

Wiesław Jerzy Cubała

Profil sekrecji prolaktyny w okresie dwóch godzin po
podaniu buspironu u chorych z epizodem depresji

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. Jerzy Landowski

Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych
Katedra Chorób Psychicznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jerzy Landowski

Gdańsk 2009

Spis treści

Wykaz skrótów	4
1 Wstęp	6
1.1 Koncepcje biologiczne etiopatogenezy depresji	6
1.1.1 Rola układu serotonergicznego w etiopatogenezie depresji	8
1.1.2 Dysregulacja osi LPPN w epizodzie depresji	11
1.1.3 Wzajemne zależności układu serotonergicznego oraz osi LPPN w depresji	13
1.2 Badania oparte na farmakologicznym obciążeniu układu serotonergicznego (ang. challenge studies) w ocenie przekaźnictwa poprzez receptor 5-HT _{1A}	14
1.2.1 Użycie buspironu w badaniach farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego	16
1.2.2 Przegląd badań z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego z użyciem buspironu w epizodzie depresji	17
1.2.3 Rola zaślepienia przy użyciu placebo w badaniach z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego z użyciem buspironu	18
2 Cele pracy	19
3 Materiał i metody	20
3.1 Grupy badane oraz metody oceny klinicznej	20
3.1.1 Grupa chorych z epizodem depresji	20
3.1.2 Grupa kontrolna	21
3.1.3 Wywiad ustrukturyzowany	21
3.1.4 SCID-I	21
3.1.5 HDRS-17	22
3.2 Procedura badania z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego	22
3.2.1 Procedura badania	22
3.2.2 Opracowanie i przechowywanie materiału	23
3.2.3 Metody oznaczeń	23
3.3 Analiza statystyczna	24

4 Wyniki	25
4.1 Charakterystyka danych dotyczących przebiegu epizodu depresji	25
4.2 Sekrecja prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu w grupie chorych z epizodem depresji – porównanie z grupą kontrolną	26
4.3 Stężenie kortyzolu w surowicy w grupie chorych z epizodem depresji z obecnością oraz bez cech melancholii, a sekrecja prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu – porównanie z grupą kontrolną	29
4.4 Korelacje zaobserwowane pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi oraz psychometrycznymi	29
5 Dyskusja	31
5.1 Aktywność receptora postsynaptycznego 5-HT _{1A} w epizodzie depresji	31
5.2 Aktywność receptora postsynaptycznego 5-HT _{1A} , a badania prowadzone w oparciu o farmakologiczne obciążenie układu serotonergicznego	32
5.2.1 Czynniki powiązane specyficznie z elementami epizodu depresji	32
5.2.2 Czynniki powiązane specyficznie z farmakoterapią epizodu depresji	35
5.2.3 Czynniki powiązane specyficznie z metodologią badania z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego	36
5.3 Aktywność receptora postsynaptycznego 5-HT _{1A} , a stężenie kortyzolu w osoczu krwi obwodowej	37
6 Wnioski	38
7 Streszczenie	39
8 Piśmiennictwo	41
9 Załączniki	51

Wykaz skrótów

5-HT	5-hydroksytryptamina (serotonina; ang. serotonin)
5-HTT	transporter serotoniny (ang. 5-HT transporter)
5-HTTLPR	polimorfizm promotorowego odcinka genu transportera serotoniny (ang. serotonin-transporter-linked polymorphic region)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone)
AUC	pole pod krzywą (ang. Area Under Curve)
CMIA	test immunochemiczny z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (ang. Chemiluminescence Microparticle Immuno Assay)
CORT	kortyzol (ang. cortisol)
CRH	kortykoliberyna (ang. corticotropin releasing hormone)
DHEA	dehydroepiandrosteron (ang. dehydroepiandrosterone)
DSM-IV-TR	nazwa własna klucza diagnostycznego i klasyfikacji statystycznej Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV – text revision)
GABA	kwas gammaaminomasłowy (ang. gamma-aminobutyric acid)
GH	hormon wzrostu (ang. growth hormone)
GHRH	somatoliberyna (ang. GH releasing hormone)
GR	receptor glikokortykoidowy (ang. glucocorticoid receptor)
HDRS-17	Skala Depresji Hamiltona – 17 itemowa (ang. Hamilton Depression Rating Scale – 17 item)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i pokrewnych zagadnień zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. International Classification of Diseases – 10 th edition); rozdział V (F) Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania
L-TRP	L-tryptofan (ang. L-tryptophan)
MAO	monoaminooksydaza (ang. monoamine oxidase)
maxPRL	maksymalne stężenie prolaktyny w osoczu krwi obwodowej
MR	receptor mineralokortykoidowy (ang. mineralocorticoid receptor)
mRNA	matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. messengerRNA)
NA	noradrenalina (ang. noradrenaline)

NMDA	N-metylo-D-asparaginian (ang. N-methyl-D-aspartic acid)
p	poziom istotności statystycznej
Oś LPPN	oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa
PET	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. positron emission tomography)
PRL	prolaktyna (ang. prolactin)
PVN	jądro przykomorowe podwzgórza (ang. periventricular nucleus)
SCID-I	nazwa własna kwestionariusza (ang. Schedule for Clinical Interview for DSM-IV)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. single photon emission computed tomography)

1 Wstęp

Wystąpienie epizodu depresji zdeterminowane jest zarówno obecnością określonych czynników ryzyka, jak również zaistnieniem bodźca wyzwalającego proces psychopatologiczny. Podatność osobnicza wydaje się być określona zajściem szeregu elementów, obejmujących wymiary: biologiczny, psychologiczny oraz społeczny.

Do czynników biologicznych predysponujących do wystąpienia epizodu depresji należą uwarunkowania genetyczne (Levinson 2006), endokrynne (Twardowska i Rybakowski 1996, Rybakowski i Twardowska 1999, Holsboer 2000; Rajewska i Rybakowski 2003) oraz neurobiologicznie (Manji i wsp. 2001, Nestler i wsp. 2002). Wskazuje się również na rolę zaburzeń rytmów okołodobowych (Bunney i Bunney 2000), rytmów zmiany pór roku (Rybakowski i Płocka 1992), zaburzeń immunologicznych (Służewska i wsp. 1995, Służewska i wsp. 1996, Cubała i wsp. 2006), a także wystąpienie niskiej masy urodzeniowej (Costello i wsp. 2007)

W zakresie czynników psychospołecznych, elementami predysponującymi do rozwinięcia epizodu depresji są: nieadekwatna opieka rodzicielska (Parker 1979), obecność depresji u rodziców (Lieb i wsp. 2002), narażenie na przemoc fizyczną (Widom i wsp. 2007), a także utrata rodzica (Kessler i wsp. 1997). W zakresie psychopatologii za czynniki ryzyka uważa się obecność określonych cech osobowości (Angst i Clayton 1986, Hirschfeld i wsp. 1989), uprzednią obecność zaburzenia lękowego (Kessler i wsp. 1996, Young i wsp. 2004), dysfunkcjonalność związku partnerskiego (Whisman i wsp. 2000), obecność epizodu depresji i/lub jej objawów w wywiadzie (Lewinsohn i wsp. 1988, Cuijpers i Smit 2004), współistniejące uzależnienie od substancji psychoaktywnych (Kessler i wsp. 1996). Klasycznym czynnikiem związanym z precypitacją epizodu afektywnego jest ekspozycja na stres (Paykel i wsp. 1969).

W świetle powyższych obserwacji postulowany obecnie jest biopsychospołeczny model depresji.

1.1 Koncepcje biologiczne etiopatogenezy depresji

Współczesne koncepcje biologiczne etiopatogenezy depresji wskazują na jej złożony mechanizm. Obejmuje on czynniki zdeterminowane genetycznie, dysfunkcje obejmujące mechanizmy neuroprzekaźnikowe, regulację odpowiedzi na stres wraz z jej wykładnikami neuroendokrynnymi, zaburzenia regulacji rytmiki okołodobowej oraz zaburzenia

immunologiczne. Obserwuje się również deficyty funkcjonalne w obrębie wybranych obwodów neuronalnych ośrodkowego układu nerwowego (Belmaker i Agam 2008).

Dominujące miejsce w koncepcjach biologicznych etiopatogenezy depresji zajmuje hipoteza ośrodkowego deficytu monoaminergicznego. W oparciu o jej założenia tłumaczy się mechanizm działania większości współcześnie używanych leków przeciwdepresyjnych (Belmaker i Agam 2008).

Kolejną hipotezą jest model predyspozycji-stresu. Postuluje on wystąpienie w odpowiedzi na stres przewlekły kaskady zdarzeń, prowadzących do dysregulacji osi LPPN z zaburzeniem mechanizmu regulacji na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego. Prowadzi to do niemożności wygaszenia reakcji stresowej oraz objawów depresji. W modelu tym wskazuje się na zaburzenia neuroplastyczności ośrodkowego układu nerwowego z toksycznym działaniem kortyzolu na neurony. Hiperkortyzolemii towarzyszą objawy zaburzeń funkcji poznawczych. Wykładnikami tego procesu są obserwowane zmiany biochemiczne oraz anatomiczne. Obserwuje się tu zmniejszenie objętości hipokampa, związane ze spadkiem tempa neurogenezy, zwiększenie objętości przedniego płata przysadki mózgowej oraz zwiększenie objętości kory nadnerczy (Belmaker i Agam 2008).

Badania genetyczne, porównujące konkordancję dużej depresji pomiędzy bliźniętami jednojajowymi i dwujajowymi sugerują około 37% udział dziedziczności. Jednym z najlepiej zbadanych czynników genetycznych, zwiększających ryzyko wystąpienia epizodu depresji jest polimorfizm 5-HTTLPR (ang. serotonin-transporter-linked polymorphic region) genu SLC6A4, kodującego 5-HTT (ang. 5-HT transporter) na chromosomie 17 (Belmaker i Agam 2008).

Postulowanych jest również szereg koncepcji patogenetycznych, związanych z innymi mechanizmami neuroprzebieżności. Hipoteza wiążąca zaburzenia ośrodkowego przebieżności glutaminergicznego sugeruje związek depresji z obniżeniem stężenia glutaminianu i glutaminy w obrębie kory przedczołowej, co tłumaczy szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy, będącej antagonistą NMDA (N-metylo-D-asparaginian). U chorych z epizodem depresji obserwuje się obniżenie stężenia kwasu gammaaminomasłowego w osoczu krwi obwodowej, płynie mózgowo-rdzeniowym, grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej oraz w płacie potylicznym kory mózgowej. Prawdopodobnie jest to związane z obniżeniem ośrodkowego przebieżności GABA-ergicznego. Zjawisko to wyjaśnia przeciwdepresyjne działanie substancji nasilających przebieżność GABA-ergiczną. Znaczące wydają się również obserwowane zaburzenia rytmu okołodobowego, zaburzenia snu, temperatury ciała oraz układu

wewnątrzwydzielniczego. Mechanizmy te tłumaczą przeciwdepresyjne działanie deprywacji snu oraz fototerapii. Rytmu okołodobowe ulegają normalizacji wraz z remisją epizodu depresji. Obserwowane w epizodzie depresji deficyty syntezy neurosteroidów związane są obniżeniem stężenia cholesterolu w osoczu krwi obwodowej oraz w tkance mózgowej. Dehydroepiandrosteron (DHEA) wykazuje działanie przeciwdepresyjne. W trakcie epizodu depresji obserwuje się również wykładniki przewlekłej aktywności prozapalnej. Leki przeciwdepresyjne wywierają działanie przeciwzapalne oraz immunomodulujące. Zespoły depresyjne występują częściej u osób chorych na choroby zakaźne, autoimmunologiczne oraz po ekspozycji na cytokiny prozapalne. W epizodzie depresji dochodzić może do zaburzeń regulacji osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Udowodniono skuteczność potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego trójiodotyroniną (Belmaker i Agam 2008).

1.1.1 Rola układu serotonergicznego w etiopatogenezie depresji

W 1957 roku wprowadzono do leczenia imipraminę, inhibitor wychwytu serotoniny, oraz iproniazyd, inhibitor monoaminoooksydazy. Zaobserwowano, że preparaty te powodują wzrost stężenia serotoniny i noradrenaliny w szczelinie synaptycznej. Odnotowano również objawy zespołu depresyjnego u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego rezerpiną, powodującą obniżenie ośrodkowych zapasów serotoniny w części presynaptycznej neuronu. W grupie tej obserwowano też wzrost stężenia w moczu kwasu 5-hydroksyindoloctowego (5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid), metabolitu serotoniny. Dane te stały się podstawą do stworzenia wciąż aktualnego modelu monoaminergicznego, który postuluje, że depresja wynika z deficytu w zakresie monoamin: serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (Kuhn 1957, Loomer i wsp. 1957, Schildkraut 1965, Coppen 1967, Berman i Charney 1999, Hirschfeld 2000, Stahl 2000, Skolnick 2002, Fava 2003).

Od momentu odkrycia serotoniny (5-hydroxytryptaminy, 5-HT) w osoczu jako substancji powodującej skurcz naczyń, została ona powiązana z szeregiem funkcji fizjologicznych i behawioralnych (Rapport i wsp. 1948, Hamlin i Fischer 1951). W dalszej kolejności zidentyfikowano serotoninę jako substancję neuroprzebieżnikową (Bogdanski i wsp. 1956). Zaburzenia ośrodkowego przebieżnictwa serotonergicznego związane są z zaburzeniami nastroju, emocji, funkcji poznawczych i objawami somatycznymi występującymi w zaburzeniach afektywnych. Hipoteza serotoninowa w swej klasycznej postaci zakłada, że depresja wywoływana jest przez ośrodkowy niedobór serotoniny. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych polegać ma na zwiększeniu aktywności

układu serotonergicznego poprzez zmniejszenie doneuronalnego wychwyty serotoniny lub hamowanie aktywności monoaminoooksydazy (MAO), enzymu rozkładającego serotoninę (Coppen 1967, Lapin i Oxenkrug 1969, Suwalska i Rybakowski 1996, Berman i Charney 1999). Hipotezę serotoninową depresji oparto na obserwacjach klinicznych oraz badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych. Wykazały one, że inhibitory MAO oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, zwiększając ośrodkowe stężenie 5-HT i wykazują jednocześnie działanie przeciwdepresyjne. Hipoteza ta zachowuje swoją aktualność po dziś dzień. Wiodącym biologicznym mechanizmem, leżącym u podłoża farmakoterapii depresji jest przewlekłe stosowanie leków powodujących wzrost neuroprzeżywalności serotonergicznego (Berman i Charney 1999).

