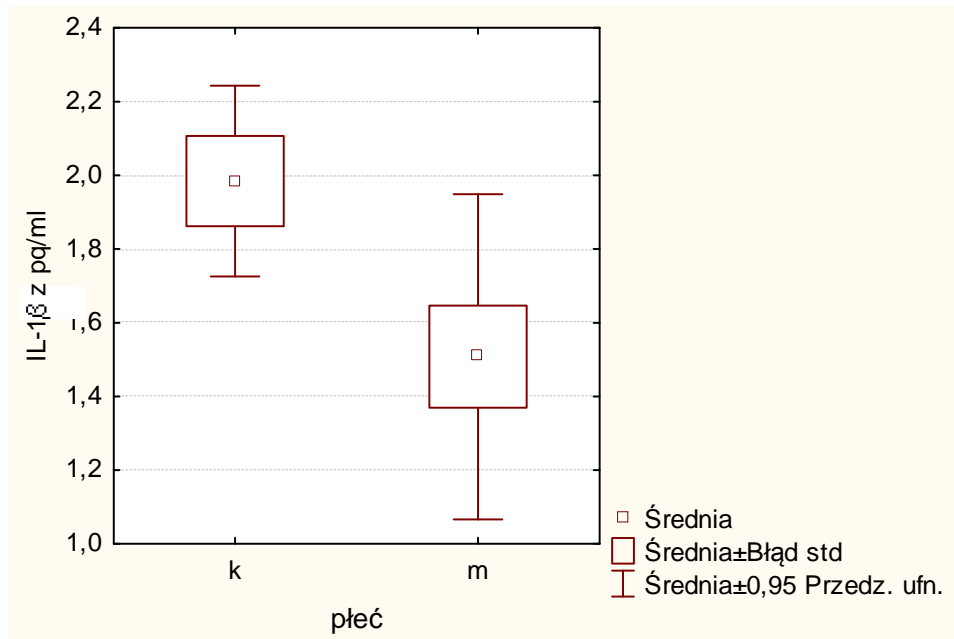
Wykres 5.14.3.1. Stężenia IL-6 w depresji u kobiet (k) i mężczyzn (m)



### 5.14.3.2.

Zaobserwowano różnicę w stężeniu **IL-1 $\beta$**  między kobietami a mężczyznami z epizodem depresji, która jednak nie jest istotna statystycznie. U kobiet stężenie IL-1 $\beta$  było wyższe niż u mężczyzn i wynosiło odpowiednio 1,98 pq/ml i 1,50 pq/ml ( **p= 0,07** ).

**Wykres 5.14.3.2.** Stężenie IL-1 $\beta$  u kobiet (k) i mężczyzn (m) w depresji

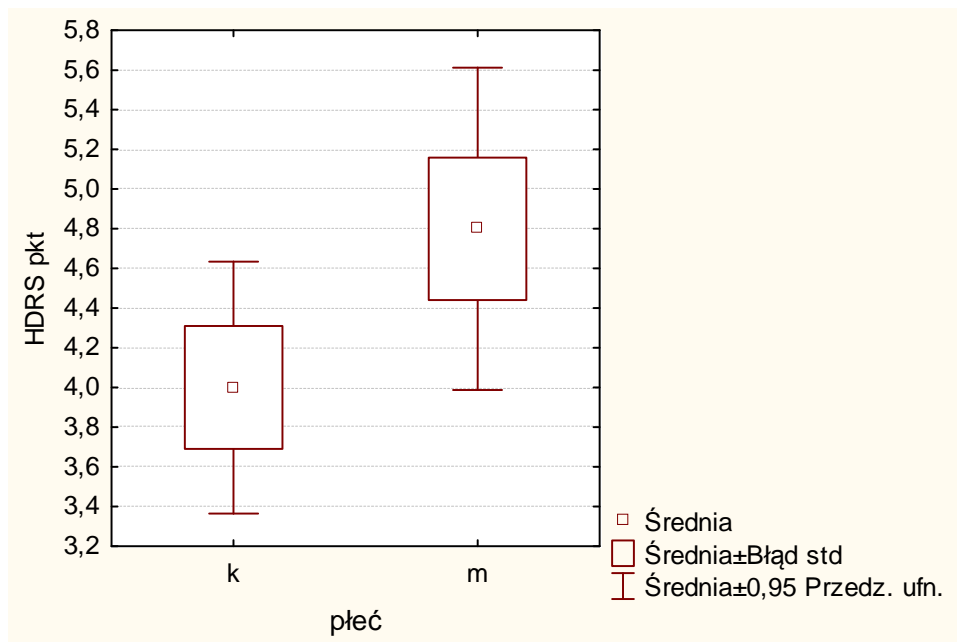


#### 5.14.4

#### Depresja – remisja

Zaobserwowano różnicę w punktacji skali depresji Hamiltona między kobietami a mężczyznami w remisji depresji, która jednak nie jest istotna statystycznie. U mężczyzn natężenie objawów było wyższe niż u kobiet i wynosiło odpowiednio 4,8 punktu oraz 4 punkty ( $p=0,08$ ).

**Wykres 5.14.4.** Punktacja w skali Hamiltona (HDRS) u kobiet (k) i mężczyzn (m) w remisji depresji



**Tabela 5.14.3-4.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin

i punktacji w skali depresji Hamiltona między kobietami a mężczyznami  
w zaostrzeniu i remisji depresji

	<b>p</b>	<b>kobiety śr.±odch.std.</b>	<b>mężczyźni śr.±odch.std.</b>
<b>IL-6z</b>	<b>0,0464</b>	<b>0,40±0,92</b>	<b>1,11±1,21</b>
IL-6r	0,8703	0,61±1,66	0,32±0,72
IL-10z	0,4946	1,88±2,35	2,27±2,16
IL-10r	0,6463	1,41±2,15	1,59±1,91
TNF-αz	0,5543	0,65±1,06	0,38±0,82
TNF-αr	0,1196	0,80±1,23	0,20±0,65
IFN-γz	0,6176	2,88±2,56	3,60±3,05
IFN- γr	0,1682	1,86±1,92	0,90±1,37
IL-2z	*	*	*
IL-2r	*	*	*
IL-4z	0,4432	0,16±0,63	*
IL-4r	*	*	*
<b>IL-1βz</b>	<b>0,0737</b>	<b>1,98±0,52</b>	<b>1,50±0,27</b>
IL-1βr	0,6018	1,72±0,48	1,64±0,59
HDRS <sub>z</sub>	0,2596	22,58±4,38	24,70±3,59
<b>HDRS<sub>r</sub></b>	<b>0,0765</b>	<b>4,00±1,66</b>	<b>4,80±1,13</b>

z-zaostrzenie, r- remisja, HDRS- skala depresji Hamiltona, \*- brak danych

### 5.14.5.

#### Grupa kontrolna I ( zdrowi ochotnicy )

Nie wykazano istotnych różnic w stężeniach poszczególnych cytokin między kobietami a mężczyznami w grupie zdrowych ochotników.

**Tabela 5.14.5** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin u kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej I

	<b>p</b>	<b>kobiety śr.±odch.std.</b>	<b>mężczyźni śr.±odch.std.</b>
IL-6	0,5342	1,41±7,16	0,67±1,29
IL-10	0,1233	0,97±1,64	1,32±1,68
TNF- $\alpha$	0,9500	0,33±0,81	0,67±2,44
IFN- $\gamma$	0,5093	1,15±2,42	1,26±4,77
IL-2	0,9625	0,52±0,33	0,11±0,63
IL-4	0,8263	*	0,11±0,63
IL-1 $\beta$	0,7269	1,4±0,29	1,52±0,52

\* - brak danych



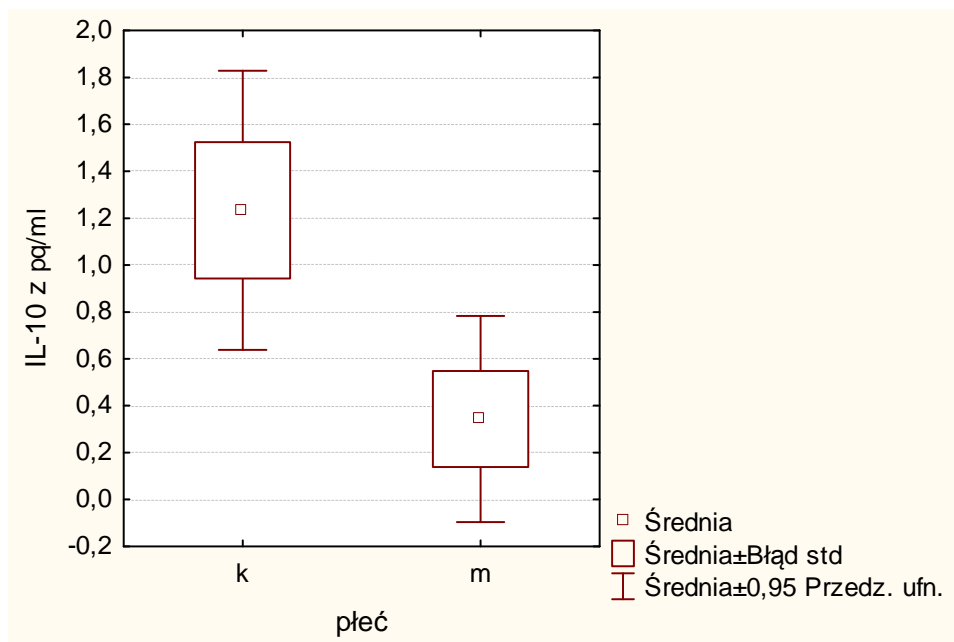
### 5.14.6.

#### Grupa kontrolna II (pacjenci w remisji przyjmujący lit)

Wykazano istotną różnicę w stężeniu **IL-10** między kobietami a mężczyznami w grupie kontrolnej II.

U kobiet stężenie IL-10 było wyższe niż u mężczyźni wynosiło odpowiednio 1,23 pq/ml i 0,34pq/ml (  $p= 0,05$  ).

