

**Praca pogładowa**

Review

MARCIN SIWEK<sup>1</sup>, DOMINIKA DUDEK<sup>1</sup>, ANDRZEJ ZIĘBA<sup>1</sup>, GABRIEL NOWAK<sup>2,3</sup>**Laboratoryjne markery depresji***Laboratory markers of depression*<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych Collegium Medicum UJ w Krakowie<sup>2</sup>Zakład Cytobiologii i Histochemii Collegium Medicum UJ w Krakowie<sup>3</sup>Instytut Farmakologii PAN w Krakowie**STRESZCZENIE**

Istotnym problemem dotyczącym badań na zaburzeniami afektywnymi jest fakt, że do tej pory nie znaleziono markerów biologicznych, które w codziennej praktyce klinicznej mogłyby sygnalizować o ryzyku rozwoju depresji czy zagrożeniu nawrotem choroby, pozwoliłyby na oszacowanie stopnia odpowiedzi na leczenie i informowałyby o zjawisku lekooporności. Artykuł stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy o laboratoryjnych markerach depresji. Przedstawione zostały wyniki dotychczasowych badań, których przedmiotem była analiza zaburzeń biochemicznych (zmiany poziomu lipidów osoczowych, aminokwasów, mikroelementów) i immunologicznych towarzyszących epizodowi depresyjnemu. Omówiono również testy laboratoryjne oparte o mechanizmy hormonalne (test hamowania deksametazonem, test stymulacji tyreoliberyną, test stymulacji fenfluraminą, oznaczenia poziomu hormonów sterydowych w ślinie i płynie mózgowo-rdzeniowym) oraz możliwość wykorzystania markerów krwinkowych.

**SUMMARY**

One of the main problems in the therapy of depression is the lack of markers indicating: the acute state of depression, the drug resistance or helpful in foreseeing the therapeutic response. This article is a literature review of current knowledge concerning laboratory markers of depression. Authors discussed the results of clinical trials investigating the immunological and biochemical disturbances (changes in serum level of trace elements, aminoacids and lipids) concomitant with depression. Hormonal tests (e.g. dexamethasone suppression test, fenfluramine challenge test, TRH stimulation test, assay of serum and CSF level of steroid hormones), platelet and leukocyte markers were also presented.

---

**Słowa kluczowe:** depresja , marker

**Key words:** depression, marker

---

**WPROWADZENIE**

Pod pojęciem markerów laboratoryjnych depresji można rozumieć takie parametry wykrywane w badaniach krwi, moczu, śliny (czy innych próbkach laboratoryjnych), które albo stanowią stałą cechę depresji jako choroby i w postaci niezmienniczej występują zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w fazie remisji (**marker cechy**, z ang. - *trait marker*), albo mają charakter dynamiczny i ulegają zmianie wraz ze zmianą

nasilenia objawów i procesów patofizjologicznych towarzyszących ostremu epizodowi choroby (**marker stanu**, z ang. – *state marker*). Dokładne poznawanie markerów cechy może potencjalnie przyczynić się do możliwości wykrywania podatności na depresję przed jej wystąpieniem i wczesnego rozpoznawania choroby. Opracowywanie rzetelnych markerów stanu może natomiast pozwolić na prognozowanie stopnia i szybkości odpowiedzi terapeutycznej oraz szacowanie zagrożenia nawrotem.

Żadna z wykrywanych dotąd w depresji nieprawidłowości czy odmienności w badaniach laboratoryjnych nie może zostać uznana za użyteczny kliniczny marker. Część z nich po wieloletniej weryfikacji została odrzucona, pozostałe wykazane zostały w pojedynczych badaniach i na taką weryfikację dopiero oczekują.

Poniższy artykuł stanowi przegląd dotychczasowych badań dotyczących poszukiwania laboratoryjnych markerów depresji, z wyłączeniem badań genetycznych.