Na wsparcie serotoninowej hipotezy depresji przytoczyć można następujące fakty (za: Stahl 1994, Berman i Charney 1999, Leonard 2000, Fava 2003, Porter i wsp. 2004):

1. W badaniach *post mortem* osób z depresją wykazano zmniejszoną gęstość receptorów 5-HT_{1A} w obrębie hipokampów.
2. W badaniach *post mortem* osób z depresją wykazano zwiększoną gęstość receptorów 5-HT_{2A/C}.
3. W badaniach przy użyciu SPECT oraz w badaniach *post mortem* osób z depresją wykazano niższe stężenie 5-HTT.
4. W badaniach *post mortem* osób z depresją wykazano niższe stężenie 5-HT oraz kwasu 5-hydroxyidoloocetowego w szeregu struktur mózgowia.
5. W epizodzie depresji, w badaniach psychoneuroendokrynologicznych, obserwuje się obniżenie neurotransmisji w obrębie ośrodkowych postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A}.
6. W epizodzie depresji, w badaniach psychoneuroendokrynologicznych, obserwuje się wzrost obwodowej i ośrodkowej aktywności postsynaptycznej receptora 5-HT_{2A}.
7. W grupie pacjentów z depresją stężenie kwasu 5-hydroxyidoloocetowego w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe w porównaniu z grupą kontrolną.
8. W grupie pacjentów z depresją stężenie 5-HT w osoczu oraz w płytkach krwi, stanowiące obwodową rezerwę serotoniny, jest niższe w porównaniu z osobami zdrowymi.
9. Związki prekursorowe dla 5-HT oraz leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny działają przeciwdepresyjnie.
10. Obserwuje się depresjogenne działanie substancji powodujących spadek stężenia serotoniny.

11. W badaniach psychoneuroendokrynologicznych oraz neurofizjologicznych obserwuje się zwiększenie wrażliwości receptorów 5-HT u pacjentów z depresją w wyniku przeprowadzonej terapii przeciwdepresyjnej.
12. Stężenie L-tryptofanu (L-TRP), będącego prekursorem 5-HT, jest niższe w grupie chorych z większym epizodem depresji w porównaniu z grupą z mniejszym epizodem depresji oraz grupą osób zdrowych, a jego obniżenie w grupie chorych będących w remisji sygnalizuje nawrót objawów depresji.
13. Obniżenie dostępności tryptofanu lub wyeliminowanie go z diety powoduje nawrót objawów depresji u pacjentów, u których uzyskano remisję po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny.
14. W populacji chorych z epizodem depresji zidentyfikowano zaburzenia obwodowego i ośrodkowego mechanizmu wychwyty zwrotnego serotoniny.

W epizodzie depresji, w obrębie układu serotonergicznego, obserwuje się obniżenie wrażliwości presynaptycznych neuronów serotonergicznym, zwiększoną wrażliwość ośrodkowych receptorów postsynaptycznych 5-HT_{2A}, spadek wrażliwości receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} oraz zmiany w wychwycie zwrotnym 5-HT w obrębie synapsy. W myśl zmodyfikowanej hipotezy serotoninowej w depresji dochodzi do dysregulacji receptorów serotoninowych polegającej na *up-regulacji* receptorów 5-HT₂ i obniżenia transmisji serotonergicznym poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT_{1A}. Wynikać ma to z osłabienia aktywności receptora 5-HT_{1A} w części presynaptycznej i obniżonej wrażliwości/liczby samych receptorów 5-HT_{1A}. Sugeruje się jednocześnie, że receptory 5-HT₂ powodują zaburzenia transdukcji sygnałów wewnątrzkomórkowych, w związku z czym nawet zwiększenie liczby receptorów 5-HT_{1A} nie umożliwia odpowiedzi fizjologicznej. Jednocześnie dochodzić ma do zmian w wychwycie 5-HT w obrębie synapsy (Stahl 1994).

Spośród receptorów z rodziny 5-HT, receptor 5-HT_{1A} wydaje się najistotniejszy w zrozumieniu biologicznych podstaw depresji. Wrażliwość 5-HT_{1A} zmienia się w trakcie farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi (Goodwin 1989). W badaniach chorych z epizodem depresji, którzy nie byli leczeni farmakologicznie, przeprowadzonych z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznym z agonistami receptora 5-HT_{1A} wykazano obniżenie wrażliwości tego receptora. Zdaniem niektórych badaczy obniżenie wrażliwości receptora 5-HT_{1A} jest podstawowym mechanizmem leżącym u podłoża dysfunkcji układu serotonergicznym w epizodzie depresji (McAllister-Williams i wsp. 1998, Cowen 2000).

1.1.2 Dysregulacja osi LPPN w epizodzie depresji

Do lat 60. XX wieku uważano, że glikokortykoidy działają głównie na poziomie obwodowego układu nerwowego, wiążąc się z wewnątrzkomórkowym receptorem glikokortykoidowym GR (ang. glucocorticoid receptor). Hipoteza ta uległa zmianie wraz z odkryciem w 1968 roku przez McEwena receptorów glikokortykoidowych w obrębie hipokampa szczura. Stanowiło to początek badań nad wpływem kortykosteronu na przebieg i wygaszenie reakcji na stres w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (McEwen i wsp. 1968). Receptory GR i MR (receptor mineralokortykoidowy, ang. mineralocorticoid receptor) w obrębie centralnego układu nerwowego mają różne rozmieszczenie i powinowactwo względem glikokortykoidów. Receptor MR występuje głównie w obrębie układu limbicznego (hipokamp, ciało migdałowe, przegrada), podczas gdy receptor GR występuje w całym mózgu, a jego ekspresja jest szczególnie wysoka w rejonach zaangażowanych w mechanizm stresu, jak podwzgórze, hipokamp, ciało migdałowe, szereg jąder pnia mózgu oraz przysadka mózgowa (van Eekelen i wsp. 1988, Chao i wsp. 1989). Receptory MR i GR występują wspólnie w najwyższym stężeniu w hipokampie (Trapp i wsp. 1994). Kortykoidy regulują oś LPPN poprzez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego. Proces ten odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu (Ratka i wsp. 1989, Bradbury i wsp. 1994). W warunkach fizjologicznych toniczne hamujące działanie na oś LPPN glikokortykoidów w niskich stężeniach, obserwowane w rytmie okołodobowym, odbywa się poprzez receptor MR, hamujący produkcję i wydzielanie CRH (kortykoliberyna, ang. corticotropin releasing hormone) w podwzgórze (Dallman i wsp. 1989, Ratka i wsp. 1989). Dodatkowo, synergistyczne zaangażowanie receptora GR w warunkach zwiększonego stężenia glikokortykoidów powoduje supresję transkrypcji genów dla CRH i ACTH (hormon adrenokortykotropowy, ang. adrenocorticotrophic hormone), co prowadzi do zakończenia reakcji stresowej. Przy niskim, podstawowym stężeniu glikokortykoidów jest zajętych około 80% receptorów MR, podczas gdy receptor GR jest w sposób znaczący zajęty dopiero przy stężeniu glikokortykoidów występującym w ostrym stresie lub w czasie szczytowych stężeń okołodobowych. Związane jest to z około 10 razy wyższym względnym powinowactwem receptora MR do glikokortykoidów (Reul i de Kloet 1985, de Kloet i Reul 1987, Dallman i wsp. 1989, Bradbury i wsp. 1991, de Kloet ER 1991, Meaney i wsp. 1991, Ratka i wsp. 1989, Bradbury i wsp. 1994).

W 1956 roku Board i wsp. zaobserwowali podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu krwi obwodowej chorych z depresją, a w 1964 roku, Gibbons potwierdził obecność

podwyższonego stężenia glikokortykoidów w osoczu, które ulegało normalizacji po uzyskaniu remisji (Board i wsp. 1956, Gibbons 1964). Obserwacje te leżą u podstawy badań nad dysregulacją w zakresie osi LPPN w epizodzie depresji (Twardowska i Rybakowski 1996).

Nadmierna aktywacja osi LPPN w depresji jest jednym z najlepiej zbadanych mechanizmów w psychiatrii biologicznej (Holsboer 2000, Manji i wsp. 2001). Występuje ona u 50-75% chorych z większym epizodem depresyjnym. Jej wyrazem jest: podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu, moczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany dobowego profilu wydzielania glikokortykoidów z częstszymi i dłuższymi okresami sekrecji, zwiększone wydzielanie glikokortykoidów w odpowiedzi na ACTH, wzrost objętości przysadki mózgowej oraz nadnerczy. Dodatkowo obserwuje się wzrost stężenia CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, wzrost stężenia mRNA CRH w PVN, hipersekrecję CRH w podwzgórzu oraz spadek odpowiedzi ACTH po podaniu CRH (Nemeroff i wsp. 1984, Rubin i wsp. 1987, Nemeroff i wsp. 1988, Gold i wsp. 1988, Owens i Nemeroff 1993, Raadsheer i wsp. 1994, Holsboer i Barden 1996, Nemeroff 1996, Suwalska i Rybakowski 1996, Twardowska i Rybakowski 1996). U chorych z większym zaburzeniem depresyjnym obserwuje się również osłabienie zahamowania wydzielania glikokortykoidów oraz ACTH po podaniu deksametazonu w teście deksametazonowym (DST – dexamethasone suppression test) lub w jego modyfikacji – łączonym teście deksametazonowym po podaniu CRH u pacjentów obciążonych wstępnie deksametazonem (combined dexamethasone/CRH test; Dex/CRH test) (Owens i Nemeroff 1993, Heuser i wsp. 1994, Holsboer i Barden 1996, Nemeroff 1996, Rybakowski i Twardowska 1999). To ostatnie zjawisko wynika ze zmniejszonej wrażliwości receptorów na kortykoidy w przysadce mózgowej (de Kloet i wsp. 1998, Holsboer 2000, Reul i wsp. 2000).

Obserwowana dysregulacja osi LPPN doprowadziła do sformułowania hipotezy łączącej depresję z pierwotną dysfunkcją receptora kortykoidowego. Defekt regulacji osi LPPN ma dotyczyć wadliwej funkcji receptorów GR, które w warunkach fizjologicznych przekazują sygnał hamujący oś. Prowadzi to do niemożności wygaszenia reakcji stresowej, będącej rezultatem upośledzonego mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego. Dochodzi do nadmiernej syntezy i sekrecji CRH w obrębie ciała migdałowatego i hiperkortyzolemii, co w konsekwencji prowadzi do stresu przewlekłego, który ujawnia istniejące defekty w obrębie układów monoaminergicznych, co powoduje wystąpienie depresji (Schulkin i wsp. 1998, Arborelius i wsp. 1999, Holsboer 2000, Reul i Holsboer 2002). W efekcie dochodzi do wzrostu stymulacji PVN przez ciało migdałowate, co wpływa pobudzająco na oś LPPN (Reul

i wsp. 2000). W takim mechanizmie może wytworzyć się dodatnie sprzężenie zwrotne między ciałem migdałowatym a PVN, dające w rezultacie nadmierną aktywność osi LPPN (Reul i Holsboer 2002). U chorych z depresją stwierdzono również zwiększoną aktywność receptora MR w porównaniu do ludzi zdrowych. Świadczy to o zaburzeniu równowagi MR/GR, która wpływa na aktywność serotonergiczną i wskazuje na zaburzoną zdolność do utrzymania allostazy i podatność na dysregulację osi LPPN (Reul i wsp. 2000, Young i wsp. 2003).

1.1.3 Wzajemne zależności układu serotonergicznego oraz osi LPPN w depresji

U zdrowych zwierząt, po ekspozycji na stres lub podaniu glikokortykoidów dochodzi do obniżenia neuroprzeżywalności serotonergicznego, obniżenia stężenia serotoniny w mózgu i zmniejszenia liczby receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A} (Meijer i de Kloet 1994, de Kloet i wsp. 1998). Hiperkortyzolemia u chorych z epizodem depresji oraz w modelach zwierzęcych wydaje się być odpowiedzialna za osłabienie przeżywalności poprzez receptor 5-HT_{1A}. Wynika to z obniżenia ekspresji mRNA dla receptora 5-HT_{1A}, którego to synteza jest w sposób toniczny hamowana przez glikokortykoidy oraz wzmożonej aktywności receptora 5-HT_{2A} (Biegon i wsp. 1985, de Kloet i wsp. 1986, Bagdy i wsp. 1989, Arango i wsp. 1990, Deakin i wsp. 1990, Lesch i wsp. 1990, Yates i wsp. 1990, Kuroda i wsp. 1992, Young i wsp. 1992, Hrdina i wsp. 1993, de Kloet i wsp. 1998, Drevets i wsp. 1999, Drevets i wsp. 2000, Arango i wsp. 2001). W badaniach na zwierzętach wykazano, że w wyniku adrektomii w obrębie hipokampa dochodzi do wzrostu ekspresji mRNA dla receptora 5-HT_{1A}, szczególnie w obszarze zakrętu zębatego. Zjawisku temu przeciwdziała podaż niskich dawek glikokortykoidów (de Kloet i wsp. 1986, Chalmers i wsp. 1993). Z kolei serotonina, wiążąc się z receptorem 5-HT_{1A}, wpływa na czynność osi LPPN. Moduluje wydzielanie CRH i ACTH przez przysadkę mózgową (Fuller 1990, Jorgensen i wsp. 2002). Neurony układu serotonergicznego znajdujące się w obrębie jąder szwu wysyłają projekcje tworzące połączenia synaptyczne z neuronami zawierającymi CRH w obrębie jądra przykomorowego podwzgórza i mogą tym samym regulować uwalnianie CRH, ACTH oraz glikokortykoidów (Fuller 1990, Fuller i Snoddy 1990, van de Kar 1991). Szczególnym miejscem oddziaływania pomiędzy układem sertonergicznym, a glikokortykoidami wydaje się być hipokamp, gdzie receptor 5-HT_{1A}, będący receptorem 5-HT obecnym w tym rejonie w najwyższym stężeniu, występuje wraz z receptorami GR i MR (Joëls i wsp. 1991). Oddziaływanie układu serotonergicznego na oś LPPN ma więc charakter dwukierunkowy. Związek osi LPPN i

przebiegu choroby poprzez receptor 5-HT_{1A}, głównie w obrębie układu limbicznego, wydaje się mieć kluczowe znaczenie w zrozumieniu patomechanizmu depresji, pozwalając na funkcjonalne powiązanie obserwowanego niedoboru serotoniny oraz hiperkortyzolemii (Porter i wsp. 2004).

Istnieją dwie hipotezy wskazujące na wzajemne zależności przebiegu choroby poprzez receptor 5-HT_{1A} i oś LPPN w depresji (Cubała i Landowski 2006). Pierwsza postuluje pierwotny spadek transmisji serotonergiczej poprzez receptor 5-HT_{1A} w obrębie hipokampa, co wtórnie prowadzi do zwiększonej aktywności osi LPPN i jej dysregulacji. W świetle drugiej z hipotez, podwyższone stężenie glikokortykoidów w surowicy powoduje spadek aktywności serotonergiczej w ośrodkowym układzie nerwowym. Zaburzenia osi LPPN mają odgrywać kluczową rolę w biologicznym mechanizmie powstawania depresji u ludzi o określonej predyspozycji biologicznej, wynikającej z wadliwej funkcji receptora GR. Uniemożliwia to prawidłowe zadziałanie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, prowadząc do dysregulacji osi LPPN, hiperkortyzolemii, a wtórnie do obniżenia przebiegu choroby poprzez receptor 5-HT_{1A} w części postsynaptycznej.