Wykres 5.14.6. Stężenie IL-10 u kobiet (k) i mężczyzn (m) w grupie kontrolnej I



**Tabela 5.14.6.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin oraz punktacji w skali depresji Hamiltona u kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej II

	<b>p</b>	<b>kobiety śr.±odch.std.</b>	<b>mężczyźni śr.±odch.std.</b>
IL-6	0,7282	0,36±1,30	0,17±0,67
<b>IL-10</b>	<b>0,0465</b>	<b>1,23±1,56</b>	<b>0,34±0,79</b>
TNF- $\alpha$	0,9548	0,11±0,45	0,07±0,27
IFN- $\gamma$	0,8252	0,71±1,62	0,75±1,78
IL-2	*	*	*
IL-4	*	*	*
IL-1 $\beta$	0,6421	1,65±0,44	1,52±0,33
HDRS	0,9633	1,0±1,63	0,86±1,50

\*- brak danych, HDRS- skala depresji Hamiltona

## 5.15. Korelacja między stężeniami poszczególnych cytokin

**i punktacją w skali depresji Hamiltona a długością trwania remisji u pacjentów w grupie kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit ).**

**( Wyniki istotne z  $p < 0,05$  ).**

### 5.15.1.

**Natężenie objawów** mierzone skalą depresji Hamiltona odwrotnie proporcjonalnie korelowało z **długością trwania remisji** w grupie kontrolnej II.

Im dłuższa remisja tym niższa punktacja w skali depresji Hamiltona.

**Tabela 5.15.1.** P-wartość korelacji porządku rang Spearmana między skalą depresji

Hamiltona (HDRS) a długością trwania remisji w grupie kontrolnej II

	<b>Długość trwania remisji ( lata )</b>	
	<b>r Spearmana</b>	<b>p</b>
<b>HDRS</b>	- 0,32	<b>0,04</b>

### 5.15.2

Wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność między stężeniem **IFN- $\gamma$**  u pacjentów w remisji stosujących lit a **długością trwania remisji**, choć nieznamienne statystycznie; wraz z czasem trwania remisji stężenie IFN- $\gamma$  zmniejszało się.

**Tabela 5.15.2.** P-wartość korelacji porządku rang Spearmana między stężeniem IFN- $\gamma$

a długością trwania remisji w grupie kontrolnej II

	<b>Długość trwania remisji ( lata )</b>	
	<b>r Spearmana</b>	<b>p</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	- 0,26	<b>0,08</b>

### 5.15.3.

Nie wykazano innych zależności między stężeniami poszczególnych cytokin ani punktacją w skali depresji Hamiltona a długością trwania remisji u pacjentów w grupie kontrolnej II.

**5.16. Korelacje między stężeniami poszczególnych cytokin i punktacją w skali depresji Hamiltona a długością stosowania litu przez pacjentów z grupy kontrolnej II ( będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji ).**  
( Wyniki istotne z  $p < 0,05$  ).

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między stężeniami poszczególnych cytokin ani punktacją w skali depresji Hamiltona a długością stosowania litu (lata) przez pacjentów z grupy kontrolnej II.

**5.17. Korelacje między długością trwania epizodu depresji lub manii a stężeniami poszczególnych cytokin, natężeniem objawów w skalach klinicznych (HDRS, YMRS) i wiekiem (lata). ( Wyniki istotne dla  $p < 0,05$  ).**

**5.17.1**

Uwzględniając wszystkich pacjentów uzyskano istotne statystycznie korelacje między :

- a) długością trwania epizodu choroby a wiekiem ( z manią – 35 osób, z depresją – 41 osób );  
im osoby były starsze tym czas do uzyskania remisji był dłuższy,
- b) długością trwania epizodu choroby a stężeniem IL-1 $\beta$  w zaostrzeniach ( dla manii – 34 osoby, dla depresji – 37 osób );  
dłuższym epizodom choroby towarzyszyło wyższe stężenie IL-1 $\beta$ .

**Tabela 5.17.1.** P-wartości korelacji porządku rang Spearmana między długością trwania epizodu choroby a wiekiem i stężeniem IL-1 $\beta$ z u pacjentów z CHAD

	<b>r Spearmana</b>	<b>p</b>
<b>epizod i wiek</b>	0,24	<b>0,04</b>
<b>epizod i IL-1<math>\beta</math>z</b>	0,46	<b>&lt;0,01</b>

epizod – długość trwania epizodu choroby (dni), z – zaostrzenie, wiek (lata)

### 5.17.2.

#### Mania

Nie wykazano żadnych korelacji między czasem trwania epizodów maniakalnych a stężeniami poszczególnych cytokin i punktacją w skali manii Younga.

### 5.17.3.

#### Depresja

Wykazano dodatnią korelację między **czasem trwania epizodu depresyjnego** a stężeniem **IL-10**. Dłuższemu czasowi trwania epizodu depresji towarzyszył wzrost stężenia IL-10.

**Tabela 5.17.3.** P-wartość korelacji porządku rang Spearmana między długością trwania epizodu a stężeniem IL-10 w depresji

	<b>r Spearmana</b>	<b>p</b>
<b>epizod i IL-10z</b>	0,36	<b>0,03</b>

## 5.18. Porównanie długości trwania epizodów depresji/manii w zależności od płci pacjentów.

( Wyniki są istotne statystycznie z  $p < 0,05$  ).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w długości trwania zarówno epizodów depresji jak i manii między kobietami a mężczyznami.

**Tabela 5.18.** P-wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania długości trwania epizodów depresji/manii u kobiet i mężczyzn

	<b>p</b>	<b>kobiety śr.±odch.std.</b>	<b>mężczyźni śr.±odch.std.</b>
<b>epizod m (dni)</b>	0,66	53,70±41,12	44,90±29,35
<b>epizod d (dni)</b>	0,23	57,55±30,87	63,00±19,92

m-mania, d-depresja, epizod-długość trwania epizodu



## 6. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

### 6.1. Ocena aktywności cytokin w stanie maniakalnym

Istnieje coraz więcej badań wskazujących na wzrost stężeń cytokin prozapalnych w manii. Wzrost stężeń IL-6, rozpuszczalnego receptora dla IL-2 i TNF- $\alpha$  u pacjentów w manii w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych jest jednym z najczęściej opisywanych wyników. Dane takie podają w swoich badaniach m.in.: Maes i wsp. (1995), O'Brien i wsp. (2006), Kupka i wsp. (2002a), Brietzke i wsp. (2009) oraz Kim i wsp. (2007). Ponadto w manii obserwowano podwyższony poziom IL-8 (O'Brien i wsp., 2006) oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (Rappaport i wsp., 1999).

Wyniki dotyczące cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10) bądź zaburzonej równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi w manii są znacznie mniej spójne.

W przeprowadzonym badaniu również u pacjentów w manii wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia IL-6 w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Ponadto stężenie IL-6 w manii było istotnie statystycznie wyższe niż w fazie remisji po epizodzie maniakalnym. W badaniu Kim i wsp. (2007) także stężenie IL-6 obniżyło się znacząco po 6 tygodniach leczenia i uzyskaniu przez pacjentów remisji objawów klinicznych. Autorzy badania sugerują, że leki normotymiczne mają właściwości immunomodulujące a sama IL-6 mogłaby być traktowana jako biologiczny marker („state marker”) manii, co wcześniej postulowali już inni badacze (Kim i wsp., 2007; Boufidou i wsp., 2004; Himmerich i wsp., 2005; Knijff i wsp., 2006; Maes i wsp., 1997; Rappaport i wsp., 1999).

W przeprowadzonym badaniu stężenie IL-6 w czasie epizodu maniakalnego było nie tylko istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do stężenia IL-6 w grupie osób zdrowych, ale również w porównaniu do pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową będących w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit.

Ponadto zaobserwowano też, że stężenie IL-6 u pacjentów w bezpośredniej remisji po epizodzie manii nadal było wyższe niż u pacjentów w co najmniej półrocznej remisji przyjmujących lit, chociaż ta różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Nie stwierdzono natomiast wzrostu stężenia TNF- $\alpha$  u pacjentów w manii, jedynie zaobserwowano, że stężenie TNF- $\alpha$  było wyższe u kobiet niż u mężczyzn, podobnie jak

stężenie IL-1 $\beta$ ; różnice w stężeniach obu cytokin między płciami nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Wykazano ponadto, że w manii wraz z wiekiem pacjentów stężenie IL-1 $\beta$  rosło. Biorąc pod uwagę pacjentów zarówno z manią jak i depresją uzyskano znamiennej statystycznie zależność między długością trwania epizodu choroby a stężeniem IL-1 $\beta$  – dłuższym epizodom choroby towarzyszyło wyższe stężenie IL-1 $\beta$ . Na podstawie powyższych zależności można przypuszczać, że u starszych osób epizody choroby są dłuższe niż u pacjentów w młodszym wieku. Jest to zgodne z uzyskaną z niniejszego badania istotną statystycznie korelacją między długością trwania epizodu choroby a wiekiem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową – im osoby były starsze tym czas do uzyskania remisji był dłuższy.

Nie znaleziono potwierdzenia korelacji ani różnic dla żadnych zmiennych klinicznych ani demograficznych dla pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, co tłumaczy się przede wszystkim niewielkimi liczebnościami badanych grup, ich znaczną heterogennością oraz różną metodologią prowadzonych badań (rozdz. 6.4).

Kim i wsp. (2007) w swoim badaniu nie stwierdzili wzrostu stężenia innych cytokin prozapalnych, np. IL-2 czy IFN- $\gamma$ , poza cytowanymi już IL-6 i TNF- $\alpha$ . Natomiast kilku autorów potwierdza obecność nadmiernej aktywacji odpowiedzi Th1 w manii (Breunis i wsp., 2003; Maes i wsp., 1995; Rappaport i wsp., 1999; Tsai i wsp., 2001). Kim i wsp. (2007) zaobserwowali natomiast, że stężenie przeciwzapalnej IL-4 układu Th2 w manii jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do osób zdrowych i odnotowali również zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi, tzn. podwyższone były stężenia IL-2 w stosunku do IL-4, TNF- $\alpha$  do IL-4, IL-6 do IL-4 oraz IFN- $\gamma$  do IL-4. Powyższe wyniki sugerują, że zaburzenia równowagi między cytokinami układu Th1 i Th2 mogą odgrywać kluczową rolę w immunopatogenezie manii.

W niniejszym badaniu u pacjentów w manii wykazano dodatnią korelację między stężeniami dwóch silnych cytokin prozapalnych - IL-6 (Th2) a IFN- $\gamma$  (Th1), tzn. wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie IFN- $\gamma$ . Jednocześnie wyższemu stężeniu prozapalnego IFN- $\gamma$  towarzyszyło wyższe stężenie przeciwzapalnej IL-4.

U pacjentów w manii z wyższymi stężeniami IFN- $\gamma$  zanotowano też większe natężenie objawów choroby wyrażające się uzyskaniem przez nich wyższej punktacji w skali manii Younga.