## MARKERY HORMONALNE

Najbardziej znanym i wielokrotnie badanym laboratoryjnym markerem stanu depresyjnego jest **test hamowania deksametazonem (DST)** (23, 37). Polega on na doustnym podaniu pacjentowi 1mg deksametazonu o godzinie 23<sup>00</sup>, po czym przez następną dobę trzykrotnie (8<sup>00</sup>, 16<sup>00</sup>, 23<sup>00</sup>) oznacza się stężenie kortyzolu we krwi. Jeżeli w którymkolwiek z pomiarów stężenie kortyzolu wynosi  $\geq 140\text{nmol/l}$  wynik testu uważa się za pozytywny. Taki pozytywny wynik DST, świadczący o osłabieniu ujemnego sprzężenia zwrotnego w obrębie osi stresu, stwierdza się jednak zaledwie u 40–50% chorych (nieco wyższy odsetek pozytywnych wyników charakteryzuje subpopulację pacjentów z depresją melancholiczną lub psychotyczną). Jego niskiej czułości w zespołach depresyjnych towarzyszy również niezadowalająca swoistość. Znaczące odsetki pozytywnych wyników DST stwierdza się w anoreksji, schizofrenii, uzależnieniu od alkoholu, w stanach chronicznego stresu oraz pod wpływem niektórych leków. Z tych właśnie przyczyn test DST nie może znaleźć praktycznego zastosowania. Od wielu lat prowadzone są badania nad jego usprawnieniem, czego przykładem może być, charakteryzujący się znacznie większą czułością, test deksametazon – CRH. Polega on na wielokrotnym pomiarze stężenia kortyzolu we krwi po dożylnym podaniu 500 ug CRH osobie, która wcześniej otrzymała doustnie 1 mg deksametazonu (54, 109, 144).

DST oraz jego modyfikacje mają potencjalną wartość prognostyczną (54, 109, 144). Wykrywana przez nie, uporczywa i utrzymująca się mimo pozytywnej odpowiedzi na leczenie hiperstymulacja HPA wskazuje na wysokie ryzyko zaostrzenia lub nawrotu objawów depresyjnych. Z drugiej strony słabiej wyrażona wzmożona aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz normalizacja aktywności w przebiegu terapii zapowiadają wczesną i pełną reakcję na leczenie oraz lepszą prognozę długoterminową (40, 110, 114).

Innym testem, który pomimo intensywnych badań nie mógł znaleźć zastosowania klinicznego, jest **test stymulacji tyreoliberyną (TRH)**, polegający na pomiarze maksymalnego wzrostu stężenia TSH we krwi po dożylnym podaniu 500 ug TRH. Zjawiskiem typowym dla depresji ma być osłabiony wzrost syntezy TSH po stymulacji TRH (22, 58-60, 102). Taki dodatkni wynik testu TRH obserwuje się jednak zaledwie u 25–30 % pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji i jest obecny również w przebiegu innych zaburzeń psychicznych (epizod maniakalny, uzależnienie od alkoholu, zaburzenia osobowości typu *borderline*, zespół lęku napadowego) (60, 109, 144). Interesującym, ale wysoce niepraktycznym sposobem na zwiększenie wartości klinicznej testów DST i stymulacji tyreoliberyną jest ich równoczesne wykonanie, pozwalające na prognozowanie odpowiedzi na leczenie z 50% czułością i 100% swoistością (46). Postulowana w latach osiemdziesiątych, możliwość prognozowania braku odpowiedzi terapeutycznej lub nietrwałości remisji na podstawie wyniku testu stymulacji tyreoliberyną, nie znalazła potwierdzenia w nowszych badaniach (3, 14, 125, 139).

Osobnym zagadnieniem są badania dotyczące zmian poziomu hormonów sterydowych, w tym neurosterydów i sterydów neuroaktywnych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wykazano m.in.: skorelowany z nasileniem depresji (HDRS), około 60% spadek poziomu 3-alfa-hydroxy-5alfa-pregnan-20-onu (**3alfa-5alfa-ALLO** – neurosteroid modulujący allosterycznie receptory GABA-A), ulegający normalizacji po skutecznej 8-10 tygodniowej terapii fluwoksaminą lub fluoksetyną (140).

Obecnie prowadzone są badania nad opracowaniem nowych, mniej kłopotliwych w oznaczaniu, markerów depresji związanych z zaburzeniami hormonalnymi. Przykładem tego mogą być oznaczenia kortyzolu i dehydroepiandrosteronu (**DHEA**) w próbkach śliny. Jak wynika z pierwszych obserwacji, współczynnik stężeń kortyzol/DHEA w ślinie pacjentów z pełnoobjawowym zespołem depresyjnym jest znacząco wyższy w porównaniu do zdrowych ochotników i dodatnio skorelowany z długością trwania epizodu choroby, a obniżenie bezwzględne poziomu DHEA jest dodatnio skorelowane z nasileniem objawów (9, 145).