Receptory MR i GR przypuszczalnie odgrywają rolę w regulacji ekspresji receptorów 5-HT. Receptor MR ma być głównie zaangażowany w spadek aktywności receptora 5-HT_{1A} obserwowanej podczas ekspozycji organizmu na stres przewlekły, depresję lub podwyższony poziom glikokortykoidów (Joëls i wsp. 1991, Watanabe i wsp. 1993, Kuroda i wsp. 1994, Meijer i de Kloet 1994, Meijer i de Kloet 1995, Meijer i wsp. 1997, López i wsp. 1998, Karten i wsp. 1999, Chaouloff 2000, Young i wsp. 2003). Receptor GR odpowiadać ma za wzrost ekspresji receptora 5-HT_{2A} po ekspozycji na stres lub po egzogennym podaniu glikokortykoidów (Kuroda i wsp. 1992, Kuroda i wsp. 1993, McKittrick i wsp. 1995, Karten i wsp. 1999). Obserwacje te korespondują z hipotezą, dotyczącą czynnościowej opozycji postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz roli jaką odgrywa zaburzenie ich wzajemnej równowagi w patogenezie depresji (Schreiber i de Vry 1993, Borsini 1994, Berendsen 1995).

1.2 Badania oparte na farmakologicznym obciążeniu układu serotonergicznego (ang. challenge studies) w ocenie przebiegu choroby poprzez 5-HT_{1A}

Badania psychofarmakologiczne prowadzone w oparciu o procedurę farmakologicznego obciążenia układu neuroprzebiegu choroby (ang. challenge study) umożliwiają ocenę szerokiego wachlarza czynności receptorów, neuroprzebiegu choroby (wraz z ich

metabolitami oraz prekursorami) oraz hormonów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Procedury badawcze obejmują stymulację agonistą lub hamowanie antagonistą wybranego receptora. Możliwa jest również stymulacja powodująca obniżenie zasobów wewnątrzneuronalnych, wyrzut lub obniżenie syntezy danego neuroprzekaźnika. Oceny w tego typu badaniach dokonuje się pośrednio w oparciu o pomiar sekrecji hormonów, będących w obrębie regulacji danego receptora. Pomimo swoich ograniczeń wynikających z określenia specyficzności metody, badania psychofarmakologiczne są metodą z wyboru w sytuacji, gdy istnieje zależność odwrotnie proporcjonalna pomiędzy łatwością uzyskania próbki biologicznego materiału badawczego, a odległością od miejsca poddawanego ocenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (Coccaro i Kavoussi 1994).

Jedną ze strategii oceny aktywności serotoninerdycznej *in vivo* wraz z określeniem potencjalnych współzależności z układem endokrynnym jest pomiar hormonów osi LPPN po nagłym podaniu substancji będących prekursorami 5-HT (L-tryptofan, 5-hydroksytryptofan), związków stymulujących uwalnianie/hamujących wychwyt 5-HT (d-fenfluramina, d,l-fenfluramina), inhibitorów wychwytu zwrotnego 5-HT (klomipramina, citalopram), agonistów (m-CPP, buspiron, gepiron, ipsapiron) oraz antagonistów receptorów 5-HT lub też po gwałtownym wyeliminowaniu substratów egzogennych niezbędnych do syntezy serotoniny. Substancje te, będące czynnikiem stymulującym, pozwalają na pośrednią ocenę aktywności poszczególnych elementów układu serotoninerdycznego (Coccaro i Kavoussi 1994, Sobczak i wsp. 2002).

Jądra szwu zawierające serotoninę wysyłają bezpośrednio swoje projekcje do określonych obszarów podwzgórza stymulując sekrecję PRL (prolaktyna, ang prolactin), GH (hormon wzrostu, ang. growth hormone) oraz ACTH, powodując uwalnianie kortyzolu. Sekrecja PRL, kortyzolu oraz GH następuje w wyniku stymulacji receptorów serotoninerdycznych w obrębie podwzgórza i przysadki mózgowej. Serotonina powoduje zwiększenie uwalniania somatoliberyny (ang. GHRH - GH releasing hormone), nie wpływając na uwalnianie somatostatyny. Stymulujący wpływ serotoniny na uwalnianie PRL może odbywać się poprzez receptor 5-HT_{1A} oraz pośrednio z hamowania układu dopaminergicznego w obrębie podwzgórza (Quattrone i wsp. 1983, Lowy i Meltzer 1988, Sobczak i wsp. 2002). Wykazano, że 8-OH DPAT, agonista receptora 5-HT_{1A}, jak i buspiron i ipsapiron, częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A}, nasilają uwalnianie dopaminy w korze mózgu. Efekt ten wydaje się być zależny jedynie od stymulacji receptora 5-HT_{1A}, gdyż podanie selektywnych jego antagonistów, WAY 100135 oraz NAN-190, powoduje jego zniesienie (Rasmusson i wsp. 1994, Wędzony i wsp. 1996a, Wędzony i wsp. 1996b). Należy wziąć

również pod uwagę wpływ przewodnictwa postsynaptycznego, aktywności presynaptycznego transportera dla neuroprzekaźnika oraz specyficzne zaburzenia endokrynne, które mogą przyczynić się do wyrzutu hormonów w odpowiedzi na stymulację (Sobczak i wsp. 2002).

Badania ze stymulacją częściowymi agonistami receptora 5-HT_{1A}, jak buspiron, tandospiron, ipsapiron oraz gepiron, a także z zastosowaniem agonisty w postaci flesinoksanu, opierają się na indukcji hipotermii oraz sekrecji hormonów, poddających się ocenie w czasie. Badania te, prowadzone na modelach zwierzęcych oraz zdrowych ludziach wskazują, że odpowiedź hormonalna na stymulację mediowana jest przez postsynaptyczny receptor 5-HT_{1A}, podczas gdy hipotermia związana jest ze stymulacją presynaptycznych autoreceptorów 5-HT_{1A} (Meltzer i wsp. 1983, Cleare i wsp. 1998, Dinan i wsp. 1990, Cowen 2000, Kaneda i Fujii 2001). Pomiar sekrecji hormonów po stymulacji agonistą receptora 5-HT_{1A} wydaje się być najbardziej funkcjonalnym sposobem oceny *in vivo* ośrodkowej aktywności postsynaptycznej tego receptora u ludzi.

1.2.1 Użycie buspironu w badaniach farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego

Buspiron, należący do azapironów, będący agonistą autoreceptora 5-HT_{1A} oraz częściowym agonistą postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}, stosowany jest w testach neuroendokrynologicznych i służy do pomiaru funkcji ośrodkowego receptora 5-HT_{1A}. Testy te opierają się między innymi na pomiarze sekrecji PRL, będącej pod tonicznym hamującym wpływem układu dopaminergicznego w obrębie przysadki mózgowej oraz nasilanej w wyniku stymulacji serotonergiczej poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT_{1A} (Coccaro i wsp. 1990, Coccaro i Kavoussi 1994, Cowen 2000). Buspiron wykazuje najwyższe powinowactwo wobec ośrodkowego receptora 5-HT_{1A} i powoduje po jednorazowym, doustnym podaniu zależny od dawki skokowy wyrzut PRL u ludzi zdrowych (Meltzer i wsp. 1983, Seppala i wsp. 1987, Dinan i wsp. 1990). W zakresie dawek terapeutycznych buspiron wiąże się selektywnie z receptorem 5-HT_{1A}. Zwiększony wyrzut PRL po obciążeniu buspironem wskazuje na zwiększoną aktywność postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}, a obniżona sekrecja PRL przemawia za zmniejszoną aktywnością postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A} (van Praag i wsp. 1987). Efekt ten jest zniesiony po podaniu antagonistów postsynaptycznych receptorów 5-HT, metylsergidu oraz metergoliny, co jest wykładnikiem postsynaptycznej aktywności buspironu względem receptora 5-HT_{1A} (Coccaro i wsp. 1990, Gregory i wsp. 1990).

Bezpośrednia ilościowa interpretacja testów z użyciem buspironu jest złożona. Lek wykazuje również antagonizm względem receptora D_2 , co także powoduje uwalnianie PRL. Ustalenie bezpośredniej ilościowej zależności wyrzutu PRL po obciążeniu buspironem w zależności od przekąźnictwa poprzez receptor $5-HT_{1A}$ nie wydaje się być możliwe. Badanie oparte o obciążenie buspironem jest jednak wartościową miarą względnego przekąźnictwa poprzez receptor $5-HT_{1A}$ pomiędzy badanymi grupami (Cowen 2000, Bridge i wsp. 2001, Porter i wsp. 2004).

Prolaktyna wykazuje pulsacyjny rytm sekrecji, ulegając wahaniom dobowym z maksymalnymi stężeniami w osoczu krwi obwodowej, wyższą amplitudą pulsu sekrecji oraz liczbą pulsów sekrecji w godzinach wieczornych oraz podczas snu. Okołodobowy rytm sekrecji dotyczy obu płci. Niektóre badania rytmu sekrecji prolaktyny u kobiet wskazują na zaburzenia sekrecji PRL w cyklu menstruacyjnym. Pomimo, iż większość prac postuluje, że średnie wartości stężeń PRL w osoczu krwi obwodowej, liczba pulsów sekrecji hormonu oraz czas trwania pulsu sekrecji są podobne we wczesnej fazie folikularnej, późnej fazie folikularnej oraz w fazie lutealnej, niektórzy autorzy twierdzą, że w fazie okołooowulacyjnej oraz lutealnej występują wyższe wartości stężeń PRL w osoczu krwi obwodowej (Katznelson i wsp. 1998, Haus 2007). W badaniach z buspironem, oceniających profil sekrecji PRL, wydaje się być uzasadnione uwzględnienie pomiarów obejmujących jedynie pierwszą fazę cyklu menstruacyjnego (Coccaro i Kavoussi 1994).

W badaniach oceniających zależność sekrecji PRL od wyjściowego stężenia kortyzolu wskazuje się na wyraźne występowanie zależności o charakterze ujemnej korelacji (Dinan i wsp. 2001a)

1.2.2 Przegląd badań z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego z użyciem buspironu w epizodzie depresji

Moeller i wsp. (1994) w grupie 13 chorych z większym zaburzeniem depresyjnym, w porównaniu do osób zdrowych, wykazali obniżony wyrzut PRL po podaniu buspironu w grupie z epizodem depresji. Ponadto w podgrupie chorych z epizodem depresji z cechami melancholii stwierdzono niższą sekrecję PRL po podaniu buspironu, w porównaniu do podgrupy bez cech melancholii, niemniej różnica ta nie była istotna statystycznie. Ograniczeniem tego badania była niewielka grupa badana oraz włączenie do badania wyłącznie mężczyzn.

Meltzer i Maes (1994) oceniali profil sekrecji PRL oraz kortyzolu po podaniu buspironu. Badaniem objęto grupę 45 chorych z większym zaburzeniem depresyjnym i 28 osób zdrowych. Badacze nie zaobserwowali istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną, a badanymi chorymi, również biorąc pod uwagę chorych z epizodem depresji z cechami melancholii. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w kontekście płci badanych osób. Nasiloną sekrecję prolaktyny zaobserwowano u kobiet. Wynik tego badania sugeruje brak obniżonego przekąźnictwa poprzez postsynaptyczny receptor 5-HT_{1A}.

Navinés i wsp. (2007), w pracy oceniającej wpływ stymulacji buspironu na profil sekrecji PRL, ACTH oraz kortyzolu, nie zaobserwowali obecności różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie ocenianych parametrów neuroendokrynologicznych. Badanie przeprowadzono na w grupie 30 osób zdrowych grupy kontrolnej i 30 chorych z epizodem depresji, którzy nie przyjmowali leczenia psychotropowego przez co najmniej 30 dni.

Praca Lescha i wsp. (1990) wykazała obniżone wydzielanie ACTH i kortyzolu po obciążeniu ipsapironem w grupie pacjentów z epizodem depresji w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego. Obserwowana hipotermia po obciążeniu agonistami 5-HT_{1A} była mniej nasilona w grupie pacjentów z depresją (Lesch i wsp. 1990, Cowen i wsp. 1994).

1.2.3 Rola zaślepienia przy użyciu placebo w badaniach z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego z użyciem buspironu

W opublikowanych badaniach oceniających wpływ użycia placebo do oceny testu obciążenia buspironem dowiedziono, że zarówno ludzie zdrowi jak i chorzy z dyspepsją nie wykazywali znaczącej statystycznie odpowiedzi na stymulację buspironem, co wydaje się uprawniać do prowadzenia badań tego typu bez ramienia z kontrolą placebo (Dinan i wsp. 2001a, Dinan i wsp. 2001b).

2 Cele pracy

W oparciu o piśmiennictwo można przypuszczać, iż w patogenezie epizodu depresji istotną rolę odgrywa współdziałanie obniżonej wrażliwości i/lub liczby receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} i zwiększonej sekrecji kortyzolu. Zweryfikowanie tej koncepcji wymaga przeprowadzenia badań na grupie pacjentów z pierwszym epizodem depresji, u których nie stosowano nigdy leków psychotropowych, szczególnie przeciwdepresyjnych, co mogłoby mieć wpływ na wyniki badań.

Założono, że za wykładnik wrażliwości i/lub liczby postsynaptycznych receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A} można uznać wzrost sekrecji prolaktyny po jednorazowym podaniu buspironu.

Postawiono następujące hipotezy badawcze:

1. Wrażliwość i/lub liczba receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A}, mierzona sekrecją prolaktyny po jednorazowym podaniu buspironu, jest istotnie niższa w grupie nie leczonych dotychczas pacjentów z pojedynczym epizodem depresji w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. W badanych grupach: pacjentów z pojedynczym epizodem depresji oraz osób zdrowych istnieje znamienne odwrotna zależność między stężeniem kortyzolu w osoczu krwi, a wrażliwością i/lub liczbą receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A}, mierzona sekrecją prolaktyny po jednorazowym podaniu buspironu.

3 Materiał i metody

3.1 Grupy badane oraz metody oceny klinicznej

Badanie wykonano w Klinice Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku. Plan badania uzyskał aprobatę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku (NKEBN/384/2005).

Ogólnymi kryteriami wyłączenia z badania były:

- niezdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu
- przebyte leczenie lekami psychotropowymi
- zaburzenia neurologiczne
- objawy psychotyczne
- myśli i zamiary samobójcze
- u kobiet okres ciąży lub okres laktacji
- inne zaburzenie psychiczne z osi I według DSM-IV-TR
- palenie tytoniu powyżej 25 papierosów na dobę
- nadużywanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych
- nieustabilizowana choroba somatyczna
- migrena
- niedowaga
- otyłość
- dieta oparta głównie o wołowinę
- przyjmowanie sterydów i/lub tryptanów i/lub hormonalnej terapii zastępczej

3.1.1 Grupa chorych z epizodem depresji

Grupę badaną stanowiło 21 chorych z rozpoznaniem pojedynczego epizodu większego zaburzenia depresyjnego według kryteriów DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000). Diagnozę zweryfikowano w oparciu o SCID-I (First i wsp. 2002). Chorzy nie przyjmowali uprzednio leczenia farmakologicznego lekami psychotropowymi (ang. drug naïve).