Stężenia prozapalnego IFN- $\gamma$  oraz przeciwzapalnej IL-10 badali m.in. Su i wsp. (2002). IL-10 jest jednym z najsilniejszych inhibitorów syntezy IFN- $\gamma$ . Autorzy wykazali, że stężenie IFN- $\gamma$  było istotnie niższe w manii i po uzyskaniu przez pacjentów remisji niż u osób zdrowych. Nie

obserwowali natomiast różnic w zakresie stężenia IL-10 w żadnej z badanych grup. Dane co do stężenia IFN- $\gamma$  w manii są jednak sprzeczne. Inni autorzy (O'Brien i wsp., 2006) wykazali, że stężenie IFN- $\gamma$  było istotnie podwyższone w manii w porównaniu do osób zdrowych, świadcząc o wzmożonej aktywności układu Th1.

W przeprowadzonym badaniu stężenie IL-10 było wyższe w manii w porównaniu do stężenia IL-10 w grupie kontrolnej pacjentów w remisji stosujących lit, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Nie wykazano różnic w natężeniu objawów klinicznych w manii między kobietami a mężczyznami.

U pacjentów w remisji po epizodzie manii wykazano, że stężenie IL-10 było istotnie statystycznie wyższe zarówno w stosunku do osób zdrowych jak i pacjentów w półrocznej remisji stosujących lit. Ponadto stężenie IL-10 zarówno w manii jak i w remisji osiągało wartości wyższe niż w grupie pacjentów w remisji stosujących lit. Powyższy wynik nie znajduje potwierdzenia w badaniu Su i wsp. (2002), w którym autorzy nie obserwowali różnic w stężeniach IL-10 między pacjentami w manii, remisji i w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Jak już pisałam, stężenie IL-6 w remisji manii było wyższe niż stężenie IL-6 w grupie kontrolnej pacjentów w remisji, jednak nie na poziomie istotnym statystycznie. Nie wykazano różnic w stężeniach IL-6 między epizodami manii a depresji, ani dla zaostrzeń ani dla remisji.

Ponadto w remisji manii zaobserwowano, że stężenie TNF- $\gamma$  było wyższe, choć nieistotnie, niż w grupie kontrolnej pacjentów w remisji przyjmujących lit. W remisji manii wraz z wiekiem pacjentów rosło u nich stężenie TNF- $\alpha$ .

U pacjentów w remisji manii wykazano w niniejszym badaniu kilka znamienych statystycznie korelacji między stężeniami cytokin, wiekiem pacjentów i punktacją w skali manii Younga. Po pierwsze obniżaniu się stężenia IL-6 towarzyszył spadek stężenia IL-2. Ponadto wraz z obniżaniem się stężenia IL-6 malało też natężenie objawów – pacjenci uzyskiwali niższą punktację w skali manii Younga. Poza tym, u pacjentów w remisji po epizodzie manii obserwowano, że wraz z obniżaniem się stężenia TNF- $\alpha$  spadało też stężenie IFN- $\gamma$ , któremu to spadkowi towarzyszyło obniżanie się stężenia IL-1 $\beta$ .

W badaniu cytowanego już Su i wsp. (2002) stężenie IFN- $\gamma$  było istotnie niższe u pacjentów w zaostrzeniu maniakalnym i po uzyskaniu przez nich remisji niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Znacząco niższe stężenie IFN- $\gamma$  zarówno w manii jak i w remisji w porównaniu do grupy osób zdrowych obserwowano również w badaniu Liu i wsp. (2004).

W remisji manii nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach poszczególnych cytokin i w punktacji w skali manii Younga między kobietami a mężczyznami.

Podsumowując należy stwierdzić, że w przeprowadzonym badaniu w remisji po epizodzie manii obserwuje się obniżanie stężeń cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  oraz IL-1 $\beta$ . Ponadto obniżaniu się stężenia IL-6 towarzyszy zmniejszenie się natężenia objawów klinicznych mierzonych punktacją skali manii Younga. W remisji manii zanotowano wyższe stężenia IL-10 w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych i do grupy pacjentów w półrocznej remisji stosujących lit.

## 6.2. Ocena aktywności cytokin w depresji

U chorych na depresję wskazuje się na zaburzenia regulacji czynności układu odpornościowego tj. na elementy zarówno osłabienia jak i jego patologicznej aktywacji. Jednym z elementów patologicznej aktywacji immunologicznej w depresji jest zwiększenie sekrecji niektórych cytokin, głównie interleukin działających prozapalnie, takich jak IL-1 i IL-6. Na początku lat 1990 Smith, zaproponował tzw. „makrofagową” hipotezę patogenezy depresji postulującą kluczową rolę nadmiernego wydzielania cytokin przez makrofagi.

Dotychczas zajmowano się depresją niezależnie od jej przynależności diagnostycznej. Badań, które by uwzględniały tylko depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest niewiele. Jeszcze mniej jest badań, które obejmują pacjentów z obydwoma biegunami CHAD oraz osoby zdrowe tworzące grupę kontrolną.

Wyniki badań wskazują na istotną rolę IL-1 w patogenezie depresji. W większości badań u chorych na depresję stwierdza się istotny wzrost stężenia IL-1 $\beta$ . Zjawisku temu zwykle towarzyszy wzrost stężenia białek ostrej fazy, również będących wykładnikami stanu zapalnego. Podwyższone stężenie IL-1 $\beta$  i IL-6 potwierdzają cytowane już wcześniej badania. W przypadku depresji istnieją propozycje, aby wzrost stężenia IL-6 uznać za jej biologiczny marker. W niniejszym badaniu nie potwierdzono wzrostu stężenia IL-6 w zaostrzeniu depresji.

W przeprowadzonym badaniu u pacjentów z zaostrzeniem depresji wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie IL-1 $\beta$  w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych ochotników. Stężenie IL-1 $\beta$  było też wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów w minimum 6-miesięcznej remisji stosujących lit.

Również wyższe stężenie w depresji w stosunku do stężenia u osób zdrowych osiągnęła IL-10, ale ta różnica była niezamienna statystycznie. Natomiast stężenie IL-10 w zaostrzeniu depresji było istotnie statystycznie wyższe niż stężenie IL-10 w grupie kontrolnej pacjentów w półrocznej remisji przyjmujących lit.

Depresja stanowi najczęstsze powikłanie psychopatologiczne kuracji interferonem. Badania wskazują, że w mechanizmie depresjogennego działania interferonu istotną rolę odgrywa obniżenie poziomu serotoniny uwarunkowane wpływem na metabolizm tryptofanu. Na rolę układu serotonergicznego w neuroimmunologii depresji wskazują również wyniki pracy, w której badano ekspresję cytokin i transportera serotoniny (5HTT) w leukocytach

u chorych na depresję i wykazano wzrost ekspresji genów dla IL-1beta, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i 5HTT w porównaniu z osobami zdrowymi. Po kuracji fluoksetyną ekspresja dla IFN- $\gamma$  i 5HTT uległa zmniejszeniu.

W niniejszym badaniu u pacjentów z zaostrzeniem depresji wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie IFN- $\gamma$  w porównaniu do remisji po epizodzie depresji. Stężenie IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu depresji było też znamienne statystycznie wyższe w porównaniu do stężenia IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu manii. Ponadto stężenie IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu depresji osiągnęło istotnie wyższą wartość w porównaniu do stężenia IFN- $\gamma$  w grupie kontrolnej zdrowych ochotników. Stężenie IFN- $\gamma$  w zaostrzeniu depresji było też wyższe niż w grupie kontrolnej pacjentów w półrocznej remisji stosujących lit.

Porównania wielokrotne potwierdziły opisane powyżej wyniki dla IFN- $\gamma$  w analizowanych grupach – stężenie IFN- $\gamma$  było istotnie statystycznie wyższe w depresji w porównaniu do manii, grupy zdrowych ochotników i grupy pacjentów w półrocznej remisji przyjmujących lit. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach pozostałych cytokin między pacjentami z zaostrzeniem depresji i zaostrzeniem manii.

Pacjenci z depresją uzyskiwali istotnie statystycznie wyższą punktację w skali depresji Hamiltona w porównaniu do pacjentów w remisji na licie.

U pacjentów z zaostrzeniem depresji wykazano dodatnie korelacje między stężeniem IFN- $\gamma$  a IL-10 oraz między IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ . Z jednej strony wraz ze wzrostem stężenia IFN- $\gamma$  rosło stężenie IL-10, a z drugiej strony wzrostowi stężenia IFN- $\gamma$  towarzyszył wzrost TNF- $\alpha$ . W zaostrzeniu depresji wykazano ponadto wyższe stężenie TNF- $\alpha$  w porównaniu do stężenia u pacjentów z grupy kontrolnej w remisji stosujących lit, ale ta różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Zaobserwowano jeszcze dwie zależności, przy czym żadna z nich nie osiągnęła istotności statystycznej. Wraz z wiekiem pacjentów z depresją rosło stężenie IL-6. Również u starszych pacjentów z zaostrzeniem depresji notowano bardziej nasilone objawy wyrażające się wyższą punktacją w skali depresji Hamiltona.

Wykazano istotną różnicę w stężeniu IL-6 między kobietami a mężczyznami z zaostrzeniem epizodu depresji. U mężczyzn stężenie IL-6 było wyższe niż u kobiet.

Zaobserwowano ponadto różnicę w stężeniu IL-1 $\beta$  między kobietami a mężczyznami z epizodem depresji, która jednak nie jest istotna statystycznie. U kobiet stężenie IL-1 $\beta$  było wyższe niż u mężczyzn.

Wykazano również dodatnią korelację między czasem trwania epizodu depresyjnego a stężeniem IL-10. Dłuższemu czasowi trwania epizodu depresji towarzyszył wzrost stężenia IL-10.

Stężenie IFN- $\gamma$  było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy zdrowych osób nie tylko w zaostrzeniu depresji, ale również w remisji depresji. Ponadto stężenie IFN- $\gamma$  było znamiennie wyższe w remisji depresji również w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów w remisji stosujących lit. Stężenie IFN- $\gamma$  było też wyższe w porównaniu do tej grupy kontrolnej u pacjentów z zaostrzeniem depresji.

W przebadanej grupie pacjentów z remisją depresji zanotowano także większe nasilenie objawów depresji (wyższą punktację w skali depresji Hamiltona) w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów w co najmniej półrocznej remisji leczonych litem.

U pacjentów w bezpośredniej remisji po epizodzie depresji wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie TNF- $\alpha$  w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej w co najmniej półrocznej remisji stosujących lit.

U pacjentów w remisji po epizodzie depresji wykazano dodatnie korelacje między stężeniami: IL-6 a TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$  a IL-1 $\beta$ . Oznacza to, że wyższemu stężeniu IL-6 u pacjentów z remisją depresji towarzyszyło wyższe stężenie TNF- $\alpha$ . Wraz ze wzrostem stężenia TNF- $\alpha$  rosło stężenie IFN- $\gamma$ , a wzrostowi IFN- $\gamma$  towarzyszył wzrost IL-1 $\beta$ .