Kolejnym testem opartym na mechanizmach hormonalnych, będącym przedmiotem wieloletnich badań był **test stymulacji fenfluraminą (fenfluramine challenge test – FCT)**. Jak wiadomo, podanie fenfluraminy wiąże się ze zwiększonym wydzielaniem prolaktyny. U osób zdrowych nasilenie tego zjawiska – zależnego od mechanizmów serotoniner-

gicznych i blokowanego przez antagonistów receptorów 5-HT<sub>2a/2c</sub> jest: 1) zależne od dawki fenfluraminy, 2) ujemnie skorelowane z wiekiem, 3) większe u młodych kobiet. W większości badań obejmujących pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji zaobserwowano osłabienie odpowiedzi prolaktynowej po stymulacji fenfluraminą, mające odzwierciedlać zaburzenia przekazywania serotoniny. W kilku badaniach zaobserwowano zależność pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a stopniem osłabienia odpowiedzi prolaktynowej oraz jej normalizację po zastosowaniu skutecznego leczenia przeciwdepresyjnego z użyciem leków przeciwdepresyjnych lub elektrowstrząsów (72, 85, 89, 90). Ponadto Malone i wsp. (71) zaobserwowali iż mniej osłabiona odpowiedź na fenfluraminę może zapowiadać lepszą reakcję na farmakoterapię lub psychoterapię, natomiast skuteczność EW nie koreluje z wynikiem FCT. Dane te mogłyby wskazywać na użyteczność FCT jako markera stanu depresji oraz markera odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie FCT w praktyce wiąże się jednak z poważnymi ograniczeniami. Przede wszystkim należy podkreślić, iż część najnowszych badań dotyczących pacjentów z rozpoznaniem depresji nie potwierdza przedstawionych powyżej obserwacji. Ponadto wynik FCT może zależeć od poziomu kortyzolu oraz według niektórych autorów od wyjściowego poziomu PRL i zawartości tryptofanu w diecie. Należy również brać pod uwagę potencjalne działanie kardi toksyczne fenfluraminy (85, 95, 102, 104).

## MARKERY IMMUNOLOGICZNE

Liczne badania dowiodły, iż depresja wiąże się z występowaniem zaburzeń funkcji systemu odpornościowego, typowych dla procesów zapalnych i/lub autoimmunologicznych (53, 134-136). Do najczęściej obserwowanych należą: 1) wzrost liczby aktywności makrofagów, 2) zwiększenie współczynnika limfocytów CD4/CD8, 3) obniżenie aktywności proliferacyjnej limfocytów na mitogeny, 4) spadek bezwzględnej liczby limfocytów T i B, 5) obniżenie aktywności cytotoksycznej komórek NK, 6) zwiększenie wydzielania elastazy polimorfonuklearnej (PMNE) i neopteryny, 7) wzrost poziomu osocznego pozytywnych białek ostrej fazy (haptoglobiny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy, kwaśnej alfa-1-glikoproteiny, białka c-reaktywnego, alfa-1-antyhymotrypsyny), 8) spadek poziomu peptydazy dipeptydylowej IV (DPP IV) oraz negatywnych białek ostrej fazy (albuminy, transferyny) we krwi, 9) wzrost osocznego poziomu interleukin 1 (IL-1) i 6 (IL-6), rozpuszczalnego