Kryteriami włączenia do grupy osób z epizodem depresji były:

- pojedynczy epizod większego zaburzenia depresyjnego (DSM-IV-TR) zweryfikowany w oparciu o SCID-I
- nasilenie epizodu depresji ≥ 20 punktów w skali HDRS-17
- brak poprzedniego leczenia farmakologicznego epizodu depresji
- wiek 18-55 lat
- dla kobiet w wieku rozrodczym - faza folikularna cyklu miesięcznego

3.1.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób, dobranych odpowiednio do wieku, płci, wzrostu oraz masy ciała osób grupy badanej.

Kryteriami włączenia do grupy kontrolnej były:

- brak chorób i zaburzeń psychicznych w chwili badania oraz w wywiadzie
- wiek 18-55 lat
- dla kobiet w wieku rozrodczym - faza folikularna cyklu miesięcznego

3.1.3 Wywiad ustrukturyzowany

W celu oceny chorych oraz grupy kontrolnej pod kątem kryteriów selekcji do badania, a także dla celów systematycznego gromadzenia danych demograficznych opracowano autorski wywiad ustrukturyzowany.

3.1.4 SCID-I

Rozpoznanie epizodu depresji stawiano zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR. Diagnozę weryfikowano przy użyciu kwestionariusza SCID-I (ang. Schedule for Clinical Interview for DSM-IV) (First i wsp., 2002). Kwestionariusz SCID-I należy do spektrum narzędzi diagnostycznych w klasyfikacji DSM-IV-TR i obejmuje wystandaryzowane pytania, zawarte w półustrukturyzowanym wywiadzie klinicznym. Umożliwia globalną ocenę stanu psychicznego i diagnozowanie zaburzeń osi I (zaburzeń psychicznych) według kryteriów DSM-IV-TR. Badanie z użyciem SCID-I powinno być wykonane przez osobę z doświadczeniem klinicznym, po treningu w posługiwaniu się tym narzędziem diagnostycznym.

3.1.5 HDRS-17

Skala Depresji Hamiltona (ang. Hamilton Rating Scale for Depression - HDRS) jest narzędziem psychometrycznym, służącym do pomiaru głębokości epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych (Hamilton 1960). Ocenę w skali HDRS przeprowadza badacz, po uprzednim zdiagnozowaniu depresji u badanego. Skala HDRS posiada szereg odmian, w związku z jej rozbudową o kolejne itemy. W niniejszej pracy ocenę oparto na najczęściej używanej siedemnastoitemowej skali (HDRS-17) (Williams 2001). Badanie z użyciem HDRS-17 powinno być wykonane przez osobę z doświadczeniem klinicznym, po treningu w posługiwaniu się tym narzędziem diagnostycznym.

Uwzględniając obraz epizodu depresji, wyniki uzyskiwane w skali HDRS pozwalają na następującą klasyfikację głębokości epizodu depresji (Kearns i wsp. 1982):

- ≥ 23 pkt. bardzo ciężki
- 19-22 pkt. ciężki
- 14-18 pkt. umiarkowany
- 8-17 pkt. łagodny
- ≤ 7 pkt. brak obrazu epizodu depresji.

3.2 Procedura badania z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego

3.2.1 Procedura badania

Po uzyskaniu pisemnej zgody oraz zastosowaniu reżimu przygotowującego do badania (niepalenie tytoniu w dniu badania, powstrzymanie się od spożycia alkoholu, serów pleśniowych na 24 godziny przed badaniem, powstrzymanie się od spożycia wołowiny na 48 godzin przed badaniem, w dniu badania na czczo), badanemu po całonocnym wypoczynku o godzinie 0800 zakładano wenflon do żyły odłokciowej. Następnie osoba badana pozostawała w spoczynku, siedząc, przez cały okres procedury w pomieszczeniu o temperaturze 21-23°C. Wenflon przez okres badania płukano roztworem soli fizjologicznej. Pobrania wykonywano w oparciu o swobodny wypływ krwi obwodowej z wenflonu. Próbkę krwi obwodowej (ca. 5ml) pobierano do próbek z antykoagulantem (heparyna litowa) (Vacutainer®, Sarstedt, DE).

O godzinie 0820 i 0840 pobierano krew obwodową celem oznaczenia stężenia CORT. O godzinie 0900 (pomiar 0) pobierano krew celem określenia stężenia CORT i PRL oraz podawano doustnie 30mg chlorowodoru buspironu (Spamilan®, Anpharm, PL). Kolejne pobrania, mające na celu oznaczenie stężenia PRL, miały miejsce po 20, 40, 60, 80, 100, 120 minutach od obciążenia buspironem.

Jednocześnie w dniu badania ocenie podlegała głębokości epizodu depresji skalą HDRS-17 oraz CGI. Dla celów porównawczych wykonywano analogiczną ocenę w grupie kontrolnej.

Próbie z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego przeprowadzono zgodnie z metodologią zastosowaną we wcześniejszych badaniach z buspironem, co daje możliwość odniesienia uzyskanych wyników do poprzednich prac.

3.2.2 Opracowanie i przechowywanie materiału

Bezpośrednio po pobraniu wszystkie próbki chłodzono na lodzie, a następnie wirowano (3000 g) przez 10 minut (wirówka CEP2000, Capricorn, UK). Osocze, po odciągnięciu pipetą (epTIPS®, Research®, Eppendorf, DE) do próbówki (MicroTube®, Eppendorf, DE), zamrażano do późniejszej analizy (-80°C) (Zamrażarka niskotemperaturowa NU6382E, NuAire Inc., US).

3.2.3 Metody oznaczeń

Oznaczenie stężeń CORT i PRL w zebranych surowicach wykonano w Laboratorium Centralnym Akademickiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej Akademickiego Centrum Klinicznego - Szpitala AMG.

Kortyzol oznaczono testem immunochemicznym z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (Chemiluminescence Microparticle Immuno Assay - CMIA), (Architekt® Kortyzol, Abbott, DE) przy użyciu analizatora Architekt *i* (Architekt®, Abbott, DE).

Prolaktynę oznaczono testem immunochemicznym z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (Chemiluminescence Microparticle Immuno Assay - CMIA), (Architekt® Prolaktyna, Abbott, DE) przy użyciu analizatora Architekt *i* (Architekt®, Abbott, DE).

3.3 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Za miarę wyrzutu PRL przyjęto całkowite pole pod krzywą (total AUC) ze stałą podstawą czasu (Δt) wynoszącą 20 minut, obliczoną w oparciu o metodologię zaproponowaną przez Tai (1994). Równocześnie jako miarę sekrecji PRL poddano ocenie wartość maksymalnego zaobserwowanego stężenia hormonu we krwi obwodowej (maxPRL). W celu oceny zmiennych nieparametrycznych pomiędzy badanymi grupami zastosowano test U Mann'a-Whitney'a, dokładny, dwustronny. Do oceny zmiennych nominalnych użyto testu Chi-kwadrat. W ocenie różnic zmiennych przedziałowych zastosowano test t-studenta, dla zmiennych o rozkładzie normalnym po uprzedniej weryfikacji normalności rozkładu testem Shapiro-Wilka. W celu oceny zależności między badanymi zmiennymi zastosowano korelację rangową Spearmana.

W obrębie niniejszej pracy przyjęto jednolity poziom istotności statystycznej wynoszący $p < 0,05$.

4 Wyniki

4.1 Charakterystyka danych dotyczących przebiegu epizodu depresji

Grupa chorych z epizodem depresji oraz grupa kontrolna nie różniły się znamienne w zakresie rozkładu płci, wieku, wartości wskaźnika BMI, WHR, masy ciała i wzrostu (Tabela 1). W grupie chorych z epizodem depresji oraz w grupie kontrolnej przebadano po jednej kobiecie, będącej w wieku pomenopauzalnym.

U chorych z epizodem depresji średnia długość trwania epizodu wyniosła 16,3 tygodni (SD 9,78; R 5-54). U wszystkich badanych chorych był to pierwszy epizod depresji.

Nasilenie objawów epizodu depresji, ocenianie w 17-itemowej skali Hamiltona, w grupie chorych wyniosło średnio 23,0 (SD 2,67; R 20-29). W skali CGI grupa chorych uzyskała średnio punktację 4,62 (SD 0,50; R 4-5). W grupie chorych z epizodem depresji, 10 osób prezentowało cechy melancholii.

W grupie kontrolnej średni wynik w skali Hamiltona wyniósł 1,2 (SD 1,44; R 1-5). W skali CGI wszystkie oceniane osoby w grupie kontrolnej uzyskały 1 punkt.

Żadna z osób biorących udział w badaniu nie przyjmowała leków przeciwdepresyjnych, zarówno w trakcie badania, jak i w okresie całego życia.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna oraz kliniczna grupy chorych z epizodem depresji oraz grupy kontrolnej

	Pacjenci (n=21)	Kontrola (n=20)	p
Wiek, lat, średnia (SD)	33,2 (9,9)	35,3 (7,8)	0,47
BMI, średnia (SD)	23,0 (3,1)	23,9 (2,9)	0,33
WHR, średnia (SD)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,96
masa ciała, kg, średnia (SD)	68,4 (11,7)	71,0 (11,0)	0,47
wzrost, cm, średnia (SD)	172,4 (9,4)	171,1 (8,2)	0,56
Kobiety, %	12 (57)	12 (60,0)	0,72*
cechy melancholii, %	10 (48)		
bez cech melancholii, %	11 (52)		

Test t-studenta

* Test Chi-kwadrat

4.2 Sekrecja prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu w grupie chorych z epizodem depresji – porównanie z grupą kontrolną

Porównując wartości pola pod krzywą (AUC) dla okresu dwóch godzin po podaniu buspironu w grupie chorych z epizodem depresji oraz w grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Również wartość maxPRL nie różniła się istotnie pomiędzy grupą chorych z epizodem depresji, a grupą kontrolną (Tabela 2). Profil sekrecji prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu w grupie chorych z epizodem depresji oraz w grupie kontrolnej obrazuje Rycina 1.

Rycina 1. Przebieg sekrecji prolaktyny po obciążeniu buspironem (30mg *per os*) w grupie kontrolnej (kolor niebieski - 1) oraz w grupie z epizodem depresji (kolor czerwony - 2). Stymulacja buspironem o godzinie 0900. Na wykresie przedstawiono wartości średnie, pionowe słupki oznaczają \pm błąd standardowy

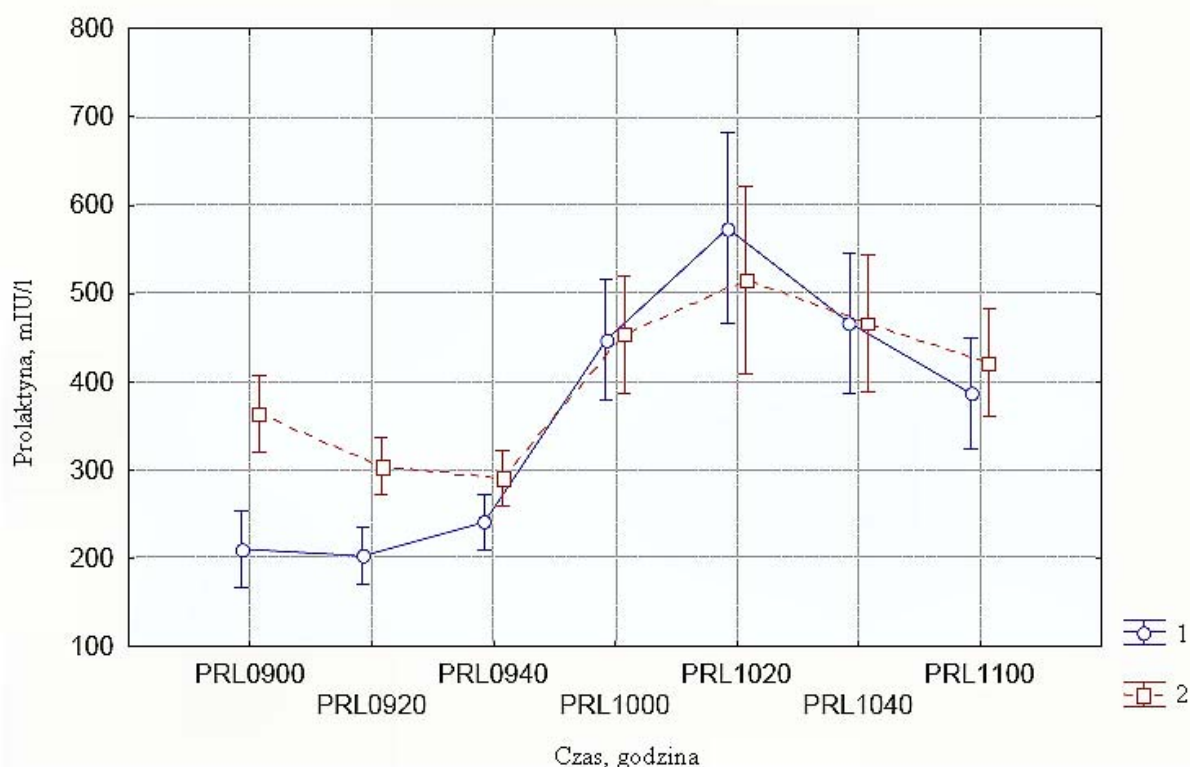


Tabela 2. Wartości ocenianych parametrów biochemicznych oraz psychometrycznych grupy chorych z epizodem depresji oraz grupy kontrolnej

	Pacjenci (n=21)		Kontrola (n=20)		p
	średnia (SD)	mediana (25-75)	średnia (SD)	mediana (25-75)	
Kortyzol, nmol/l	426,9 (126,8)	442,3 (328,3-511,0)	322,0 (122,9)	297,5 (251,2-362,2)	0,0042
AUC	403,4 (195,7)	369,6 (240,8-571,7)	371,3 (257,8)	298,5 (198,6-473,8)	0,4773
maxPRL, nmol/l	597,8 (347,3)	486,8 (339,9-865,1)	594,6 (600,4)	458,9 (257,1-656,9)	0,4614
HDRS-17 (SD)					
cała grupa	23,0 (2,67)	23,0 (21,0-24,0)	1,2 (1,44)	1,0 (0,0-2,0)	0,0000
cechy melancholii	24,8 (2,49)				
bez cech melancholii	21,3 (1,49)				

Test U Manna-Whitneya, dokładny, dwustronny

Tabela 3. Wartości ocenianych parametrów biochemicznych oraz psychometrycznych grupy chorych z epizodem depresji bez cech melancholii oraz grupy chorych z epizodem depresji z cechami melancholii

	Pacjenci bez cech melancholii (n=11)		Pacjenci z cechami melancholii (n=10)		p
	średnia (SD)	mediana (25-75)	średnia (SD)	mediana (25-75)	
Kortyzol, nmol/l	420,1 (109,3)	442,3 (314,0-553,0)	434,3 (149,4)	421,7 (340,0-511,0)	0,6047
AUC	297,9 (114,5)	336,5 (223,5-374,1)	519,5 (204,8)	605,8 (355,5-651,6)	0,0295
maxPRL, nmol/l	426,4 (187,2)	482,0 (292,6-537,0)	786,2 (392,0)	926,4 (410,7-1059,0)	0,0513
HDRS-17	21,3 (1,49)	21,0 (20,0-22,0)	24,8 (2,49)	24,0 (23,0-26,0)	0,0008

Test U Manna-Whitneya, dokładny, dwustronny

W analizie eksploracyjnej obecność cech melancholii w obrazie epizodu depresji stanowiła czynnik różnicujący wartość AUC w porównaniu z chorymi bez cech melancholii (Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5). Wartość AUC była istotnie niższa ($p=0,0295$) w podgrupie chorych z epizodem depresji bez cech melancholii względem podgrupy chorych z epizodem depresji z cechami melancholii. Podobna różnica, na granicy istotności statystycznej ($p=0,0513$), dotyczyła wartości maxPRL. Również podgrupa chorych z cechami melancholii w porównaniu do grupy kontrolnej charakteryzowała się wyższymi wartościami tych parametrów. Różnica nie osiągała jednak istotności statystycznej, chociaż była jej blisko (AUC: $p=0,0607$; maxPRL: $p=0,0822$). Obie podgrupy chorych nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wartości AUC i maxPRL od grupy osób zdrowych. Podgrupa chorych z cechami melancholii cechowała się jednak wyższymi wartościami tych parametrów.