Nie wykazano różnic w stężeniach poszczególnych cytokin między remisją depresji i remisją manii.

U pacjentów w remisji depresji nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między wiekiem a stężeniami poszczególnych cytokin i natężeniem objawów mierzonych skalą depresji Hamiltona.

Zaobserwowano natomiast różnicę w punktacji skali depresji Hamiltona między kobietami a mężczyznami w remisji depresji, która jednak nie jest istotna statystycznie. U mężczyzn natężenie objawów depresji było wyższe niż u kobiet.

### **6.3. Grupa kontrolna pacjentów w co najmniej półrocznej remisji**

#### **stosujących lit (grupa kontrolna II)**

Nieliczne badania, w których oceniano aktywność cytokin w eutymii podają utrzymywanie się podwyższonego stężenia IL-4 u pacjentów w remisji (Brietzke i wsp., 2009), jednak sam autor wskazuje, że podwyższone stężenie IL-4 mogło być wynikiem pobrania próbek krwi w zbyt krótkim czasie od osiągnięcia przez pacjentów remisji. W innych badaniach odnotowano niższe stężenia IL-2, IL-6 i IL-10 u pacjentów w remisji przewlekle stosujących lit w porównaniu do osób zdrowych (Boufidou i wsp., 2004). W większości badań, w których mierzono stężenie IL-10 w manii, depresji i w remisji, nie znaleziono różnic w stężeniach tej cytokiny (Sue i wsp., 2002; Liu i wsp., 2004; O'Brien i wsp., 2006, Brietzke i wsp., 2009).

W najnowszym badaniu, pierwszym oceniającym stężenia cytokin u pacjentów w co najmniej 4-tygodniowej remisji, stosujących lit w monoterapii oraz u pacjentów w remisji, którzy od co najmniej 4 tygodni nie zażywali żadnych leków psychotropowych w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych uzyskano następujące wyniki : stężenia TNF- $\alpha$  i IL-4 były wyższe u pacjentów leczonych litem niż u osób zdrowych i u pacjentów bez leków (Guloksuz i wsp., 2010). W związku z tym, że stężenie TNF- $\alpha$  u pacjentów bez leków nie było podwyższone, a u pacjentów z monoterapią litem tak, autorzy uważają, że prawdopodobnie jest to wynik wpływu na te stężenia litu a nie wpływ samej choroby afektywnej dwubiegunowej na układ immunologiczny. Nie wykazano żadnych różnic w stężeniach cytokin między pacjentami nie stosującymi leków a osobami zdrowymi, nie odnotowano też żadnych korelacji między stężeniami cytokin, stężeniami litu a długością trwania terapii litem w obu grupach pacjentów. Z badania tego wynika, że leczenie litem ma wpływ na profil cytokin oraz że pacjenci w remisji, którzy nie stosują leków nie różnią się pod względem cytokin od osób zdrowych.

Niniejsze badanie jest prawdopodobnie pierwszym, w którym oceniano aktywność cytokin we wszystkich fazach choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym uwzględniając zarówno remisję bezpośrednio po ostrym epizodzie depresji i manii jak i remisję trwającą od kilku miesięcy, tu- od co najmniej 6 miesięcy; Guloksuz i wsp. (2010) podają w swoim artykule, że podobne badanie nie istnieje. Pacjenci z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej leczący się w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych



w Poznaniu, stosujący lit w mono- (10 osób) lub politerapii (16 osób – lit + leki inne niż normotymiczne; 19 osób – lit + różne leki psychotropowe, w tym leki normotymiczne) stanowili drugą grupę kontrolną. Było to 45 osób, 30 kobiet i 15 mężczyzn; średnia wieku wynosiła 57,6 lat, dla kobiet 59,3 lat, dla mężczyzn 54,1 lat.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono różnic w stężeniach poszczególnych cytokin między grupą pacjentów w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji stosujących lit (grupa kontrolna II) a grupą kontrolną zdrowych osób (grupa kontrolna I). Wynik ten jest w zgodzie z wynikami badań innych autorów, w których wykazano, że pacjenci z depresją w przebiegu zarówno choroby afektywnej jednobiegunowej jak i dwubiegunowej leczeni litem wraz z uzyskaniem remisji uzyskiwali normalizację parametrów układu immunologicznego.

Ponadto stwierdzono, że stężenie IL-10 w grupie pacjentów z półroczną remisją było istotnie statystycznie wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między stężeniami poszczególnych cytokin ani punktacją w skali depresji Hamiltona a długością stosowania litu (lata) przez pacjentów z grupy kontrolnej II.

Zaobserwowano natomiast odwrotnie proporcjonalną korelację między wiekiem pacjentów w remisji przyjmujących lit a stężeniem IFN- $\gamma$ , chociaż zależność ta nie jest znamienne statystycznie. U pacjentów starszych obserwowano niższe stężenia IFN- $\gamma$ .

Natężenie objawów mierzone skalą depresji Hamiltona odwrotnie proporcjonalnie korelowało z długością trwania remisji w grupie kontrolnej II. Im dłuższa remisja tym niższa punktacja w skali depresji Hamiltona.

Wykazano również odwrotnie proporcjonalną zależność między stężeniem IFN- $\gamma$  u pacjentów w remisji stosujących lit a długością trwania remisji, choć nieznamiennie statystycznie; wraz z czasem trwania remisji stężenie IFN- $\gamma$  zmniejszało się.

U pacjentów w grupie kontrolnej II wykazano 3 istotne statystycznie korelacje między stężeniami cytokin. Wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie IFN- $\gamma$ . Podobnie wzrostowi stężenia IL-1 $\beta$  towarzyszył wzrost stężenia IFN- $\gamma$ . Wyższemu stężeniu IL-10 towarzyszyło wyższe stężenie TNF- $\alpha$ .

## 6.4. Ograniczenia dotyczące wyników uzyskanych w niniejszej pracy

Dotychczasowe badania nad zmianami zachodzącymi w układzie immunologicznym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej niewątpliwie dostarczają danych na istnienie związku między wykładnikami stanu zapalnego a patofizjologią, jak również fenomenologią, współchorobowością i odpowiedzią na leczenie zarówno epizodów depresyjnych jak i maniakałnych. Niestety dotąd uzyskiwane wyniki są często źródłem niespójnych, a wręcz sprzecznych danych zarówno co do kierunku zachodzących procesów (aktywacja/supresja procesu zapalnego) w układzie immunologicznym jak i faktu ustalenia co jest przyczyną a co konsekwencją zachodzących zmian.

Interpretując otrzymane wyniki należy zwrócić uwagę na takie czynniki ograniczające czy modyfikujące uzyskiwane rezultaty jak wielkość i heterogenność badanych grup.

W większości badań liczebność grup jest zbyt niska, by uzyskane wyniki cechowały się odpowiednią istotnością statystyczną. Dodatkowo pacjenci różnią się od siebie wiekiem, płcią, ale także długością trwania choroby, wiekiem zachorowania, częstością nawrotów, typem choroby - typ I, typ II, *rapid cycling*, depresja/mania psychotyczna (Rothermundt i wsp., 2001a, 2001b). Ponadto nie brany jest pod uwagę czas, jaki minął od początku epizodu choroby do chwili włączenia osoby do badania. Coraz więcej autorów podkreśla, że kluczową rolę dla uzyskiwanych wyników ma metodologia badania, w tym różne metody zastosowane do oznaczenia stężeń cytokin; tylko dwukrotny pomiar tych stężeń, nie uwzględniający dynamiki zmian zachodzących w układzie immunologicznym.

Nie mniej ważne od wyżej wymienionych są schorzenia współwystępujące u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Z drugiej strony fakt wykluczania z badanych grup pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami, np. z uzależnieniami od alkoholu czy nikotyny, oddala badaną grupę od realnych pacjentów i wyników, które by u nich uzyskano. W przypadku nadużywania alkoholu, palenia tytoniu, braku lub niskiej aktywności fizycznej (Moldovenau i wsp., 2001) oraz zaburzeń snu obserwuje się wzrost stężenia  $\uparrow$  IL-6, TNF- $\alpha$  (Motivala i wsp., 2005; Irwin i wsp., 2006), a także wzmożoną transkrypcja mRNA dla tych cytokin. Zarówno nadużywanie alkoholu jak i palenie papierosów wiążą się ze wzrostem natężenia uogólnionego stanu zapalnego (Gan i wsp., 2005; Imhof i wsp., 2001). Kolejnym elementem modyfikującym uzyskiwane wyniki jest aktualna lub poprzedzająca włączenie pacjenta do badania stosowana u niego farmakoterapia, w tym leki normotymiczne, przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwzapalne, steroidy ( Haack i wsp., 1999;

Himmerich i wsp., 2005 ). Otyłość jest kolejnym czynnikiem modyfikującym uzyskiwane wyniki dotyczące parametrów układu immunologicznego u pacjentów z CHAD. W otyłości, podobnie jak w CHAD, stwierdza się wzrost stężeń CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$  (Das, 2001).

Jak widać czynników wpływających na stan układu immunologicznego jest bardzo dużo i prawdopodobnie nie jest możliwe zaprojektowanie idealnego pod tym kątem badania, ale należy dążyć do zminimalizowania ich wpływu.

## 7. PODSUMOWANIE

Dotychczasowe badania neuroimmunologiczne prowadzone w chorobach afektywnych dotyczyły głównie depresji, niezależnie od jej przynależności diagnostycznej do choroby afektywnej.