receptora IL-6 (sIL-6R), rozpuszczalnego receptora interleukiny 2 (sIL-2R), receptora transferyny (TfR) (53, 66, 123, 133, 135, 136). Obserwowano również spadek poziomu IL-2, IL-6 oraz sIL-6R w płynie mózgowo-rdzeniowym (56, 138). Wyniki badań sugerują, że: 1) osoczone poziomy: sIL-6R, sIL-2R, TfR (a także IL-1 i haptoglobiny w subpopulacji pacjentów z objawami melancholicznymi) nie ulegają normalizacji w okresie remisji i mogą stanowić stały marker depresji (53), 2) stężenie osoczone IL-6 może ulegać normalizacji po skutecznej terapii przeciwdepresyjnej (15, 134), 3) bardzo wysoki wzrost aktywności kwaśnej alfa-1-glikoproteiny we krwi wskazuje na duże prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie (86), 4) poziom DPP IV ujemnie koreluje z nasileniem depresji (64), 5) aktywność PMNE, INF $\alpha$  i CRP ulegają normalizacji w przebiegu skutecznej farmakoterapii i mogą stanowić markery nasilenia depresji i/lub ustępowania stanu depresyjnego. Wszystkie te wyniki wymagają dalszych potwierdzeń (16).

Ciekawą, aczkolwiek raczej nie kwalifikującą się do powszechnego klinicznego stosowania propozycją, wydaje się połączenie badań markerów immunologicznych i hormonalnych. Przykładem tego może być badanie Kaestnera i wsp. (47), w którym u pacjentów z cechami melancholicznymi dużej depresji wykazano, w porównaniu do osób zdrowych, podwyższenie poziomu osocznego kortyzolu oraz ACTH, nie notowane w podgrupie osób z depresją bez cech melancholicznych. Z drugiej strony u pacjentów nie wykazujących cech melancholicznych zaobserwowano znaczące, w porównaniu do osób zdrowych oraz pacjentów z cechami melancholii, podwyższenie poziomu IL-1beta oraz obniżenie współczynnika IL-1RA (antagonista receptora IL-1)/L-1beta. Zaburzone parametry w obydwu grupach ulegały normalizacji po zastosowaniu skutecznego leczenia, co sugerowałoby odrębność markerów depresji jako stanu dla depresji melancholicznej (markery aktywacji osi HPA) lub nie-melancholicznej (markery aktywacji immunologicznej).

## LIPIDY OSOCZOWE

Badania eksperymentalne sugerują, iż aktywność neuroprzekaznikowego układu serotonergicznego jest zależna między innymi od zawartości cholesterolu w błonach neuronalnych oraz całym ośrodkowym układzie nerwowym. W przypadku zmniejszonej zawartości cholesterolu ma miejsce zwiększenie płynności błon komórkowych, pociągające za sobą spadek gęstości i aktywności receptorów 5-HT w szczelinie

postsynaptycznej; nasilają się również procesy presynaptycznego wychwytu zwrotnego (41, 42). Obserwacje przeprowadzone na zwierzętach wykazały, iż przy zastosowaniu diety ubogiej w tłuszcz (cholesterol wiąże się z osłabieniem odpowiedzi prolaktynowej po stymulacji fenfluraminą) pojawia się również skłonność do zachowań impulsywnych i samobójczych (83). W niektórych badaniach klinicznych, obejmujących pacjentów kardiologicznych, u których w ramach leczenia zastosowano dietę redukującą stężenie cholesterolu we krwi obserwowano zwiększenie śmiertelności z powodu samobójstw (82).

Istnieją doniesienia, według których zmiany poziomu cholesterolu osocznego (najczęściej jego spadek) są charakterystycznym zjawiskiem w trakcie epizodu depresyjnego oraz mogą stanowić marker zachowań samobójczych (91). Przykładowo, w badaniach Maesa i wsp. (62, 68) u pacjentów depresyjnych stwierdzono znacząco niższe, w porównaniu do osób zdrowych i nie ulegające normalizacji po skutecznym leczeniu, wartości **cholesterolu całkowitego (C)**, cholesterolu **HDL** i współczynnika **HDL/C**. Poziomy HDL były najniższe u pacjentów z historią zachowań samobójczych. W badaniu Rybakowskiego i wsp. (116) stężenie cholesterolu całkowitego, **LDL**, **trójglicerydów** i lipidów całkowitych było istotnie obniżone zarówno u chorych z rozpoznaniem depresji, jak i schizofrenii czy manii, przejawiających zachowania samobójcze w okresie przed hospitalizacją psychiatryczną, w porównaniu do chorych bez takich zachowań. Kim i Myint (51) na podstawie porównania dużej grupy pacjentów z rozpoznaniem depresji i aktualnymi zachowaniami samobójczymi z pacjentami depresyjnymi nie wykazującymi takich zachowań ustalili, że poziom cholesterolu całkowitego poniżej 180 mg/dl może stanowić czuły (82%), a poziom poniżej 150 mg/dl specyficzny (72%) marker zagrożenia samobójstwem w depresji. Z drugiej strony jednak dwa ostatnio przeprowadzone badania, obejmujące duże grupy pacjentów i zdrowych ochotników, nie wykazały żadnych zależności pomiędzy poziomami lipidów osoczych a nasileniem depresji, jej przebiegiem czy też obecnością zachowań samobójczych (28, 45).