Rozkład wartości AUC nie miał charakteru normalnego i charakteryzował się znaczną zmiennością w każdej z analizowanych grup.

Tabela 4. Wartości ocenianych parametrów biochemicznych oraz psychometrycznych grupy chorych z epizodem depresji bez cech melancholii oraz grupy kontrolnej

	Pacjenci bez cech melancholii (n=11) średnia (SD)	Kontrola (n=20) średnia (SD)	p
Kortyzol, nmol/l	420,1 (109,3)	322,0 (122,9)	0,0202
AUC	297,9 (114,5)	371,3 (257,8)	0,5553
maxPRL, nmol/l	426,4 (187,2)	594,6 (600,4)	0,6695
HDRS-17	21,3 (1,49)	1,2 (1,44)	0,0000

Test U Manna-Whitneya, dokładny, dwustronny

Tabela 5. Wartości ocenianych parametrów biochemicznych oraz psychometrycznych grupy chorych z epizodem depresji z cechami melancholii oraz grupy kontrolnej

	Pacjenci z cechami melancholii (n=10) średnia (SD)	Kontrola (n=20) średnia (SD)	p*
Kortyzol, nmol/l	434,3 (149,4)	322,0 (122,9)	0,0216
AUC	519,5 (204,8)	371,3 (257,8)	0,0607
maxPRL, nmol/l	786,2 (392,0)	594,6 (600,4)	0,0822
HDRS-17	24,8 (2,49)	1,2 (1,44)	0,0000

Test U Manna-Whitneya, dokładny, dwustronny

4.3 Stężenie kortyzolu w surowicy w grupie chorych z epizodem depresji z obecnością oraz bez cech melancholii, a sekrecja prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu – porównanie z grupą kontrolną

W grupie chorych z epizodem depresji zaobserwowano znamienne wyższe wartości średniej z pomiarów stężeń kortyzolu w surowicy krwi obwodowej względem grupy kontrolnej ludzi zdrowych (Tabela 2).

W analizie eksploracyjnej obecność cech melancholii w obrazie epizodu depresji nie stanowiła czynnika różnicującego wartości średnich z pomiarów stężeń kortyzolu w surowicy krwi obwodowej względem podgrupy bez cech melancholii. Analizowane rozdzielnie wartości średnich z pomiarów stężeń kortyzolu w surowicy krwi obwodowej chorych z epizodem depresji z cechami melancholii oraz bez cech melancholii są znamienne wyższe względem grupy kontrolnej (Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5).

W badanych grupach rozkład wartości średnich stężeń kortyzolu w surowicy krwi obwodowej ma charakter normalny.

4.4 Korelacje zaobserwowane pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi oraz psychometrycznymi

W przeprowadzonej analizie korelacji pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznymi oraz psychometrycznymi w obrębie całej grupy badanej oraz w obrębie

grupy kontrolnej zdrowych oraz grupy chorych z epizodem depresji zaobserwowano istnienie istotnej statystycznie silnej dodatniej korelacji między wartością AUC, a maxPRL.

Wartości AUC oraz maxPRL są ujemnie skorelowane z wartością średniej z pomiarów stężeń kortyzolu w surowicy krwi obwodowej w grupie kontrolnej zdrowych, przy braku korelacji u chorych z epizodem depresji (Tabela 6).

Tabela 6. Korelacje pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznymi oraz psychometrycznymi w obrębie grupy kontrolnej zdrowych oraz grupy chorych z epizodem depresji

Grupa kontrolna		Kortyzol	AUC
	HDRS-17	ns	ns
	AUC	-0,53	
	maxPRL	-0,54	0,96
Grupa z epizodem depresji			
	HDRS-17	ns	ns
	AUC	ns	
	maxPRL	ns	0,95

Test rang Spearmana

5 Dyskusja

5.1 Aktywność receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A} w epizodzie depresji

Dysfunkcja przekaźnictwa serotonergicznego stanowi jeden z kluczowych elementów biologicznej koncepcji etiopatogenezy zaburzeń depresyjnych (Belmaker i Agam 2008). Postulowany w ramach hipotezy monoaminergicznego mechanizm obniżonej ośrodkowej transmisji serotonergicznego nie został jednoznacznie poznany (Meyer i wsp. 2006). W niniejszej pracy dokonano pośredniej oceny przekaźnictwa poprzez receptor 5-HT_{1A} w części postsynaptycznej w grupie chorych z epizodem depresji uprzednio nieleczonych farmakologicznie względem grupy kontrolnej w oparciu o model farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego z użyciem buspironu. Przyjęta metodologia zakłada, że sekrecja PRL następująca w wyniku stymulacji buspironem jest względnym wykładnikiem czynności receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A}.

Uzyskane w pracy obserwacje wykluczają upośledzenie funkcji receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A}. Wyniki niniejszej pracy są w opozycji do rezultatów badań opartych o stymulację azapironem w populacji osób zdrowych (Dinan i wsp. 2001a) oraz części badań u chorych z depresją (Lesch i wsp. 1990, Moeller i wsp. 1994, Cowen i wsp. 1994). Podobne do uzyskanych w niniejszym badaniu wyniki zaobserwowali Meltzer i Maes (1994) oraz Navinés i wsp. (2007).

Stwierdzony brak upośledzenia przekaźnictwa poprzez receptor 5-HT_{1A} w części postsynaptycznej u chorych z epizodem depresji uprzednio nieleczonych farmakologicznie wskazywać może na pierwotny mechanizm dysfunkcji neuroprzekaźnictwa związany z ograniczoną dostępnością serotoniny w obrębie synapsy. Pierwotnie nie musi więc dochodzić do obniżenia wrażliwości receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A} w epizodzie depresji. Ma to odniesienie do badań na modelach zwierzęcych, gdzie odnotowano wzrost liczby i/lub wrażliwości receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} w odpowiedzi na obniżone stężenie 5-HT w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (Verge i wsp. 1986, Compan i wsp. 1998, Franklin i wsp. 1999, McGregor i wsp. 2003). Parsey i wsp. (2006) w badaniu PET poświęconym ocenie gęstości receptora 5-HT_{1A} u 28 chorych z epizodem depresji nie zaobserwowali istnienia różnic w zakresie gęstości dystrybucji receptora 5-HT_{1A} we wszystkich badanych obszarach mózgowia.

W kontekście uzyskanych wyników, zarówno pod względem metodologicznym, jak również zaobserwowanych zależności najbliższa jest praca Navinésa i wsp. (2007). Badanie

oparto na grupie 30 nieleczonych chorych z epizodem depresji, których zrekrutowano w warunkach ambulatoryjnych, w odniesieniu do grupy kontrolnej zdrowych, dobranej pod względem płci, wieku oraz parametrów metabolicznych. W badaniu tym, oceniającym sekrecję PRL, ACTH oraz kortyzolu po stymulacji 30 mg buspironu nie wykazano obecności istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami, co wskazuje na brak zmian w aktywności postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A} w większym zaburzeniu depresyjnym. Navinés i wsp. (2007) rekrutowali do badania chorych, którzy nie przyjmowali farmakoterapii od co najmniej 30 dni, dopuszczając jednocześnie zastosowanie benzodiazepin. Nie zaobserwowali oni obecności różnic pomiędzy badanymi grupami w wyjściowym stężeniu kortyzolu w osoczu krwi obwodowej, a także w sekrecji hormonów pomiędzy chorymi z i bez cech melancholii. Badacze nie uwzględnili jednak wymiarów impulsywności oraz suicydalności w dyskusji uzyskanych rezultatów, co może stanowić alternatywne wytłumaczenie uzyskanych wyników.

Zgodnie z szeregiem badań, u chorych z epizodem depresji zaobserwowano podwyższone wyjściowe stężenie kortyzolu w osoczu krwi obwodowej względem grupy zdrowej (Deakin i wsp. 1990, Mitchell i wsp. 1990).

Uzyskane wyniki sugerują, że pierwotny deficyt przekąźnictwa serotonergicznego w epizodzie depresji nie dotyczy bezpośrednio receptora postsynaptyczna 5-HT_{1A}. Być może pierwotny defekt dotyczy części presynaptycznej, co postulują niektórzy badacze, począwszy od prac dotyczących depresjogennego działania rezerpiny (Schildkraut 1965, Coppen 1967, Hirschfeld 2000).

5.2 Aktywność receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A} a badania prowadzone w oparciu o farmakologiczne obciążenie układu serotonergicznego

5.2.1 Czynniki powiązane specyficznym z elementami epizodu depresji

W analizie podgrupy chorych z epizodem depresji z cechami melancholii zaobserwowano wyższą sekrecję PRL po stymulacji buspironem względem grupy bez cech melancholii. Zakłada się, że obecność cech melancholii cechuje się głębszym stopniem nasilenia dysregulacji serotonergicznego. Niższa dostępność 5-HT w grupie chorych prowadzić może do kompensacyjnego wzrostu wrażliwości postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}. Zależność ta może być wyraźniej zarysowana u chorych bez uprzedniego leczenia farmakologicznego depresji, gdyż stan taki eliminuje możliwość desensytyzacji

postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}, związanej z podażą leków serotonergicznych, co znajdować może swoje odzwierciedlenie w obniżonym wyrzucie PRL po stymulacji buspironem. Koresponduje to z badaniami na modelach zwierzęcych, gdzie w odpowiedzi na ograniczoną dostępność serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym dochodzi do wzrostu liczby i/lub wrażliwości receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} w mechanizmie *up-regulacji* (Verge i wsp. 1986, Compan i wsp. 1998, Franklin i wsp. 1999, McGregor i wsp. 2003). W badaniu przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych z epizodem depresji wskazuje na taki mechanizm Meyer i wsp. (2006). Autorzy zaobserwowali zwiększoną gęstość MAO-A w mózgach chorych z epizodem depresji. W dyskusji pracy uznano za to pierwotny mechanizm ośrodkowego deficytu monoamin, powodujący przyśpieszone tempo degradacji serotoniny oraz innych monoamin, prowadzący w konsekwencji do rozwinięcia epizodu depresji. Price i wsp. (1991), oceniając wyrzut PRL oraz hormonu wzrostu po stymulacji tryptofanem również zaobserwowali obniżoną sekrecję PRL u chorych z epizodem depresji bez cech melancholii. Do oceny włączono populację 126 chorych z epizodem depresji w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego oraz zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, również z epizodami zaburzeń nastroju z objawami psychiatrycznymi. Badanie to obejmowało głównie populację pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne depresji, poddanych hospitalizacji oraz obligatoryjnemu okresowi, dwutygodniowemu okresowi *wash-out'u* leków przeciwdepresyjnych. Dodatkowo efekt ten nie był obserwowany po skorygowaniu wartości wyrzutu PRL ze stężeniem tryptofanu, oznaczonym w osoczu. Z tego powodu nie można bezpośrednio odnieść grupy badanej w niniejszej pracy do tej, ocenianej w badaniu Price'a i wsp (1991).

Domniemywać można, iż obniżenie neuroprzeżywalności przez postsynaptyczny receptor 5-HT_{1A} nie wiąże się specyficznie z epizodem depresji, a jedynie z jego wybranymi elementami, które nie występują w całej populacji chorych z zaburzeniami afektywnymi. Coccaro i wsp. (1989), w swoim badaniu z użyciem fenfluraminy do stymulacji sekrecji PRL w populacji z epizodem depresji i/lub zaburzeniami osobowości, zaobserwowali, że ośrodkowa dysfunkcja układu serotonergicznego nie wiąże się z obecnością epizodu depresji, lecz powiązana jest z agresją, impulsywnością oraz dodatnim wywiadem w kierunku zamachów samobójczych. Również Malone i wsp. (1996) powiązali dysfunkcję serotonergiczną u chorych z epizodem depresji z zamachem samobójczym w wywiadzie. W badaniach opartych na eliminacji tryptofanu z diety u ludzi z epizodem depresji w wywiadzie zaobserwowano, że obniżenie nastroju występuje znacząco częściej u tych osób, u których obecne były w wywiadzie zamiary i/lub zamachy samobójcze (Booij i wsp. 2002). Wskazuje

to, że zaburzenia w zakresie układu serotonergicznego stanowią mogą cechą chorych z depresją z tendencjami samobójczymi lub cechującymi się impulsywnością. Dodatkowo model badawczy oparty na eliminacji tryptofanu z diety przemawia za mechanizmem dysfunkcji serotonergicznnej innym, niż postsynaptyczny receptor 5-HT_{1A}. Według Van Praag'a (1996) dysfunkcja serotonergiczna może być powiązana jedynie z tymi typami depresji, które charakteryzuje agresja, impulsywność oraz lęk. Stanowiąc to może element wyjaśniający uzyskany rezultat w świetle doboru kryteriów włączenia i wyłączenia z badania i wskazywać na heterogeniczność epizodów depresji.

Pitchot i wsp. (2005) dowodzą, że obniżenie aktywności receptora 5-HT_{1A} w przebiegu epizodu depresji związane jest z zachowaniami suicydalnymi. W badaniu z użyciem stymulacji flesinoksanem wraz z oceną sekrecji PRL, ACTH oraz kortyzolu, zaobserwowali obniżenie aktywności receptora 5-HT_{1A} u chorych z depresją z dodatnim wywiadem w kierunku występowania zamachów samobójczych. Nie wykazali jednak obecności różnic pomiędzy grupą kontrolną osób zdrowych, a chorymi z epizodem depresji bez tendencji suicydalnych. Badanie to wspiera hipotezę, w świetle której obniżone przekąźnictwo poprzez receptor 5-HT_{1A} wiąże się nie z epizodem depresji jako takim, lecz raczej z jego wymiarem związanym z dezadaptacyjną kontrolą impulsów.