Badania nad neuroimmunologią depresji były zawsze ściśle związane z badaniami nad zmianami układu odpornościowego uwarunkowanymi sytuacjami stresu. Od lat 1980-tych jako mechanizm patogenetyczny depresji uważa się dysfunkcję osi „stresowej”, czyli osi podwzgórze- przysadka- nadnercza (PPN) i niemożność jej prawidłowej regulacji w następstwie sytuacji stresowych, co pociąga za sobą konsekwencje w zakresie dysfunkcji układu odpornościowego. U chorych na depresję wskazuje się na zaburzenia regulacji czynności układu odpornościowego tj. na elementy zarówno osłabienia jak i jego patologicznej aktywacji. Elementem patologicznej aktywacji immunologicznej jest m.in. zwiększenie sekrecji niektórych cytokin, głównie interleukin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6. Na początku lat 90-tych Smith, zaproponował tzw. „makrofagową” hipotezę patogenetyczną depresji postulującą istotną rolę nadmiernego wydzielania cytokin przez makrofagi. U chorych na depresję stwierdzono istotny wzrost sekrecji IL-1 $\beta$ , która wpływa również na czynność osi PPN. Istnieje wzajemna zależność o charakterze sprzężenia zwrotnego ujemnego między produkcją IL-1 $\beta$  a nadczynnością osi PPN, której dysregulacja może odgrywać rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się klinicznych i biochemicznych objawów depresji. IL-6 jest jedną z głównych cytokin działających prozapalnie, której wzrost stężenia u chorych na depresję stwierdza się w większości badań. U pacjentów z depresją opisywano również wzrost stężenia innych cytokin prozapalnych. W przeprowadzonym badaniu odnotowano w depresji wzrost stężenia IFN- $\gamma$  oraz IL-1 $\beta$  w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób. Ponadto zarówno IFN- $\gamma$  jak i IL-1 $\beta$  cechowały się istotnie statystycznie wyższymi stężeniami u pacjentów z depresją w porównaniu do pacjentów w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji leczonych litem. Stężenie IFN- $\gamma$  było też znacząco wyższe w depresji w porównaniu do remisji i w porównaniu do manii. Wzrostowi stężenia IFN- $\gamma$  towarzyszył wzrost prozapalnego TNF- $\alpha$  oraz przeciwzapalnej IL-10. Zaobserwowano, że u mężczyzn stężenie IL-6 było wyższe w porównaniu z kobietami, natomiast u kobiet odnotowano tendencję do występowania wyższego stężenia IL-1 $\beta$  w porównaniu z mężczyznami. Zarówno

stężenie IL-6 jak i nasilenie objawów klinicznych w depresji pozytywnie korelowały z wiekiem.

Wyniki badań neurobiologicznych wskazują, że zmiany biochemiczne w manii mogą mieć postać zmian podobnych do depresji, ale również odrębnych. Dotyczy to prawdopodobnie również zmian w zakresie układu odpornościowego. Kim i wsp. (2007) przedstawili hipotezę, zgodnie z którą wzrost aktywności cytokin prozapalnych oraz zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi mogą odgrywać znaczącą rolę w patogenezie manii. U pacjentów z manią najczęściej opisywane są wyższe niż w grupie kontrolnej zdrowych osób stężenia prozapalnych cytokin układu Th2 i Th1 - IL-6 i TNF- $\alpha$ , ale też prozapalnej IL-8, sIL-2R oraz przeciwzapalnej IL-4. Jednak dane na temat cytokin przeciwzapalnych w manii są rzadsze i mniej spójne niż dla cytokin prozapalnych.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono wzrost stężenia IL-6 w porównaniu zarówno do osób zdrowych jak i do pacjentów w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji leczonych litem; poza tym stężenie IL-6 było też znamienne wyższe w manii niż w bezpośredniej po niej remisji. Stężenie IL-6 w bezpośredniej remisji nadal pozostawało na wyższym poziomie niż u pacjentów w remisji półrocznej stosujących lit, choć różnica ta nie była znamienne statystycznie.

Podwyższonemu stężeniu IL-6 towarzyszył wzrost również prozapalnego IFN- $\gamma$ . Z kolei wzrostowi tej ostatniej cytokiny towarzyszył wzrost IL-4, a także większe natężenie objawów klinicznych wyrażające się wyższą punktacją w skali manii Younga. U pacjentów w manii stwierdzono też tendencję do wyższego stężenia IL-10 w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej będących w półrocznej remisji i stosujących lit. W remisji manii stężenie IL-10 nadal pozostawało wyższe w porównaniu do stężenia u osób zdrowych i u pacjentów w półrocznej remisji stosujących lit. W remisji manii stwierdzono kilka istotnych statystycznie korelacji; obniżaniu się stężenia IL-6 towarzyszył spadek stężenia IL-2 oraz niższa punktacja w skali manii Younga. Obniżaniu się stężenia TNF- $\alpha$  towarzyszyło mniejsze stężenie IFN- $\gamma$ , a wraz ze spadkiem stężenia IFN- $\gamma$  malało stężenie IL-1 $\beta$ . Wykazano ponadto, że w manii wraz z wiekiem pacjentów stężenie IL-1 $\beta$  rośnie.

Biorąc pod uwagę pacjentów zarówno z manią jak i depresją uzyskano znamienne statystycznie zależność między długością trwania epizodu choroby a stężeniem IL-1 $\beta$  – dłuższym epizodom choroby towarzyszyło wyższe stężenie IL-1 $\beta$ . Wykazano również, że istnieje statystycznie znamienne korelacja między długością trwania epizodu choroby a wiekiem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową – im osoby były starsze tym czas do uzyskania remisji był dłuższy.

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono wzrostu stężenia TNF- $\alpha$  u pacjentów w manii, jedynie zaobserwowano, że stężenie TNF- $\alpha$  było wyższe u kobiet niż u mężczyzn, podobnie jak stężenie IL-1 $\beta$ .

Ciekawą obserwacją jest wynik braku różnic w stężeniach poszczególnych cytokin między grupą pacjentów w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji stosujących lit a grupą kontrolną zdrowych osób, który otrzymano w przeprowadzonym badaniu. Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między stężeniami poszczególnych cytokin ani punktacją w skali depresji Hamiltona a długością stosowania litu przez pacjentów z grupy kontrolnej II. Stwierdzono, że stężenie IL-10 w grupie pacjentów w półrocznej remisji leczonych litem było istotnie statystycznie wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Natężenie objawów mierzone skalą depresji Hamiltona odwrotnie proporcjonalnie korelowało z długością trwania remisji w tej grupie kontrolnej; im dłuższa była remisja tym niższa punktacja w skali depresji Hamiltona. W badaniach różnych autorów odnotowano niższe stężenia w porównaniu do osób zdrowych IL-2, IL-6, IL-10 u pacjentów w remisji przewlekłe stosujących lit. W jednym z najnowszych badań zaobserwowano, że stężenia TNF- $\alpha$  i IL-4 były wyższe u pacjentów przyjmujących lit niż u osób zdrowych i u pacjentów bez leków; nie wykazano żadnych różnic w stężeniach cytokin między pacjentami nie stosującymi leków a osobami zdrowymi, nie odnotowano też żadnych korelacji między stężeniami cytokin, stężeniami litu a długością trwania terapii litem w obu grupach pacjentów. Najważniejsze wnioski, które wypływają z badań uwzględniających pacjentów w eutyminie to fakt, że leczenie, w tym stosowanie litu, ma wpływ na profil cytokin oraz że pacjenci w remisji, którzy nie stosują leków nie różnią się pod względem profilu cytokin od osób zdrowych. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono też różnic między pacjentami w półrocznej remisji leczonymi litem a osobami zdrowymi.

Podsumowując wyniki uzyskane w niniejszym badaniu należy podkreślić stwierdzenie braku różnic w profilu cytokin między pacjentami w półrocznej remisji leczonymi litem a osobami zdrowymi. Wykazano również, że stężenia cytokin u pacjentów z bezpośrednią remisją po ostrym epizodzie choroby różnią się zarówno od tych mierzonych u pacjentów z półroczną remisją jak i od tych uzyskiwanych od osób zdrowych. W remisji po epizodzie manii utrzymywało się podwyższone stężenie IL-10 i to zarówno w porównaniu do osób zdrowych jak i pacjentów z półroczną remisją. Natomiast w bezpośredniej remisji po epizodzie depresji na podwyższonym poziomie utrzymywało się stężenie IFN- $\gamma$  zarówno w stosunku do osób zdrowych jak i pacjentów z kilkumiesięczną remisją. Jak widać ustąpienie we wczesnej remisji objawów psychopatologicznych mierzonych skalami klinicznymi nie

wiąże się z normalizacją stężeń cytokin, która wymaga dłuższego czasu. Zastanawiające jest co dzieje się w przypadku nawrotu choroby, czy zmiany w profilu cytokin poprzedzają pojawienie się objawów klinicznych, czy są wtórne do nich. Jeśli jednak to zaburzenia w obrębie cytokin odpowiadałyby przynajmniej częściowo za wystąpienie objawów psychopatologicznych, to oznacza, że musiałyby poprzedzać je w czasie i być może mogłyby być pomocne do wczesnego wykrywania nawrotu choroby czy określania zwiększonego ryzyka takiego nawrotu u danej osoby.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy można powiedzieć, że zarówno w depresji jak i w manii obserwuje się wzrost stężeń cytokin prozapalnych, głównie IL-6 i TNF- $\alpha$  świadczący o nadmiernej aktywacji odpowiedzi immunologicznej zarówno typu Th1 jak i Th2. W okresie remisji następuje normalizacja stężeń cytokin. Stężenia cytokin w dostatecznie długiej remisji nie różnią się od tych u osób zdrowych, a istnienie ewentualnych różnic raczej tłumaczyć należy immunomodulującym wpływem farmakoterapii. Można zatem powiedzieć, że zaburzenia układu immunologicznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej mają charakter zależny od fazy choroby. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych danych, by stężenia cytokin móc uznać za wiarygodne biomarkery CHAD.

Dotychczasowe badania nie przyniosły też odpowiedzi na pytanie czy zmiany w stężeniach cytokin w ostrym epizodzie choroby wynikają z ich roli w patofizjologii CHAD. Uwzględniając wpływ zaburzeń snu i aktywności fizycznej na produkcję cytokin można przypuszczać, że zmiany w stężeniach cytokin w zaostrzeniach CHAD mogą być wtórne do fizjologicznych objawów manii czy depresji (Moldoveanu i wsp., 2001; Patel i wsp., 2009). Niezależnie od stanu faktycznego relacja ta ma charakter dwukierunkowy, a same cytokiny zaostrzają objawy choroby. Stąd stosowanie leczenia immunomodulującego w ostrej fazie choroby może pozwolić przerwać mechanizm błędnego koła.

Wydaje się, że do rozwoju postępu wiedzy na temat immunopatofizjologii CHAD niezbędne są duże prospektywne badania zmiennych immunologicznych we wszystkich fazach choroby afektywnej dwubiegunowej w grupie tych samych pacjentów.