## MARKERY KRWINKOWE

Przypuszcza się, iż niektóre obserwowane w przebiegu depresji zaburzenia metabolizmu i aktywności krwinek mogą odzwierciedlać obecność procesów patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (m.in. zaburzenia przekazywania monoaminowego i glutaminianergicznego) i stanowić marker stanu de-

presyjnego i/lub odpowiedzi na leczenie. W przebiegu depresji stwierdzano m.in. zwiększoną gęstość lub nadwrażliwość  **płytkowych receptorów 5-HT<sub>2A</sub>** (18-20, 99); objawiającą się znaczącym wzrostem wewnątrzkomórkowego poziomu wolnego wapnia po stymulacji serotoniną (99). Biegon i wsp. (18-20) zaobserwowali, że wzmożona aktywność serotoninowych receptorów płytkowych ulega normalizacji w miarę zmniejszania się nasilenia depresji po zastosowaniu skutecznego leczenia. Nie potwierdzają tego jednoznacznie nowsze badania, według których nadwrażliwość receptorów 5-HT<sub>2A</sub> w niezmiennym stopniu utrzymuje się nadal w okresie remisji po zastosowaniu farmakoterapii, natomiast elektrowstrząsy prowadzą do znaczącej redukcji reaktywności płytek na serotoninę (55, 80). U pacjentów cierpiących na depresję wykrywano również zwiększoną gęstość lub zdolność wiązania ligandów  **płytkowych receptorów adrenergicznych  $\alpha_2$** , zależną od nasilenia depresji i ulegającą normalizacji w miarę ustępowania objawów (24, 33, 38, 74, 137, 143). Brak spadku zagęszczenia receptorów  $\alpha_2$  oraz ich zmniejszona zdolność do łączenia się z białkiem G<sub>i</sub> wydają się być potencjalnymi predyktorami braku odpowiedzi na leczenie (38).

Kolejnym zjawiskiem, zachodzącym w przebiegu depresji, jest podwyższenie poziomu markerów aktywności płytek. Przykładem tego jest wzmożona ekspresja:  **selektyny – P, czynnika płytkowego 4, czy beta-tromboglobuliny**. Ich aktywność ulega wyraźnemu obniżeniu po zastosowaniu leków z grupy SSRI (100, 126), nie zmienia się jednak po skutecznej terapii bupropionem lub nortryptyliną (97, 100).

Dalszych badań pod względem użyteczności w charakterze markerów wymagają, obserwowane u pacjentów z rozpoznaniem depresji: zwiększona wrażliwość  **płytkowych receptorów glutaminianowych**, zmniejszona aktywność  **płytkowej cykazy adenylowej** oraz  **syntazy tlenku azotu** i zwiększona zawartość  **wewnątrzpłytkowej serotoniny**. Jak dotąd zaobserwowano, iż bardzo znaczne podwyższenie wewnątrzpłytkowej serotoniny wiąże się ze znacznym ryzykiem opóźnionej i/lub osłabionej odpowiedzi terapeutycznej (17, 26, 43).

W badaniach limfocytów pobranych od pacjentów w ostrej fazie depresji stwierdzono spadek zarówno ilości, jak i aktywności  **białek G (G<sub>s</sub> i G<sub>i</sub>)** oraz spadek aktywności  **beta-arrestyny-1** (biorącej udział w zjawiskach desensytyzacji receptorów związanych z białkami G). Parametry te, pozostające w dodatniej korelacji z nasileniem objawów chorobowych, stanowią potencjalne markery obecności i ustępowania stanu depresyjnego (11, 12). Kolejnym kandydatem do roli markera depresji wydaje się być mRNA  **lim-**

**focytarnego receptora D<sub>4</sub>**, którego poziom, w jedynym do tej pory przeprowadzonym badaniu, znacząco obniżony u nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem epizodu dużej depresji, wzrastał do wartości porównywalnych z grupą zdrowych ochotników po skutecznym leczeniu przeciwdepresyjnym (111).