Również Park i wsp. (1996) oraz Maes i wsp. (1991), badając chorych z epizodem depresji w oparciu o stymulację d-fenfluraminą, nie zaobserwowali obniżenia sekrecji PRL, uwzględniając jedynie podgrupę z cechami melancholii.

W świetle badań nad farmakoterapią depresji, w których skuteczność terapeutyczna placebo dotyczy jednej trzeciej badanych pacjentów, w odniesieniu do dwóch trzecich w przypadku zastosowania aktywnego leczenia, niektórzy autorzy postulują, że jedynie część epizodów depresji związanych jest z dysfunkcją monoaminergiczną (van Praag 1996, Belmaker 2008). Brak zredukowanej sekrecji PRL w niniejszym badaniu wynikać może ze specyfiki etiologii samego epizodu depresji.

W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano również zależności między głębokością epizodu depresji, mierzoną skalą HDRS-17, a sekrecją PRL. Obserwacja ta jest zgodna z analogicznym badaniem (Navinés i wsp. 2007) i wydaje się wskazywać nie tyle na brak istnienia zależności pomiędzy nasileniem epizodu depresji, a miarami stymulacji, co raczej na brak specyficznych miar impulsywności, zawartych w skali HDRS-17, z którą to cechą, w świetle powyższej dyskusji, wydaje się być powiązana obniżona sekrecja PRL w wyniku stymulacji buspironem.

5.2.2 Czynniki powiązane specyficznie z farmakoterapią epizodu depresji

W interpretacji uzyskanych wyników należy uwzględnić dobór badanych, wykluczający osoby, które przyjmowały uprzednio leki psychotropowe. Odpowiedź na stymulację serotonergiczną, u chorych z epizodem depresji poddawanych leczeniu farmakologicznemu, może być zmieniona w wyniku związanej z leczeniem desensytyzacji postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}. Dotyczy to w szczególności wyników badań z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego prowadzonych na populacji poddanej wcześniej procedurze *wash-out'u* lub też innej stymulacji psychofarmakologicznej. Uprzednie stosowanie leków serotonergicznym wpływać może na wielkość stymulacji. W przypadkach tych zastosowanie stymulacji serotonergicznej, pomimo zachowania okresu *wash-out'u*, może raczej stanowić miarę oddziaływania substancji psychotropowych na organizm, niż wykładnik pierwotnego zaburzenia neuroprzekąźnictwa w badanym zaburzeniu (Coccaro i Kavoussi 1994).

Raap i wsp. (1999) w badaniu na modelu zwierzęcym, poświęconym ocenie aktywności receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} po okresie 14 dni podawania fluoksetyny wskazali, że desensytyzacja receptora 5-HT_{1A} utrzymuje się w całym ocenianym, sześćdziesięciodniowym, okresie *wash-out'u*. Występuje ona również po okresie aktywności czynnych metabolitów leku oraz przy braku oznaczalnych stężeń leku w osoczu krwi obwodowej oraz przy niezmienionych stężeniach białek G_z oraz G_i. Badanie to sugeruje, że utrzymująca się długotrwale desensytyzacja receptora 5-HT_{1A} wynikać może z wzajemnych interakcji zachodzących pomiędzy elementami transdukcji sygnału w całym układzie receptora 5-HT_{1A}, przy jednoczesnym braku zmian stężeń receptora w obrębie synapsy. Różnica w uzyskanych wynikach pomiędzy populacją chorych z depresją bez uprzedniego leczenia farmakologicznego, a populacją pacjentów poddawanych *wash-out'owi* wydaje się mieć poparcie w badaniach na tym modelu zwierzęcym.

Parsey i wsp. (2006) przeprowadzili badanie PET poświęconym ocenie gęstości receptora 5-HT_{1A} u 28 chorych z epizodem depresji. W analizie eksploracyjnej dokonano rozdziału chorych, na grupę uprzednio nie leczonych farmakologicznie z powodu depresji oraz na podgrupę poddaną *wash-out'owi*. Zaobserwowano istnienie znaczących różnic pomiędzy tymi grupami oraz względem grupy kontrolnej osób zdrowych. Pomimo, iż *wash-out* trwał od 14 do 21 dni, w grupie poddanej uprzednio leczeniu psychotropowemu obserwowano niższą gęstość receptora 5-HT_{1A} względem grupy bez uprzedniego leczenia farmakologicznego. Obserwacja ta dotyczyła wszystkich ocenianych obszarach mózgowia. W

opinii autorów pracy wskazuje to na długoterminowe utrzymywanie się desensytyzacji receptora 5-HT_{1A} po leczeniu psychotropowym.

Dodatkowym czynnikiem odróżniającym niniejsze badania od innych prac, poświęconych ocenie receptora 5-HT_{1A} w epizodzie depresji, jest kryterium wykluczenia chorych przyjmujących leki psychotropowe, w tym benzodiazepiny. W praktyce badawczej dopuszcza się stosowanie tej grupy leków w badanej populacji chorych. Najczęściej uwzględnia się w protokole badania doraźne użycie lorazepamu, z założeniem braku wpływu tej grupy leków psychotropowych na receptor 5-HT_{1A}. Niektórzy autorzy postulują jednak, w oparciu o badania na modelach zwierzęcych, możliwość wpływu benzodiazepin na przewodnictwo serotonergiczne (Kowalczyk i Rump 2009). Mechanizm ten ma być oparty o wzrost aktywności presynaptycznego receptora 5-HT_{1A}, wraz z obniżeniem aktywności tego receptora w części postsynaptycznej. Koresponduje to z uzyskanymi w niniejszym badaniu obserwacjami, wskazującymi na brak obniżenia przewodnictwa w obrębie postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}, który wynikać może z wykluczenia z protokołu możliwości obniżenia jego aktywności w związku z podażą benzodiazepin.

5.2.3 Czynniki powiązane specyficznym z metodologią badania z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego

W badaniu z użyciem buspironu w celu stymulacji wyrzutu PRL zachodzi związek wielkości sekrecji zależny od dawki buspironu. Istotne jest dobranie odpowiedniej dawki leku celem identyfikacji ewentualnych różnic pomiędzy grupą badaną, a kontrolną. W przypadku wyboru zbyt wysokiej dawki buspironu zaobserwować można brak różnic w sekrecji PRL. Wynika to ze stymulacji wszystkich osób w populacji badanej, wykazujących zarówno obniżoną, jak i zwiększoną wrażliwość na buspiron (Coccaro i Kavoussi 1994). Należy jednak podkreślić, iż w przypadku stymulacji buspironem w badaniach psychofarmakologicznych najczęściej stosowaną dawką leku jest 30 mg. Uzyskane wyniki mają wartość porównawczą, pomimo istnienia niniejszego ograniczenia metodologicznego, szczególnie po uwzględnieniu dobrania grupy kontrolnej do populacji z epizodem depresji pod względem, wieku, płci, BMI, WHR oraz uwzględnieniu dnia cyklu menstruacyjnego (Deakin i wsp. 1990, Lichtenberg i wsp. 1992, Coccaro i Kavoussi 1994, Mann i wsp. 1995, Lerer i wsp. 1996).

Dodatkowo w interpretacji wyników badania należy wziąć pod uwagę, że buspiron powodować może także niewielką sekrecję PRL w związku ze swoim słabym antagonizmem względem receptora D₂ (Shapira i wsp. 2000, Porter i wsp. 2004).

W dyskusji uzyskanych wyników należy uwzględnić ograniczenia wynikające z zastosowanej metodologii, obejmujące możliwość wystąpienia błędu II rodzaju, wynikającego z małej próby badanej, jak również z osobniczych różnic w farmakokinetyce buspironu.

5.3 Aktywność receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A}, a stężenie kortyzolu w osoczu krwi obwodowej

Zakłada się, że istnieje wzajemna regulacja między stężeniem kortyzolu, a liczbą i/lub wrażliwością receptorów 5-HT_{1A}. Biorąc to pod uwagę, należało się spodziewać odwrotnego związku między stężeniem kortyzolu w osoczu krwi obwodowej, a wrażliwością i/lub aktywnością receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A}. Zależność taką potwierdzono u osób zdrowych, jak również w niektórych badaniach z użyciem farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego u chorych z epizodem depresji (Lesch i wsp. 1990, McAllister-Williams i wsp. 1998, Cowen 2000, Dinan i wsp. 2001a).

W niniejszym badaniu zależność taką zidentyfikowano jedynie w grupie osób zdrowych. Nie zaobserwowano takiego związku u chorych z epizodem depresji. Hipotetycznie można przyjąć, że brak tej relacji jest wynikiem deficytu serotonergicznego w części presynaptycznej, co prowadzi do wzrostu wrażliwości i/lub aktywności receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A}. Efekt ten obserwowany był głównie w podgrupie chorych z cechami melancholii. Jednocześnie w obecności podwyższonego stężenia kortyzolu w osoczu krwi obwodowej dochodzić może do osłabienia przekąźnictwa poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT_{1A}. Zaburzać to może istniejącą w warunkach fizjologicznych zależność pomiędzy funkcjonowaniem osi LPPN, a wrażliwością i/lub aktywnością receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A}. Stąd w grupie chorych z epizodem depresji, którzy uprzednio nie byli leczeni farmakologicznie obserwacja ta może być wykładnikiem dysregulacji mechanizmu sprzężenia zwrotnego pomiędzy układem endokrynnym, a serotonergicznym.

6 Wnioski

1. Badana grupa pacjentów z pojedynczym epizodem większego zaburzenia depresyjnego nie różniła się od grupy osób zdrowych wrażliwością i/lub liczbą postsynaptycznych receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A}, mierzoną sekrecją prolaktyny po podaniu buspironu.
2. W podgrupie pacjentów z cechami melancholii mierzona w ten sposób wrażliwość i/lub liczba tych receptorów była znamienne wyższa od stwierdzonej u pozostałych osób grupy z pojedynczym epizodem większego zaburzenia depresyjnego.
3. W odróżnieniu od grupy osób zdrowych w grupie pacjentów z pojedynczym epizodem większego zaburzenia depresyjnego nie stwierdzono istotnego związku między mierzoną aktywnością i/lub liczbą receptorów 5-HT_{1A}, a stężeniem kortyzolu w surowicy krwi.
4. Uzyskane wyniki mogą sugerować istnienie pierwotnego deficytu czynności części presynaptycznej układu serotonergicznego u pacjentów z większym zaburzeniem depresyjnym z cechami melancholii.

7 Streszczenie

Współczesne hipotezy etiopatogenetyczne epizodu depresji skupiają się wokół zaburzeń w przekąźnictwie monoaminergicznym, głównie w obrębie układu serotonergicznego oraz wokół upośledzenia mechanizmów regulacji czynności osi limbiczno-podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej (oś LPPN). Badania sugerują istnienie odwrotnie proporcjonalnej zależności pomiędzy stężeniem kortyzolu we krwi obwodowej, a przekąźnictwem poprzez receptor 5-HT_{1A}.

Opierając się na modelu farmakologicznego obciążenia układu serotonergicznego z użyciem buspironu (ang. challenge study), podjęto próbę oceny ośrodkowej czynności postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A} z uwzględnieniem wpływu stężenia endogennego kortyzolu na jego aktywność. W badaniu poddano ocenie chorych z epizodem depresji, uprzednio nieleczonych farmakologicznie, oraz populację kontrolną osób zdrowych. Miarą wrażliwości i/lub liczby receptora 5-HT_{1A} jest w przyjętym modelu badawczym wyrzut prolaktyny w okresie dwóch godzin po obciążeniu 30 mg buspironu *per os*.

Pracę wykonano w Klinice Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych AMG. Badania przeprowadzono na grupie 21 chorych, spełniających kryteria DSM-IV-TR dla pojedynczego epizodu większego zaburzenia depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (HDRS-17 \geq 20pkt.), bez cech psychotycznych, bez myśli i zamiarów samobójczych, uprzednio bez leczenia przeciwdepresyjnego (ang. drug naïve). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób dobranych pod względem płci, wieku oraz parametrów metabolicznych. Kryteria wykluczenia obejmowały: kobiety w ciąży lub okresie laktacji, inne zaburzenia psychiczne, nieustabilizowane choroby somatyczne, używanie szkodliwe/uzależnienie od alkoholu, palenie tytoniu powyżej 25 papierosów na dzień, używanie substancji psychoaktywnych, niedowagę, otyłość, leczenie steroidami, tryptanami. Wszyscy uczestnicy badania wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu, które uzyskało uprzednio aprobatę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

Procedura badania obejmowała seryjne pobranie krwi w dwudziestominutowych odstępach w celu oznaczenia stężenia endogennego kortyzolu w trzech pierwszych pobraniach, a następnie określenia stężenia PRL po jednorazowym podaniu 30 mg buspironu *per os*. Uzyskane na drodze wirowania osocze zamrażano do późniejszej analizy (-80°C). Kortyzol i PRL oznaczano przy użyciu metody CMIA. Jednocześnie dokonywano oceny głębokości epizodu depresji skalami psychometrycznymi.

Badana grupa chorych z pojedynczym epizodem większego zaburzenia depresyjnego nie różniła się od grupy osób zdrowych wrażliwością i/lub liczbą postsynaptycznych receptorów serotoninerdycznych 5-HT_{1A}, mierzona sekrecją prolaktyny po podaniu buspironu. W podgrupie chorych z cechami melancholii mierzona w ten sposób wrażliwość i/lub liczba tych receptorów była znamienne wyższa od podgrupy z epizodem depresji bez cech melancholii. W odróżnieniu od grupy osób zdrowych w grupie pacjentów z pojedynczym epizodem większego zaburzenia depresyjnego nie stwierdzono istotnego związku między mierzona aktywnością i/lub liczbą receptorów 5-HT_{1A}, a stężeniem kortyzolu w surowicy krwi.

Uzyskane wyniki mogą sugerować istnienie pierwotnego deficytu czynności części presynaptycznej układu serotoninerdycznego u pacjentów z większym zaburzeniem depresyjnym z cechami melancholii. Prowadziłoby to do kompensacyjnego wzrostu wrażliwości i/lub liczby (*up-regulation*) postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A}. Zmiana ta mogłaby zakłócać wzajemną regulację tego receptora z osią LPPN, co tłumaczyć może brak, w przeciwieństwie do osób zdrowych, związku między stężeniem kortyzolu w osoczu krwi obwodowej, a mierzona aktywnością tego receptora.