## 8. WNIOSKI

1. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową istnieją wykładniki nieprawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego noszące cechy zarówno aktywacji jak i supresji odpowiedzi immunologicznej.
2. W przeprowadzonym badaniu odnotowano korelacje między natężeniem objawów choroby a stężeniami poszczególnych cytokin. W manii wyższemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło większe natężenie objawów choroby wyrażające się wyższą punktacją w skali manii Younga. W remisji manii niższe stężenie IL-6 korelowało z mniejszym natężeniem objawów klinicznych.
3. Profil cytokin, których stężenia osiągnęły istotność statystyczną różnił się dla manii i depresji. W manii obserwowano podwyższone stężenie IL-6 w stosunku do osób zdrowych, a w depresji podwyższone było stężenie IFN- $\gamma$  zarówno w stosunku do osób zdrowych jak i pacjentów w remisji stosujących lit. Podobieństwo dotyczyło jedynie stężenia TNF- $\alpha$ , które zarówno w remisji bezpośrednio po epizodzie manii jak i depresji było znamienne wyższe w porównaniu do stężenia u pacjentów w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji stosujących lit.
4. Uzyskanie poprawy klinicznej związane jest ze zmianami w stężeniach poszczególnych cytokin. Po poprawie stanu manii zmniejszyło się istotnie stężenie IL-6. W remisji po epizodzie depresji odnotowano znamienne obniżenie się stężenia IFN- $\gamma$ . U pacjentów w półrocznej remisji stosujących lit nastąpiła normalizacja stężeń cytokin i nie różnili się oni ich profilem od osób zdrowych.



## 9. STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena aktywności układu immunologicznego – stężeń wybranych cytokin- u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową zarówno w trakcie epizodów depresji jak i manii oraz w stanie remisji, a także porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi w grupie osób zdrowych i w grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową będących w stanie co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji i przyjmujących lit.

Badaniem objęto pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Rozpoznanie postawiono w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV. Warunkiem włączenia pacjentów do badania był brak współistniejących schorzeń o podłożu autoimmunologicznym oraz chorób somatycznych wpływających na aktywność układu immunologicznego. Grupę badaną dla oznaczenia cytokin stanowiło 76 pacjentów,( 53 kobiety i 23 mężczyzn); 35 osób było hospitalizowanych z powodu epizodu maniakalnego (22 kobiety i 13 mężczyzn), a 41 z powodu epizodu depresji (31 kobiet i 10 mężczyzn). Grupę kontrolną osób zdrowych stanowiło 78 osób, 43 kobiety i 35 mężczyzn. Drugą grupę stanowili pacjenci z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej leczący się w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, stosujący lit w mono- (10 osób) lub politerapii (35 osób), 30 kobiet i 15 mężczyzn. Oceny stanu psychicznego osób badanych dokonano przy zastosowaniu skal klinicznych: 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona oraz 11-punktowej Skali Manii Younga.

Celem oznaczenia stężeń poszczególnych cytokin w surowicy każdy pacjent miał 2-krotnie pobieraną krew – w zaostrzeniu ( epizod depresji lub manii) oraz po uzyskaniu remisji objawów. W obydwu grupach kontrolnych osoby miały krew pobieraną 1-krotnie. Oznaczono stężenia następujących cytokin- Th1: IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Th2: IL-4, IL-6, IL-10 oraz interleukiny IL-1 $\beta$ . Do oceny stężeń cytokin Th1/Th2 w surowicy krwi wykorzystano metodę cystometrii przepływowej.

U pacjentów w manii wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia IL-6 w porównaniu do obu grup kontrolnych. Ponadto stężenie IL-6 w manii było istotnie wyższe niż w remisji. U pacjentów w manii wykazano dodatnią korelację między stężeniami cytokin prozapalnych - IL-6 (Th2) a IFN- $\gamma$  (Th1). Jednocześnie wraz ze wzrostem prozapalnego IFN- $\gamma$  rosło stężenie przeciwzapalnej IL-4. U pacjentów w remisji po epizodzie manii wykazano, że stężenie IL-10 było wyższe zarówno w stosunku do osób zdrowych jak i pacjentów w półrocznej remisji stosujących lit. Ponadto stężenie IL-10 zarówno w manii jak i w remisji

osiągało wartości wyższe niż w grupie pacjentów w remisji stosujących lit. Nie wykazano różnic w stężeniach IL-6 między epizodami manii a depresji, ani dla remisji po tych epizodach. U pacjentów w manii większemu stężeniu IFN- $\gamma$  towarzyszyło większe natężenie objawów choroby wyrażające się wyższą punktacją w skali manii Younga. W remisji manii niższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło mniejsze natężenie objawów klinicznych w skali Younga. U pacjentów w okresie epizodu depresji wykazano wyższe stężenie IL-1 $\beta$  w porównaniu do osób zdrowych. Stężenie IL-1 $\beta$  było też wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów w remisji na licie. Stężenie IFN- $\gamma$  było wyższe w depresji w porównaniu do manii, zdrowych ochotników i pacjentów w półrocznej remisji przyjmujących lit. Nie stwierdzono różnic w stężeniach poszczególnych cytokin między grupą pacjentów w co najmniej 6-ciomiesięcznej remisji stosujących lit a grupą kontrolną zdrowych osób.

Uzyskane wyniki świadczą o zaburzeniach w obrębie układu immunologicznego u pacjentów z zaostrzeniem CHAD. Zaburzenia te mają charakter zarówno aktywacji jak i supresji odpowiedzi immunologicznej. Uzyskanie poprawy klinicznej pod wpływem leczenia farmakologicznego związane jest ze zjawiskiem immunoregulacji i u pacjentów w remisji skutkuje normalizacją stężeń cytokin, powodując, że ich wartości nie różnią się od tych stwierdzanych u osób zdrowych.

## 10. SUMMARY

The aim of the study was to examine the activity of the immune system – the cytokine profiles – in bipolar patients during manic and depressive episodes and in remission, and to compare the results to those obtained in healthy controls and in bipolar patients in 6-months' remission treated with lithium.

The study was performed on 76 bipolar patients, 53 women and 23 men, hospitalized in the Department of Adult Psychiatry, University of Medical Sciences in Poznan. They all met DSM-IV and ICD-10 criteria for bipolar disorder. The cytokine status was assessed in 35 patients with mania (22 women, 13 men) and 41 patients with depression (31 women, 10 men). The control group consisted of 78 healthy individuals (43 women, 35 men). The other control group was made up with bipolar patients from the Outpatient Clinical Unit treated with lithium as a monotherapy (10 persons) and as a politherapy (35 persons); 30 women and 15 men. The patients' mental status was assessed with Young Mania Rating Scale (YMRS, 11 item) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, 17 item). For cytokine measurements blood samples were drawn from each patient twice – while an acute episode and in remission. Individuals from both control groups were examined once. Serum samples were tested for concentrations of : IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  using the Human Th1/Th2 Cytometric Bead Array method.

Concentration of IL-6 was higher during manic state compared to both control groups. Additionally, IL-6 level in mania was higher than in remission. There was a correlation between concentrations of pro-inflammatory cytokines – IL-6 (Th2) and IFN- $\gamma$  (Th1). Simultaneously, increased concentration of IFN- $\gamma$  was accompanied by increased level of anti-inflammatory IL-4. Concentration of IL-10 was higher in patients in remission after manic episodes than in healthy controls and patients in 6-months' remission treated with lithium. Moreover, concentration of IL-10 in mania and in remission was higher comparing to patients with remission using lithium. There were no differences in IL-6 concentrations between mania, depression and in remission after acute episodes. In manic patients raising of IFN- $\gamma$  level was accompanied by more severe symptoms evaluated with YMRS. In remission after mania there was a correlation between IL-6 concentration and the intensity of manic state (YMRS). Concentration of IL-1 $\beta$  was higher in depressed patients comparing to healthy subjects and patients in 6-months' remission under lithium treatment. IFN- $\gamma$  level was higher in depressed patients comparing to manic patients and subjects from both control groups.

There were no differences of cytokine concentrations between patients in 6-months' remission treated with lithium and healthy controls.

The results obtained in this study show disturbances of the immune system in bipolar patients. These disturbances have features of either decrease or pathological increase of the immune response. Clinical improvement observed after pharmacological treatment seems to be connected with immunomodulation process that results in normalization of cytokine levels in bipolar patients in remission.

## 11. PIŚMIENICTWO

1. Ader R., Felten D.L., Cohen N. Psychoneuroimmunology, Volume 1. Academic Press 2001; xxi-xxiii.
2. Akbar A., Cook J.E. Regulacja odpowiedzi immunologicznej. W: Żeromski J.(red.) Immunologia, wyd.1. Urban &Partner, Wrocław, 2007; 317-236.
3. Akiskal H.: Mood disorders: Clinical Features, [w:] Kaplan H., Sadock B.: Comprehensive Textbook of Psychiatry (7th ed.), Lippincott Williams a. Wilkins. Philadelphia 2000; 1338-1385.
4. Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W. Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? Arch. Gen. Psychiatry 1985; 42: 1093-1096.
5. Bai O., Zhang H., Li X.-M. Antipsychotic drugs clozapine and olanzapine upregulate bcl-2 mRNA and protein in rat frontal cortex and hippocampus. Brain Research 1010; 81-86.
6. Banks WA, Kastin AJ. Relative contributions of peripheral and central sources to level of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: assesment with species-specific enzyme immunoassays. J. Neuroimmunol. 1997; 79: 22-28.
7. Barkhudaryan N, Dunn AJ. Molecular mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo- pituitary-sdrenocortical axis. Neurochem. Res. 1999; 24: 1169-1180.
8. Bartrop R, Luckhurst E, Lazarus L. Depressed lymphocyte function after bereavement. Lancet 1977; 1: 834-836.
9. Bode L, Durrwald R, Rantam FA. First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. Mol. Psychiatry 1996; 1: 200-212.
10. Bode L., Herszt R, Czech G. Borna disease virus infection and affective disorders in man. Arch. Virol. 1993; 7 (suppl.): 159-167.
11. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. Biol. Psychiatry 2003; 53: 157-165.
12. Brietzke E, Stertz L, Fernandes B, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, Chies JA, Kapczinski F. Comparisone of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2009; 116: 214-217.

13. Capuron L, Neurater G, Musselman DL. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 906-914.
14. Chen G., Huang L.D., Jiang Y.M., Manij H.k. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *Journal of Neurochemistry* 72; 1327-1330.
15. Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Słopeń A, Skibińska M, Kaczmarkiewicz-Fass M, Hauser J. Association of Tumor Necrosis Factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiol* 2008; 57: 88-94.
16. Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L. Cytokines, stress and depression: conclusion and perspectives. W: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R. red. *Cytokines, stress and depression*, New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 1999. s. 317-329.
17. Das UN. Is obesity an inflammatory condition ? *Nutrition*. 2001; 17(11-12): 953-966.
18. Deuschle M, Bode L, Schitzler P. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system activity in depression and infection with Borna disease virus and Chlamydia pneumoniae. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 469-470.
19. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 588-593.
20. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 952-955.
21. Dietrich DE, Schedlowski M, Bode L. Viro-psycho-immunological disease-model of a subtype affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 77-82.
22. Drózd W, Borkowska A, Halota W. The majority of affective disorders induced with interferon- $\alpha$  + ribavirin therapy in chronic hepatitis C are depressive mixed states. *Bipolar Disord* 2008; 10 (suppl.1): 40.
23. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
24. Gaillard RC, Spinedi E, Chautard T, Pralong FP. Cytokines, leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 2000; 917: 647-657.
25. Gan WQ, Man SFP, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Cest.* 2005; 127: 558-564.