### **BDNF (BRAIN DERIVED NEUROTROPIC FACTOR), MARKERY NEURODEGENERACJI**

Koncepcja depresji jako wyniku zaburzeń mechanizmów neuroportekcji oraz dane wskazujące na wzrost syntezy **BDNF** w centralnym układzie nerwowym, następujący u zwierząt doświadczalnych po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych, skłoniły do badań zmian poziomu BDNF we krwi pacjentów cierpiących na depresję. Badania te wydają się uzasadnione, również ze względu na fakt, iż jak niedawno wykazano, BDNF dzięki specjalnym systemom transportowym może swobodnie penetrować barierę krew-mózg, a jego stężenie osoczowe odpowiada jego poziomowi w CSF (25, 92). Trzy przeprowadzone do tej pory badania pokazały, że w trakcie epizodu depresyjnego ma miejsce znaczące, w porównaniu do grup zdrowych ochotników, obniżenie surowicowego lub osoczowego stężenia BDNF (13, 48, 129). Poziom ten jest negatywnie skorelowany z nasileniem depresji mierzonym HDRS i ulega normalizacji pod wpływem skutecznego leczenia (13, 129). Ponadto Kim i wsp. (50) wykazali, iż osoczowe stężenie BDNF u pacjentów z obecnością tendencji samobójczych jest znacząco niższe w porównaniu do pacjentów depresyjnych nie wykazujących zachowań samobójczych, aczkolwiek nie jest skorelowane z nasileniem takich zachowań mierzonym skalami: Risk-Rescue-Rating i Lethality Suicide Attempt Rating Scale.

Koncepcja depresji jako wyniku procesów neurodegeneracyjnych stała się również podstawą do badania markerów stresu oksydacyjnego, takich jak **8-hydroxy-2'-deoxyguanozyna (OHdG)** czy też markerów zaburzonej neuroplastyczności lub neurogenezy (np. molekula adhezyjna **N-CAM** zaangażowana w interakcje neuronów). Forlenza i Miller (30) wykazali, że pacjenci z rozpoznaniem dużej depresji mają znacząco wyższy poziom OHdG we krwi w porównaniu do osób zdrowych oraz pacjentów z małą depresją. Ponadto rozpoznanie depresji nawracającej wiązało się z wyższymi stężeniami OHdG w porównaniu do osób z pierwszym epizodem choroby. Półtorak i wsp. (101) zaobserwowali podwyższoną, w porównaniu do zdrowych ochotników i nie ulegającą normalizacji po zastosowaniu leczenia przeciwdepresyjnego,

zawartość N-CAM w CSF pacjentów z rozpoznaniem jednobiegunowej depresji nawracającej oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej – wyłącznie typu I.

### **AMINOKWASY**

Wiele danych, pomimo swojej niejednoznaczności oraz często sprzecznego charakteru, wskazuje na to, iż w przebiegu depresji zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i we krwi dochodzi do zmian poziomów oraz wzajemnych proporcji aminokwasów, co ma odzwierciedlać udział zaburzeń przekaźnictwa aminokwasowego (ze szczególnym uwzględnieniem transmisji glutaminianergicznej) w patofizjologii i terapii depresji. Jak do tej pory w trzech badaniach wykazano, iż pacjenci cierpiący na depresję, w porównaniu do zdrowych ochotników oraz osób z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń lękowych, mają znacząco wyższy poziom glutaminianu w surowicy (2, 49, 77). Dwa inne badania – Maesa i wsp. (70) oraz Altamura i wsp. (1) – nie potwierdziły takich obserwacji, co jednak ciekawe w badaniu Maesa i wsp. zanotowano znaczące podwyższenie osoczowego poziomu seryny, asparaginy, asparagianu oraz glutaminy w grupie pacjentów lekoopornych. Kolejnym zjawiskiem występującym w przebiegu depresji jest znacząco podwyższony, w porównaniu do zdrowych ochotników, poziom glutaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym (1, 17, 49, 56). W badaniu Maesa i wsp. (70) zmiany poziomu licznych aminokwasów, w tym: seryny, asparagianu i asparaginy, wiązały się z wystąpieniem odpowiedzi terapeutycznej u pacjentów lekoopornych.