8 Piśmiennictwo

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 4th Edition Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000
- Angst J, Clayton P. Premorbid Personality of Depressive, Bipolar, and Schizophrenic-Patients with Special Reference to Suicidal Issues. *Compr Psychiatry*. 1986; 27: 511-532.
- Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 1038-1047.
- Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, Chen JJ, Mann JJ. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 892-903.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999; 160: 1-12.
- Bagdy G, Calogero AE, Charanjit SA, Szemeredi K, Murphy DL. Long term cortisol treatment impairs behavioral and neuroendocrine responses to 5-HT₁ agonists in rat. *Neuroendocrinol*. 1989; 50: 241-247.
- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008; 358: 55-68.
- Belmaker RH. The future of depression psychopharmacology. *CNS Spectr*. 2008; 13: 682-687.
- Berendsen HH. Interactions between 5-hydroxytryptamine receptor subtypes: is a disturbed receptor balance contributing to the symptomatology of depression in humans? *Pharmacol Ther*. 1995; 66: 17-37.
- Berman RM, Charney DS. Models of antidepressant action. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (suppl. 14):16- 20.
- Biegon A, Rainbow TC, McEwen BS. Corticosterone modulation of neurotransmitter receptors in rat hippocampus: A quantitative autoradiography study. *Brain Res*. 1985; 332: 309-314.
- Board F, Persky H, Hamburg DA. Psychological stress and endocrine functions *Psychosomatic Med*. 1956; 18: 324-333.
- Bogdanski DF, Pletscher A, Brodie BB, Udenfriend S. Identification and assay of serotonin in brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1956; 117: 82-88.
- Booij L, Van der Does W, Benkelfat C, Bremner JD, Cowen PJ, Fava M, Gillin C, Leyton M, Moore P, Smith KA, Van der Kloot WA. Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 852-861.
- Borsini F. Balance between cortical 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor function: hypothesis for a faster antidepressant action. *Pharmacol Res*. 1994; 30: 1-11.
- Bradbury MJ, Akana SF, Cascio CS, Levin N, Jacobson L, Dallman MF. Regulation of basal ACTH secretion by corticosterone is mediated by both type I (MR) and type II (GR) receptors in rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 40: 133-142.

- Bradbury MJ, Akana SF, Dallman MF. Roles of type I and type II corticosteroid receptors in regulation of basal activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the diurnal trough and peak: evidence for a nonadditive effect of combined receptor occupation. *Endocrinology*. 1994; 134: 1286-1296.
- Bridge MW, Marvin G, Thompson CE, Sharma A, Jones DA, Kendall MJ. Quantifying the 5-HT_{1A} agonist action of buspirone in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 158: 224-229.
- Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacol*. 2000; 22: 335-345.
- Chalmers DT, Kwak SP, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA expression. *J Neurosci*. 1993; 13: 914-923.
- Chao HM, Choo PH, McEwen BS. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat brain. *Neuroendocrinology*. 1989; 50: 365-371.
- Chaouloff F. Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacology*. 2000; 14: 139-151.
- Cleare AJ, Forsling M, Bond AJ. Neuroendocrine and hypothermic effects of 5-HT_{1A} receptor stimulation with ipsapirone in healthy men: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998; 13:23-32.
- Coccaro EF, Gabriel S, Mahon T, Macaluso J, Siever LJ. Preliminary evidence of a serotonin (5-HT-1-like) component to the prolactin response to buspirone challenge in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 594-595.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ. Neuropsychopharmacologic challenge in biological psychiatry. *Clin Chem*. 1994; 40: 319-327.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 587-599.
- Compan V, Segu L, Buhot MC, Daszuta A. Differential effects of serotonin (5-HT) lesions and synthesis blockade on neuropeptide-Y immunoreactivity and 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{2A/2C} receptor binding sites in the rat cerebral cortex. *Brain Res*. 1998; 795: 264-276.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967; 113: 1237-1264.
- Costello EJ, Worthman C, Erkanli A, Angold A. Prediction from low birth weight to female adolescent depression: a test of competing hypotheses. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:338-44.
- Cowen PJ, Power AC, Ware CJ, Anderson IM. 5-HT_{1A} receptor sensitivity in major depression: A neuroendocrine study with buspirone. *Br J Psych*. 1994; 164: 372-379.
- Cowen PJ. Psychopharmacology of 5-HT(1A) receptors. *Nucl Med Biol*. 2000; 27: 437-439.
- Cubała WJ, Godlewska B, Trzonkowski P, Landowski J. Wykładniki przewlekłej aktywacji przapalnej układu odpornościowego w depresji. *Psychiatr Pol*. 2006; 40: 431-444.
- Cubała WJ, Landowski J. Układ serotonergiczny i oś limbiczno-podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji. *Psychiatr Pol*. 2006; 40: 415-430.
- Cuijpers P, Smit F. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109: 325-331.

- Dallman MF, Levin N, Cascio CS, Akana SF, Jacobson L, Kuhn RW. Pharmacological evidence that inhibition of diurnal adrenocorticotropin secretion by corticosteroids is mediated via type I corticosterone-preferring receptors. *Endocrinology*. 1989; 124: 2844-2850.
- de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell Mol Neurobiol*. 1993; 13: 433-455.
- de Kloet ER, Reul JM. Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*. 1987; 12: 83-105.
- de Kloet ER, Sybesma H, Reul HM. Selective control by corticosterone of serotonin1 receptor capacity in raphe-hippocampal system. *Neuroendocrinology*. 1986; 42: 513-521.
- de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. 1998; 19: 269-301.
- de Kloet ER. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol*. 1991; 12: 95-164.
- Deakin JF, Pennell I, Upadhyaya AJ, Lofthouse R. A neuroendocrine study of 5-HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation. *Psychopharmacol*. 1990; 101: 85-92.
- Dinan TG, Barry S, Yatham LN, Mobayed M, O'Hanlon M. The reproducibility of the prolactin response to buspirone: relationship to the menstrual cycle. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990; 5: 119-123.
- Dinan TG, Mahmud N, Rathore O, Thakore J, Scott LV, Carr E, Naesdal J, O'Morain CA, Keeling PW. A double-blind placebo-controlled study of buspirone-stimulated prolactin release in non-ulcer dyspepsia--are central serotonergic responses enhanced? *Aliment Pharmacol Ther*. 2001b; 15: 1613-1618.
- Dinan TG, Scott LV, Thakore J, Naesdal J, Keeling PW. Impact of cortisol on buspirone stimulated prolactin release: a double-blind placebo-controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2001a; 26: 751-756.
- Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Greer PJ, Mathis C. Serotonin type-1A receptor imaging in depression. *Nucl Med Biol*. 2000; 27: 499-507.
- Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 1375-1387.
- Fava M. The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (suppl. 13): 26-29.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute 2002.
- Franklin M, Craven RD, Dowling B, Campling G, Elliott JM, Cowen PJ. Effect of a long-term low tryptophan diet on the prolactin responses to the 5-HT1A and 5-HT2C agonists, 8-OH-DPAT and mCPP in the male rat. *J Psychopharmacol*. 1999; 13: 58-63.

- Fuller RW, Snoddy HD. Serotonin receptor subtypes involved in the elevation of serum corticosterone concentration in rats by direct- and indirect-acting serotonin agonists. *Neuroendocrinology*. 1990; 52: 206-211.
- Fuller RW. Serotonin receptors and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology*. 1990; 3: 495-502.
- Gibbons JL. Cortisol secretion rate in depressive illness *Arch Gen Psychiatry*. 1964; 10: 572-575.
- Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med*. 1988; 319: 413-420.
- Goodwin GM. The effects of antidepressant treatments and lithium upon 5-HT_{1A} receptor function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989; 13: 445-451.
- Gregory CA, Anderson IM, Cowen PJ. Metergoline abolishes the prolactin response to buspirone. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990; 100: 283-284.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
- Hamlin KE, Fischer FE. The synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J Am Chem Soc*. 1951; 73: 5007-5008.
- Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007; 59: 985-1014.
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 1994; 28: 341-356.
- Hirschfeld RM, Klerman GL, Lavori P, Keller MB, Griffith P, Coryell W. Premorbid personality assessments of first onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 345-350.
- Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (suppl. 6): 4-6.
- Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*. 1996; 17:187-205.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23: 477-501.
- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res*. 1993; 614: 37-44.
- Joëls M, Heslen W, de Kloet ER. Mineralocorticoid hormones suppress serotonin-induced hyperpolarization of rat hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci*. 1991; 11: 2288-2294.
- Jorgensen H, Knigge U, Kjaer A, Moller M, Warberg J. Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *J Neuroendocrinol*. 2002; 14: 788-795.
- Kaneda Y, Fujii A Effects of tandospirone, a serotonin-1A agonist, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male patients *Neuro Endocrinol Lett*. 2001; 22: 243-247.
- Karten YJ, Nair SM, van Essen L, Sibug R, Joëls M. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 13456-13461.

- Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC, Klibanski A. Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 761-764.
- Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, Riley SA, Shaw SP, Snaith RP. A comparison of depression rating scales. *Br J Psychiatry.* 1982; 141: 45-49.
- Kessler RC, Davis CG, Kendler KS. Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med.* 1997; 27: 1101-1119.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry.* 1996; 69 Suppl: 17-30.
- Kowalczyk M, Rump S. Influence of drugs with anxiolytic properties on serotonergic receptors in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: Suppl 2: 157
- Kuhn R. Uber die Behandlung Depressives Zustände mit einem Iminobenzylderivat (G 22,355). *Schweiz. Med. Wschr.* 1957; 87: 1135-1140.
- Kuroda Y, Mikuni M, Nomura N, Takahashi K. Differential effect of subchronic dexamethasone treatment on serotonin-2 and beta-adrenergic receptors in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci Lett.* 1993; 155: 195-198.
- Kuroda Y, Mikuni M, Ogawa T, Takahashi K. Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT₂ receptor binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT₂ receptor-mediated wet-dog shake behaviors. *Psychopharmacology. (Berl).* 1992; 108: 27-32.
- Kuroda Y, Watanabe Y, Albeck DS, Hastings NB, McEwen BS. Effects of adrenalectomy and type I or type II glucocorticoid receptor activation on 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor binding and 5-HT transporter mRNA expression in rat brain. *Brain Res.* 1994; 648: 157-161.
- Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet.* 1969; 7586: 132-136.
- Leonard BE. Evidence for a biochemical lesion in depression. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (suppl. 6): 12-17.
- Lerer B, Gillon D, Lichtenberg P, Gorfine M, Gelfin Y, Shapira B. Interrelationship of age, depression, and central serotonergic function: evidence from fenfluramine challenge studies. *Int Psychogeriatr.* 1996; 8: 83-102.
- Lesch KP, Mayer SM, Disselkamp-Tietze J, Hoh, A, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-HT_{1A} receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biol. Psychiatry.* 1990; 28: 620-628.
- Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 84-92.
- Lewinsohn PM, Hoberman HM, Rosenbaum M. A prospective study of risk factors for unipolar depression. *J Abnorm Psychol.* 1988; 97: 251-264.
- Lichtenberg P, Shapira B, Gillon D, Kindler S, Cooper TB, Newman ME, Lerer B. Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Res.* 1992; 43: 137-146.
- Lieb R, Isensee B, Hofler M, Pfister H, Wittchen HU. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 365-374.

- Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of Iproniazid as a psychic energizer *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc.* 1957; 8: 129-141.
- López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry.* 1998; 43: 547-573.
- Lowy MT, Meltzer HY. Stimulation of serum cortisol and prolactin secretion in humans by MK-212, a centrally active serotonin agonist. *Biol Psychiatry.* 1988; 23: 818-828.
- Maes M, D'Hondt P, Suy E, Minner B, Vandervorst C, Raus J. HPA-axis hormones and prolactin responses to dextro-fenfluramine in depressed patients and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1991; 15: 781-790.
- Malone KM, Corbitt EM, Li S, Mann JJ. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry.* 1996; 168: 324-329.
- Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.* 2001; 7: 541-547.
- Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo M, Keilp J. Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology.* 1995; 13: 53-64.
- McAllister-Williams RH, Ferreir IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med.* 1998; 28: 573-584.
- McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature.* 1968; 220: 911-912.
- McGregor IS, Clemens KJ, Van der Plasse G, Li KM, Hunt GE, Chen F, Lawrence AJ. Increased anxiety 3 months after brief exposure to MDMA ("Ecstasy") in rats: association with altered 5-HT transporter and receptor density. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 1472-1484.
- McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress. *Biol Psychiatry.* 1995; 37: 383-393.
- Meaney MJ, Viau V, Bhatnagar S, Betito K, Iny LJ, O'Donnell D, Mitchell JB. Cellular mechanisms underlying the development and expression of individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991; 39: 265-274.
- Meijer OC, de Kloet ER. A role for the mineralocorticoid receptor in a rapid and transient suppression of hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA by corticosterone. *J Neuroendocrinol.* 1995; 7: 653-657.
- Meijer OC, de Kloet ER. Corticosterone suppresses the expression of 5-HT_{1A} receptor mRNA in rat dentate gyrus. *Eur J Pharmacol.* 1994; 266: 255-261.
- Meijer OC, van Oosten RV, de Kloet ER. Elevated basal trough levels of corticosterone suppress hippocampal 5-hydroxytryptamine(1A) receptor expression in adrenally intact rats: implication for the pathogenesis of depression. *Neuroscience.* 1997; 80: 419-426.
- Meltzer HY, Flemming R, Robertson A. The effect of buspirone on prolactin and growth hormone secretion in man. *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40: 1099-1102.
- Meltzer HY, Maes M. Effects of buspirone on plasma prolactin and cortisol levels in major depressed and normal subjects. *Biol Psychiatry.* 1994; 35: 316-323.

- Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, Young T, Praschak-Rieder N, Wilson AA, Houle S. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 : 1209-1216.
- Mitchell P, Smythe G. Hormonal responses to fenfluramine in depressed and control subjects. *J Affect Disord*. 1990; 19: 43-51.
- Moeller FG, Steinberg JL, Fulton M, Kramer G, Petty F. A preliminary neuroendocrine study with buspirone in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 1994; 10: 75-83.
- Navinés R, Gómez-Gil E, Martín-Santos R, de Osaba MJ, Escolar G, Gastó C. Hormonal response to buspirone is not impaired in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2007; 22: 389-395.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 577-579.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984; 226: 1342-1344.
- Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*. 1996; 1: 336-342.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34: 13-25.
- Owens MJ, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp*. 1993; 172: 296-308.
- Park SB, Williamson DJ, Cowen PJ. 5-HT neuroendocrine function in major depression: prolactin and cortisol responses to D-fenfluramine. *Psychol Med*. 1996; 26: 1191-1196.
- Parker G. Parental characteristics in relation to depressive disorders. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 138-147.
- Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, Olvet DM, Simpson N, Huang YY, Van Heertum RL, Arango V, Mann JJ. Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 106-113.
- Paykel ES, Myers JK, Dienelt MN, Klerman GL, Lindenthal JJ, Pepper MP. Life events and depression. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1969; 21: 753-760.
- Pitchot W, Hansenne M, Pinto E, Reggers J, Fuchs S, Ansseau M. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 854-858.
- Porter RJ, Gallagher P, Watson S, Young AH. Corticosteroid-serotonin interactions in depression: a review of the human evidence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 173: 1-17.
- Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 1518-1525.
- Quattrone A, Tedeschi G, Aguglia U, Scopacasa F, Drenzo GF, Annunziato L. Prolactin secretion in man: a useful tool to evaluate the activity of drugs on central 5-

- hydroxytryptaminergic neurons. Studies with fenfluramine. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 16: 471-475.
- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stain FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*. 1994; 60: 436-444.
- Raap DK, Garcia F, Muma NA, Wolf WA, Battaglia G, van de Kar LD. Sustained desensitization of hypothalamic 5-Hydroxytryptamine1A receptors after discontinuation of fluoxetine: inhibited neuroendocrine responses to 8-hydroxy-2-(Dipropylamino)Tetralin in the absence of changes in Gi/o/z proteins. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 288: 561-567.
- Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 705-709.
- Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline serotonin. *Science*. 1948; 108: 329-330.
- Rasmusson AM, Goldstein LE, Deutch AY, Bunney BS, Roth RH. 5-HT1a agonist +/-8-OH-DPAT modulates basal and stress-induced changes in medial prefrontal cortical dopamine. *Synapse*. 1994; 18: 218-224.
- Ratka A, Sutanlo W, Bloemers M, de Kloet ER. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*. 1989; 50: 117-123.
- Reul JM, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in the rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*. 1985; 117: 2505-2511.
- Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, Bilanz-Bleuel A, Holsboer F, Linthorst AC. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol*. 2000; 405: 235-249.
- Reul JM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2002; 2: 23-33.
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 328-336.
- Rybakowski JK, Płocka M. Seasonal variations of the dexamethasone suppression test in depression compared with schizophrenia: a gender effect. *J Affect Disord*. 1992; 24: 87-91.
- Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res*. 1999; 33: 363-370.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965; 122: 509-522.
- Schreiber R, de Vry J. Neuronal circuits involved in the anxiolytic effects of the 5-HT1A receptor agonists 8-OH-DPAT ipsapirone and buspirone in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1993; 249: 341-351.
- Schulkin J, Gold PW, McEwen BS. Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23: 219-243.
- Seckl JR, Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*. 1992; 55: 621-626.

- Seppala T, Ranta T, Shrotriya RC. Serum prolactin levels after buspirone in man. *Med Biol.* 1987; 65: 61-63.
- Shapira B, Newman ME, Gelfin Y, Lerer B. Blunted temperature and cortisol responses to ipsapirone in major depression: lack of enhancement by electroconvulsive therapy. *Psychoneuroendocrinology.* 2000; 25: 421-438.
- Skolnick P. Beyond monoamine-based therapies: clues to new approaches. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (suppl. 2): 19-23.
- Służewska A, Rybakowski JK, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res.* 1996; 64: 161-167.
- Służewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 762: 474-476.
- Sobczak S, Honig A, van Duinen MA, Riedel WJ. Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. *Bipolar Disord.* 2002; 4: 347-356.
- Stahl SM *Psychopharmacology of antidepressants* Martin Dunitz Publisher, London 2000
- Stahl SM. 5-HT_{1A} receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs. *Psychopharmacol Bull.* 1994; 30: 39-43.
- Suwalska A, Rybakowski JK. Biologiczne mechanizmy lekooporności w depresji. *Psychiatr Pol.* 1996; 30: 713-730.
- Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care.* 1994; 17: 152-154.
- Trapp T, Rupprecht R, Castren M, Reul JM, Holsboer F. Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor: a new principle of glucocorticoid action in the CNS. *Neuron.* 1994; 13: 1457-1462.
- Twardowska K, Rybakowski JK. Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa w depresji. *Psychiatr Pol.* 1996; 30: 741-755.
- van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1991; 31: 289-320.
- van Eekelen JA, Jiang W, de Kloet ER, Bohn MC. Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus. *J Neurosci Res.* 1988; 21: 88-94.
- van Praag HM, Lemus C, Kahn R. Hormonal probes of central serotonergic activity: do they really exist? *Biol Psychiatry.* 1987; 22: 86-98.
- van Praag HM. Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (SeCA depression) *Psychiatry Res.* 1996; 65: 143-157.
- Vergé D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, el Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M. Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci.* 1986; 6: 3474-3482.

- Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res.* 1993; 615: 87-94.
- Wciórka J. (red. wyd. pol.) American Psychiatric Association. Kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR. Wrocław: Elsevier Urban&Partner 2008
- Wędzony K, Maćkowiak M, Fijał K, Gołębiewska K. Evidence that conditioned stress enhances outflow of dopamine in rat prefrontal cortex: a search for the influence of diazepam and 5-HT_{1A} agonists. *Synapse.* 1996b; 24: 240-247.
- Wędzony K, Maćkowiak M, Fijał K, Gołębiewska K. Ipsapirone enhances the dopamine outflow via 5-HT_{1A} receptors in the rat prefrontal cortex. *Eur. J. Pharmacol.* 1996a; 305: 73-78.
- Whisman MA, Sheldon CT, Goering P. Psychiatric disorders and dissatisfaction with social relationships: does type of relationship matter? *J Abnorm Psychol.* 2000; 109: 803-808.
- Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A Prospective Investigation of Major Depressive Disorder and Comorbidity in Abused and Neglected Children Grown Up. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 49-56.
- Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251 Suppl 2: 6-12.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental health and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO. 1992
- Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN. 5HT₂ receptor changes in major depression. *Biol Psychiatry.* 1990; 27: 489-496.
- Young AH, MacDonald LM, St John H, Dick H, Goodwin GM. The effects of corticosterone on 5-HT receptor function in rodents. *Neuropharmacology.* 1992; 31: 433-438.
- Young EA, Abelson JL, Cameron OG. Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a social stressor in major depression. *Biol Psychiatry.* 2004; 56: 113-120.
- Young EA, López JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psych.* 2003; 60: 24-28.

9 Załączniki

Załącznik 1. Kwestionariusz wywiadu ustrukturyzowanego.

Imiona:

Nazwisko:

Adres:

Telefon:

Wykształcenie:

Zawód:

Obecność przemocy fizycznej w wywiadzie:

Utrata rodzica we wczesnym wieku (<15 r.ż.):

Imigracja:

Stan cywilny:

Płeć (kobieta dzień cyklu):

Wiek (data urodzenia):

Waga:

Wzrost:

Obwód bioder:

Obwód talii:

Temperatura:

RR:

Historia psychiatryczna:

Obecny epizod depresji:

DSM-IV (SCID-I)

HDRS-17

Czas trwania epizodu (nasilenie, leczenie, lekooporność):

Inne zaburzenie psychiczne z osi I (czas trwania, leczenie):

Wiek wystąpienia pierwszego epizodu depresji:

Liczba epizodów depresji:

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania depresji (powinowactwo - stopień):

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku samobójstwa (powinowactwo - stopień):

Dodatni wywiad w kierunku samobójstwa (liczba, daty):

Liczba hospitalizacji z powodu depresji (daty, długość pobytu):

Wystąpienie obecnego epizodu depresji (nagle lub stopniowe):

Czas trwania obecnego epizodu depresji (tygodnie):

Czas od wystąpienia do leczenia obecnego epizodu depresji (tygodnie):

Cechy melancholii:

Stan somatyczny:

Stan jamy ustnej:

Choroby somatyczne:

Leki:

Alkohol:

Tytoń:

Załącznik 2. Kryteria diagnostyczne większego epizodu depresyjnego według DSM-IV-TR (Wciórka 2008).

A. Pięć (lub więcej) z następujących objawów występuje podczas tego samego 2-tygodniowego okresu, stanowiąc zmianę w stosunku do poprzedniego funkcjonowania. Co najmniej jednym z objawów jest: albo (1) nastrój depresyjny, albo (2) utrata zainteresowań i przyjemności.

Uwaga: Nie obejmuje objawów, które są wyraźnie uwarunkowane przez stan ogólnomedyczny, niezgodne z nastrojem urojenia albo omamy.

1) Depresyjny nastrój przez większość dnia, prawie każdego dnia ujawniany albo w subiektywnych wypowiedziach (np. poczuci smutku lub pustki), albo w obserwacjach czynionych przez inne osoby (np. płaczliwość).

Uwaga: U dzieci i dorastających nastrój może być drażliwy.

2) Znaczne zmniejszenie zainteresowań i odczuwania przyjemności w stosunku do wszystkich lub prawie wszystkich aktywności przez większość dnia, niemal każdego dnia (ujawniane albo w subiektywnych wyjaśnieniach, albo w obserwacjach czynionych przez innych).

3) Istotny spadek masy ciała bez utrzymywania diety lub przyrost masy ciała (np. zmiana przekraczająca 5% masy ciała w ciągu miesiąca).

Uwaga: U dzieci należy rozważyć brak oczekiwanego zwiększeni masy ciała.

4) Bezsenność lub nadmierna senność niemal każdego dnia.

5) Pobudzenie psychomotoryczne lub zahamowanie niemal każdego dnia (zauważalne dla innych, a nie tylko subiektywne poczucie niepokoju lub spowolnienia).

6) Zmęczenie lub brak energii niemal każdego dnia.

7) Poczucie bezwartościowości lub nadmiernej bądź niedostosowanej winy (może być urojeniowe) niemal każdego dnia (wykraczając poza wyrzucanie sobie czegoś lub winę z powodu choroby).

8) Zmniejszona zdolność myślenia lub koncentracji czy też niezdecydowanie niemal każdego dnia (albo w subiektywnych wyjaśnieniach, albo w obserwacji innych).

9) Nawracające myśli o śmierci (nie tylko obawa umierania), nawracające myśli samobójcze bez określonego planu, próby samobójcze albo określony plan popełnienia samobójstwa.

- B. Objawy nie spełniają kryteriów Epizodu mieszanego.
- C. Objawy powodują klinicznie istotne cierpienie lub ograniczenie funkcjonowania społecznego, zawodowego albo w innych ważnych dziedzinach życia.
- D. Objawy nie są spowodowane bezpośrednim fizjologicznym działaniem substancji (np. substancji nadużywanej, przyjmowanego leku) ani stanem ogólnomedycznym (np. niedoczynnością tarczycy).
- E. Objawów nie można lepiej wyjaśnić występowaniem Żałoby, tzn. po utracie kogoś kochanego, objawy trwają dłużej niż 2 miesiące, cechują się znacznym upośledzeniem funkcjonowania, chorobliwym skupieniem na poczuciu bezwartościowości, myślami samobójczymi, cechami psychotycznymi lub spowolnieniem psychomotorycznym.

Załącznik 3. Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR dla większego zaburzenia depresyjnego, pojedynczego epizodu (Wciórka 2008).

- A. Występuje pojedynczy epizod Większego zaburzenia depresyjnego
- B. Większego epizodu depresyjnego nie można wyjaśnić występowaniem Zaburzenia schizoafektywnego i nie jest on nałożony na Schizofrenię, Zaburzenie o postaci schizofrenii, Zaburzenie urojeniowe lub Zaburzenie psychotyczne nieokreślone inaczej.
- C. Nigdy nie było Epizodu maniakalnego, Epizodu mieszanego lub Epizodu hipomaniakalnego.

Uwaga: To wykluczenie nie ma zastosowania, jeśli któreś z epizodów podobnych do maniakalnych, mieszanych lub hipomaniakalnych zostały wywołane substancją lub leczeniem albo są bezpośrednim fizjologicznym efektem stanu ogólnomedycznego.

Jeśli pełne kryteria Większego epizodu depresyjnego są obecnie spełnione, należy określić jego obecny stan kliniczny oraz/lub cechy:

Łagodny, Umiarkowany, Ciężki bez cech psychotycznych, Ciężki z cechami psychotycznymi

Przewlekły

Z cechami katatonicznymi

Z cechami melancholicznymi

Z cechami atypowymi

Z początkiem w połogu

Jeśli pełne kryteria Większego epizodu depresyjnego nie są obecnie spełnione, należy określić obecny stan Większego zaburzenia depresyjnego lub cechy ostatniego epizodu:

W częściowej remisji, W pełnej remisji

Przewlekły

Z cechami katatonicznymi

Z cechami melancholicznymi

Z cechami atypowymi

Z początkiem w połogu

Załącznik 4. Zgoda Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku

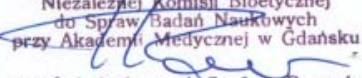
AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU
NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA
DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH
przy Akademii Medycznej w Gdańsku
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3 A
telefax 349-10-11

Gdańsk, 2005-08-02

NKEBN/384/2005

Pan
Prof. dr hab. med. Jerzy Landowski
Kierownik Kliniki Chorób Psychiczych
i Zaburzeń Nerwicowych
Katedra Chorób Psychiczych
Akademia Medyczna w Gdańsku

W odpowiedzi na zgłoszenie badań z dnia 31.05.2005 r. na temat: „**Profil sekrecji prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu u chorych z epizodem depresji**” (*planowana praca na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Wiesława Cubaty*) - Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku na posiedzeniu w dniu 15 czerwca 2005 r. zapoznała się z wyżej wymienionym projektem pracy doktorskiej i - po uzupełnieniu w.w. zgłoszenia badań zgodnie z zaleceniem Komisji - wyraża zgodę na prowadzenie wyżej wymienionej pracy w zakresie przedstawionym we wniosku, gdyż są to badania poznawczo-porównawcze, nie stanowiące istotnego zagrożenia dla zdrowia osób badanych.

PRZEWODNICZĄCY
Niezależnej Komisji Bioetycznej
do Spraw Badań Naukowych
przy Akademii Medycznej w Gdańsku

prof. dr hab. med. Stefan Raszeja

Załącznik 5. Formularz świadomej zgody na udział w badaniu dla chorych z epizodem depresji

Oświadczenie

Wyrażam zgodę na udział w badaniu p.t. „Profil sekrecji prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu u chorych z epizodem depresji”

Zostałem poinformowany o celu i sposobie przeprowadzenia badania oraz możliwych konsekwencjach.

Będę wykonywał zalecenia osób prowadzących doświadczenia, lecz w przypadku wątpliwości mam prawo do wycofania zgody.

Mój udział jest objęty tajemnicą i nie może być przedmiotem zainteresowania osób trzecich.

Moim podpisem wyrażam zgodę na uczestnictwo w badaniach.

Data

Podpis

Podpis lekarza

Oświadczenie

Wyrażam zgodę na mój ochotniczy udział w badaniu p.t. „Profil sekrecji prolaktyny w okresie dwóch godzin po podaniu buspironu u chorych z epizodem depresji”

Zostałem poinformowany o celu i sposobie przeprowadzenia badania oraz możliwych konsekwencjach.

Zostałem poinformowany o tym, że dane otrzymane w wyniku mojego udziału w eksperymencie badawczym posłużą do względnej oceny badanej grupy pacjentów z epizodem depresji.

Będę wykonywał zalecenia osób prowadzących doświadczenia, lecz w przypadku wątpliwości mam prawo do wycofania zgody.

Mój udział jest objęty tajemnicą i nie może być przedmiotem zainteresowania osób trzecich.

Moim podpisem wyrażam zgodę na uczestnictwo w badaniach.

Data

Podpis

Podpis lekarza