26. Goodwin G., Sachs G.: Zaburzenia afektywne dwubiegunowe.  $\alpha$  - Medica Press. Bielsko-Biała. 2006.
27. Grzywa, A.: Oblicza psychozy. Wydawnictwo CZELEJ, Lublin, 2005.
28. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010; 126: 458-462.
29. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res.* 1999; 33: 407-418.
30. Hammond CJ, Hobby JA. Parvovirus B19 infection of brain: possible role of gender in determining mental illness and autoimmune thyroid disorders. *Med. Hypotheses* 2007 69(1):113-116.
31. Haug H. J., Arens B.: Zaburzenia afektywne. W: Freyberger H.J., Schneider W., Stieglitz R.D. (red.): Kompendium psychiatrii, psychoterapii, medycyny psychosomatycznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005; 108-126.
32. Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmacher T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology* 2005; 179: 447-451.
33. Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression. *Neuropsychobiology* 2005; 52: 202-205.
34. Imhof A, Froehlich M, Brenner H i wsp. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet.* 2001; 357: 763-767.
35. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO i wsp. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1756-1762.
36. Irvin M, Daniels M, Bloom E. Life events, depressive symptoms and immune functions. *Am. J. Psychiatry* 1987; 144: 437-441.
37. Jakóbisiak M.: Odporność nieswoista. W: Jakóbisiak M. (red.): Immunologia, wyd.2. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1995; 227-237.
38. Kim YK, Jung HG, Myrint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder *J Affect Disord.* 2007; doi:10.1016/j.jad.2007.02.018.
39. Kim SJ, Lee HJ, Koo HG, et al. Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2004a; 14:165-167.

40. Kim YK, Myrint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, Steinbush HWM. T-helper types 1,2 and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res.* 2004b;129: 267-272.
41. Knijff EM, Breunis M, Kupka RW. An imbalance in the production of IL-1 betha and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 743-753.
42. Kronfol Z, House D. Immune function in mania. *Biol. Psychiatry* 1998; 24:341-343.
43. Kupka RW, Breunis MN, Knijff E, Nolen WA, Drexhage HA. Immune activation, steroid resistance and bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2002a; 4 (suppl.1) : 73-74.
44. Kupka RW, Nolen WA, Post RM. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol. Psychiatry* 2002b; 51: 305-311.
45. 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: 317-327.
46. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J. Neuroimmunol.* 2004;150:116-122.
47. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*; 2002; 52: 93-100.
48. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL., Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, Friedman SD, Dunner DL, Renshaw PF. Frontal lobe gray matter decreases in bipolar I disorder. *Biol.Psychiatry* 2004; 55: 648-651.
49. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* ; 2006 ;8 : 65-74.
50. Maes M, Bosmans E, Calabrese C, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilisers. *Biol. Psychiatry* 1995; 29: 141-152.
51. Maes M, Bosmans E, De Jongh R. Increased serum IL-6 and IL-1-R antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997; 9: 853-858.
52. Manij H.K., Moore G.J., Rajkowska G., Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience In mood disorders. *Molecular Psychiatry* 5; 578-1093.



53. Martinowich K., Manij H.K., Lu B. New perspective of BDNF cell biology and its implications in depression. *Nature Neuroscience* 10; 1089-1093.
54. Moldovenau AI, Shephard RJ, Sheck PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001; 31: 115-144.
55. Moore G.J., Bebchuk J.M., Wilds I.B., Chen G., Manij H.K. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 356; 1241-1242.
56. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L. Inflammatory markers and sleep disturbances in major depression. *Psychosom Med* 2005; 6: 187-194.
57. Mössner R, Mikova O, Kuotsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 141-174.
58. Ng F., Berk M., Dean O., Bush A.I. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 11; 851-876.
59. O'Brien SM, Scully P, Scott LV. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J. Affect. Disord* 2006; 90: 263-267.
60. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disorder* 2007; 9: 596-602.
61. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1630-1633.
62. Padmos RC, Bekris L, Knijff EM. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 476-482.
63. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 395-407.
64. Pae CU, Lee KU, Han H et al. Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population. *Psychiatry Res* 2004; 125: 65-68.
65. Papiol S, Rosa A, Guitierrez B, Martin B, Salgado P, Catalan R, Arias B, Fananas L. Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *J Med Genet* 2004; 41: 219-223.

66. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Redline S. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009; 32: 200-204.
67. Pużyński S. Choroby afektywne nawracające. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.) *Psychiatria*. Tom II. Urban & Partner, Wrocław, 2002; 343-415.
68. Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J. Psychiatr. Res.* 1999;33:335-340.
69. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001a; 251: 90-97.
70. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord* 2001b; 63: 93-102.
71. Rybakowski J. *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2008.
72. Rybakowski J. *Neuroimmunologia schizofrenii i chorób afektywnych*. W: Losy J., Selmaj K. (red.) *Neuroimmunologia kliniczna*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2007.
73. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2, 43-47.
74. Sauder C, Muller A, Cubitt B. Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of hulaam blond-derived BDV RNA. *J. Virol.* 1994; 68: 7713-7724.
75. Schaefer M, Schmidt F, Neumer R, Scholler G, Schwarz M. Interferon-alpha, cytokines and possible implication for mood disorders. *Bipolar Disorder* 2002; 4: 111-113.
76. Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M. Suppression of lymphocyte stimulation after bereavement. *J. Am. Med. Ass.* 1983; 250: 374-377.
77. Seligmann M. E. P, Walker E. F, Rosenhan D.L.: *Zaburzenia nastroju*. W: *Psychopatologia*. Zyska i S-ka Wydawnictwo. Poznań. 2003.
78. Skinner GR, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microb Immun* 1980; 168: 139-148.
79. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M. Increased levels of alpha-1-acid glycoprotein and interleukin-6 in refractory depression. *Depression* 1995; 3: 170-175.
80. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M. Concentration and micro-heterogeneity glycoproteins of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 1996; 39: 149-155.

81. Służewska A, Rybakowski J, Suwalska A. Viral reactivation in relation to immune activation in major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998; 8 (suppl.2):187-188.
82. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* 1991; 35: 298-306.
83. Song C, Leonard BE. *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.; 2000.
84. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple – episode bipolar disorder. *Am. J. Psych.*; 2002; 159: 1841-1847.
85. Su KP, Leu SYL, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SYM. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 bipolar mania and subsequent remission. *J. Affect. Disord.* 2002; 71: 205-209.
86. Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, Leu SJ. Activation on indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 989-994.
87. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J. Affect. Disord.* 2001; 64: 185-93.
88. Tsao C-W, Lin Y-S, Chen C-C, Bai C-H, Wu S-R. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30: 899-905.
89. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine to brain communication: a new review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* 1995; 57: 1011-1026.
90. Wong M-L, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol. Psychiatry* 2008; 13: 800-812.
91. Wójciak P, Sobieska M, Kostrzewa A, Rybakowski J. Ocena aktywności wybranych elementów układu odpornościowego w depresji. *Psychiatr Pol* 2007; 41: 637-649.
92. Zhao RZ, Chen X, Yao Q, Chen C. TNF-alpha induces interleukin-8 and endothelin-1 expression in human endothelial cells with different redox pathways. *Biochem. And Biophys. Res. Commun.* 2005; 37: 985-992.

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Skala depresji Hamiltona

( HDRS, Hamilton Depression Rating Scale )

#### 1. Nastroj depresyjny

0	nie stwierdza się
1	ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu
2	ujawnia depresje spontanicznie
3	stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)
4	depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

#### 2. Poczucie winy

0	nie stwierdza się
1	poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie
2	rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości
3	przekonania, że obecna choroba jest karą, urojenia winy
4	omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

#### 3. Myśli i tendencje samobójcze

0	nie stwierdza się
1	poczucie, że nie warto żyć
2	pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną
3	myśli i tendencje samobójcze
4	próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

#### 4. Zaburzenia zasypiania

0	nie stwierdza się
1	sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen powyżej 0,5 godz.)
2	częste, znaczne trudności z zasypianiem

#### 5. Sen płytki, przerywany

0	nie stwierdza się
1	płytki, niespokojny sen
2	budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

## 6. Wczesne budzenie

0	nie stwierdza się
1	budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie
2	budzenie się zbyt wcześnie z niemożnością ponownego uśnięcia

## 7. Praca i zainteresowania

0	nie stwierdza się
1	poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej
2	utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby
3	zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby), w szpitalu: gdy pacjent podejmuje aktywność złożoną poniżej 3 godzin dziennie
4	niezdolność do pracy, przerwa w pracy, na oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności

## 8. Spowolnienie, zahamowanie (myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)

0	nie stwierdza się
1	nieznaczne
2	wyraźne spowolnienie
3	na skutek zahamowania - trudności w przeprowadzeniu badania
4	osłupienie

## 9. Niepokój, podniecenie ruchowe

0	nie stwierdza się
1	zaznaczony niepokój manipulacyjny
2	wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami
3	stałe poruszanie się, niemożność spokojnego siedzenia
4	podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg

## 10. Lęk - objawy psychiczne

0	nie stwierdza się
1	subiektywne: napięcie, rozdrażnienie
2	martwienie się drobiazgami
3	cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach
4	lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

## 11. Lęk - objawy somatyczne (oceniać suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

0	nie stwierdza się
1	łagodnie (nieznacznie) nasilone
2	umiarkowanie nasilone
3	znaczne (ciężkie) nasilenie
4	nasilenie bardzo duże, dominuje

## 12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia

0	nie stwierdza się
1	brak apetytu, ale pokarm spożywa bez pomoc personelu
2	jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania leków przeczyszczających)

## 13. Objawy somatyczne ogólne

0	nie stwierdza się
1	uczucie ciężaru w głowie, karku, barków, wzmożona męczliwość, utrata energii
2	znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

## 14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania

0	nie stwierdza się
1	nasilenie łagodne
2	nasilenie znaczne
x	nie dotyczy

## 15. Hipochondria

0	nie stwierdza się
1	zaabsorbowanie problemem własnego ciała
2	nadmierna dbałość o zdrowie, lęk przed chorobą
3	narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia
4	urojenia hipochondryczne

## 16. Ubytek masy ciała

### A. Ocena danych z wywiadu (przeszłości)

0	nie stwierdza się
1	prawdopodobnie wystąpiła utrata mas w związku z obecną chorobą
2	potwierdzona utrata masy ciała

### B. Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

0	poniżej 0,5 kg
1	od 0,5 kg do 1 kg (na tydzień)
2	powyżej 1 kg (na tydzień)

## 17. Krytycyzm (wgląd)

0	nie stwierdza się
1	poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)
2	krytycyzm częściowy - poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.
3	brak krytycyzmu

## 12.2. Skala manii Younga

( YMRS, Young Mania Rating Scale )

### 1. Podwyższony nastrój

0	nie występuje
1	nastrój lekko lub prawdopodobnie podwyższony w trakcie badania
2	wyraźne subiektywnie odczuwane podwyższenie nastroju, optymizm, wiara w siebie; radość; stosownie do okoliczności
3	podwyższenie nastroju nieadekwatne do okoliczności, nadmierne poczucie humoru
4	stan euforii; niestosowny śmiech, śpiewanie

### 2. Wzmoczona aktywność ruchowa/energia

0	nie występuje
1	subiektywnie odczuwane wzmoczone poczucie energii
2	ożywienie; wzmoczona gestykulacja
3	przejawy nadmiernej energii; okresowa nadmierna aktywność, niepokój ruchowy (możliwy do opanowania przez chorego)
4	pobudzenie ruchowe; ciągła nadmierna aktywność (niemożliwa do opanowania przez chorego)

### 3. Popęd seksualny

0	prawidłowy
1	lekko lub prawdopodobnie wzmożony
2	wyraźne wzmoczenie popędu seksualnego subiektywnie odczuwane w trakcie badania
3	spontanicznie ujawniane zainteresowanie sprawami seksu, obszernie wypowiedzi na tematy seksualne, chory sam zgłasza wzmoczoną aktywność seksualną
4	jawne zachowanie seksualne (w stosunku do pacjentów, personelu lub osoby przeprowadzającej badanie)

### 4. Sen

0	chory nie podaje skrócenia snu
1	sen o godzinę krótszy niż normalnie
2	sen o więcej niż godzinę krótszy niż normalnie
3	chory zgłasza mniejszą potrzebę snu
4	chory zaprzecza, że odczuwa potrzebę snu

## 5. Drażliwość

0	nie występuje
1	
2	subiektywnie odczuwane wzmożone poczucie drażliwości
3	
4	okresowe przejawy rozdrażnienia w trakcie badania, epizody wybuchów gniewu lub rozdrażnienia na oddziale w ostatnim okresie
5	
6	częste przejawy rozdrażnienia w trakcie badania, chory przez cały czas zachowuje szorstkość i lakoniczność w stosunku do badającego
7	
8	chory nastawiony wrogo, odmawia współpracy, niemożliwe przeprowadzenie badania

## 6. Mowa (szybkość i fluencja)

0	prawidłowa
1	
2	subiektywne poczucie nadmiernej rozmowności
3	
4	chory okresowo mówi dużo lub szybko, czasami występuje gadatliwość
5	
6	przymus mówienia, mowa nadmiernie szybka, znacznie zwiększona fluencja, trudności w przerywaniu wypowiedzi
7	
8	ciągły potok mowy niemożliwy do przerywania

## 7. Formalne zaburzenia myślenia i wypowiedzi

0	nie występuje
1	zwiększona drobiazgowość, lekkie rozproszenie wątku, szybszy bieg myśli
2	rozproszenie toku myślenia, utrata wątku, częsta zmiana tematu, szybkie następowanie myśli jednej za drugą
3	gonitwa myśli, przeskakiwanie z tematu na temat, trudno podążyć za biegiem myśli, rymowanie, eholalia
4	inkoherencja (całkowity bezład) myśli, niemożliwe porozumienie z chorym

## 8. Zaburzenia treści myślenia

0	nie występują
1	
2	słabo uzasadnione (nieracjonalne) plany, nowe zainteresowania
3	
4	nadzwyczajne projekty lub przedsięwzięcia, nadmierna religijność
5	
6	idee wielkościowe lub paranoidalne, idee odniesienia (ksobne)
7	
8	urojenia, omamy



## 9. Zachowania destrukcyjne lub/i agresywne

0	nie występują, chory chętny do współpracy
1	
2	sarkastyczność, okresowa hałaśliwość, nieufność
3	
4	chory zgłasza liczne pretensje, wypowiada groźby pod adresem osób na oddziale
5	
6	chory grozi badającemu, krzyczy, prowadzenie badania jest utrudnione
7	
8	chory agresywny czynnie, niszczy przedmioty, przeprowadzenie badania jest niemożliwe

## 10. Wygląd niestaranny

0	ubiór stosowny i schludny
1	chory nieco zaniedbany
2	wygląd niestaranny, chory wyraźnie zaniedbany, strój przesadny do okoliczności
3	chory niechlujny, ubiór niekompletny, zbyt jaskrawy makijaż,
4	chory całkowicie zaniedbany, nosi niezwykle dekoracje i ozdoby, ubiór dziwaczny

## 11. Wgląd

0	w pełni zachowany, występuje świadomość choroby, chory przyznaje, że zachodzi konieczność leczenia
1	chory dopuszcza możliwość istnienia choroby
2	przyznaje, że występuje u niego zmiana zachowania, ale uważa, że nie jest ona spowodowana chorobą
3	chory dopuszcza możliwość zmiany zachowania, ale zaprzecza istnieniu choroby
4	chory zaprzecza, że wystąpiła u niego jakakolwiek zmiana zachowania

### 12.3. Kwestionariusz własny – wersja dla pacjentów

1. Dane osobowe :
  - a) imię i nazwisko.....
  - b) adres zamieszkania.....
  - c) data urodzenia.....
  - d) tel.....
  
2. Od kiedy Pani/Pan choruje ?  
.....
  
3. Choroba zaczęła się epizodem manii czy depresji ?  
.....
  
4. Ile dotychczas było epizodów manii i depresji ?  
.....
  
5. Po raz który jest Pani/Pan w szpitalu psychiatrycznym ?  
.....
  
6. Dotychczas stosowane leki ?  
.....
  
7. Od kiedy trwa obecne pogorszenie samopoczucia ?  
.....
  
8. Obecne leczenie.  
.....
  
9. Diagnoza.  
.....
  
10. Czy choruje Pani/Pan na inne schorzenia ?  
.....
  
11. Czy przyjmuje Pani/Pan inne leki ?  
.....
  
12. Czy podejmowała Pani/Pan próby samobójcze ?

.....  
13. Czy ktoś w rodzinie chorował na schorzenia psychiczne lub neurologiczne ?  
.....

14. Data pierwszego badania .....

- a) HDRS .....
- b) YMRS .....
- c) krew pobrano dnia .....

15. Data drugiego badania .....

- a) HDRS .....
- b) YMRS .....
- c) krew pobrano dnia.....

16. Pacjent nr.....

## **12.4. Kwestionariusz – wersja dla pacjentów z grupy kontrolnej będących w remisji i przyjmujących lit**

1. Imię i nazwisko –
2. Data urodzenia –
3. Tel. –
4. Wywiad rodzinny –
5. Data badania –
6. Data zachorowania / faza choroby –
7. Aktualne leczenie –
8. Od kiedy lit –
9. Dawka litu aktualnie –
10. Max dawka litu -
11. Od kiedy remisja –
12. Inne schorzenia –
13. Punktacja HDRS –
14. Punktacja YMRS –
15. Stężenie litu –
16. Data badania -

## 12.5. Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody

### INFORMACJA DLA PACJENTA ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY

Badania ostatnich lat wskazują na istnienie związku między aktywnością układu immunologicznego (odpornościowego) a występowaniem niektórych chorób psychicznych.

Proponujemy Pani/Panu udział w badaniu, którego celem jest obserwacja wybranych parametrów układu immunologicznego w trakcie ostrej fazy choroby oraz podczas powrotu do zdrowia.

Wyniki badania być może pozwolą w przyszłości usprawnić diagnostykę i leczenie zaburzeń psychicznych.

Badanie polega na dwukrotnym pobraniu 12 ml krwi oraz na przeprowadzeniu badania klinicznego, czyli na ocenie Pani/Pana stanu psychicznego przez lekarza psychiatrę.

Probówka z Pani/Pana krwią oddawana jest do laboratorium z Pani/Pana inicjałami. Taki sposób postępowania zapewnia pełną anonimowość.

### ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

Nazwisko i imię badanego - .....

Data - .....

Podpis - .....

Nazwisko i imię lekarza - .....

Data - .....

Podpis - .....

## 12.6. Informacja dla osoby badanej i formularz świadomej zgody

### INFORMACJA DLA OSOBY BADANEJ ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY

Badania ostatnich lat wskazują na istnienie związku między aktywnością układu immunologicznego (odpornościowego) a występowaniem niektórych chorób psychicznych.

Proponujemy Pani/Panu udział w badaniu, którego celem jest obserwacja wybranych parametrów układu immunologicznego.

Wyniki badania być może pozwolą w przyszłości usprawnić diagnostykę i leczenie zaburzeń psychicznych.

Badanie polega na jednokrotnym pobraniu 12 ml krwi oraz na przeprowadzeniu badania klinicznego, czyli na ocenie Pani/Pana stanu psychicznego przez lekarza psychiatrę.

Probówka z Pani/Pana krwią oddawana jest do laboratorium z Pani/Pana inicjałami. Taki sposób postępowania zapewnia pełną anonimowość.

### ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

Nazwisko i imię badanego - .....

Data - .....

Podpis - .....

Nazwisko i imię lekarza - .....

Data - .....

Podpis - .....

## **12.7. Wzór ulotki informacyjnej o naborze zdrowych ochotników**

### **Zapraszamy zdrowych ochotników do udziału w badaniu**

#### **„Cytokiny i białka ostrej fazy w chorobie afektywnej dwubiegunowej”**

Badanie będzie polegało na jednorazowym pobraniu 12 ml krwi oraz na rozmowie z lekarzem psychiatrą.

Mamy nadzieję, że wyniki badania pozwolą w przyszłości na usprawnienie diagnostyki i leczenia zaburzeń psychicznych.

W podziękowaniu za udział otrzymacie Państwo upominek – długopis.

Celem zgłoszenia się należy skontaktować się z lek. med. Agnieszką Remlinger, Klinika Psychiatrii Dorosłych, ul. Szpitalna 27/33, oddz. A, pok. 16 ; e-mail: [aremlinger@gmail.com](mailto:aremlinger@gmail.com), tel. 061-849-13-87 lub 504-893-082.