### **CYNK, MAGNEZ I MIEDŹ**

Cynk, magnez oraz miedź są ważnymi modulatorami przekaźnictwa glutaminianergicznego powiązanego z etiopatogenezą depresji. Wiadomo również, że fizjologiczne stężenia miedzi i cynku odgrywają istotną rolę w aktywacji zależnych od tych pierwiastków enzymów, zaangażowanych w przekaźnictwo katecholaminowe. Co również istotne, poziom cynku w surowicy pozostaje w ścisłym związku z procesami zapalnymi, których aktywacja ma miejsce w przebiegu depresji. Poza tym zarówno niedobory cynku czy magnezu, jak i zaburzenia spichrzania miedzi wiążą się z występowaniem licznych objawów psychopatologicznych, często składających się na obraz depresji. Dane te uzasadniają badania zmian obwodowych stężeń wyżej wymienionych pierwiastków w przebiegu epizodu depresyjnego (130, 131).

Do tej pory przeprowadzono kilka badań stężenia miedzi w surowicy u osób cierpiących na depresję. Ich wyniki nie są jednoznaczne, chociaż według większości z nich pacjenci z rozpoznaniem epizodem depresyjnym mają podwyższone stężenie miedzi we krwi, ulegające normalizacji po skutecznej farmakoterapii (67, 73, 84, 124). Badania osoczkowego poziomu magnezu są bardzo niejednoznaczne. Wykazywano zarówno brak różnic, jak i obniżone, a niekiedy podwyższone wartości w porównaniu do zdrowych ochotników (21, 32, 57, 141, 142). Spośród wymienionych pierwiastków badania stężeń cynku są najbardziej obiecujące i wydają się mieć najmocniejsze podstawy teoretyczne i eksperymentalne (130). Większość badań klinicznych wskazuje na obniżenie stężenia cynku w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresji, w niektórych badaniach poziom ten ulegał normalizacji po ustąpieniu objawów depresyjnych, w innych badaniach, obejmujących przede wszystkim pacjentów lekoopornych, pozostawał niski pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie (63, 65, 69, 73, 78, 84, 87, 88, 130).

## MONAMINY ORAZ ICH METABOLIZM

Wiele przeprowadzonych do tej pory laboratoryjnych badań klinicznych, zdaje się potwierdzać istnienie zaburzeń neuroprzekaznictwa monoaminowego w przebiegu depresji, jednak wyniki tych badań często są niejednoznaczne i niejasne, a w związku z tym ich użyteczność kliniczna wątpliwa.

Badania płynu mózgowo-rdzeniowego (SCF) pacjentów z rozpoznaniem depresji, w porównaniu do osób zdrowych, najczęściej wykazywały spadek lub wzrost stężenia **kwasu 5-hydroksyindoloctowego (5-HIAA)**, główny metabolit serotoniny (6, 8, 93). Podwyższenie jego poziomu na ogół wskazywało na ryzyko słabej odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu serotoninergicznych LPD, a obniżenie poziomu zapowiadało ogólną lekooporność bądź niezadowalającą reakcję na LPD, działające poprzez blokadę wychwytu zwrotnego noradrenaliny (8, 93). Jak się wydaje obniżona zawartość 5-HIAA lub serotoniny w SCF ma również związek z większą skłonnością do zachowań samobójczych, agresywnych czy impulsywnych, również nie związanych bezpośrednio z symptomatologią depresyjną (6-8, 44).

W CSF w przebiegu depresji wykazywano ponadto: 1) obniżenie poziomu **noradrenaliny i 3-metoksy-4 – hydroksyl-fenyloglikolu (MHPG)**, główny metabolit noradrenaliny) oraz **kwasu homowanilinoowego (HVA)**, główny metabolit dopaminy) – w wielu badaniach jednak nie potwierdzony (4, 98), 2) zmia-

nę dobowego rytmu stężeń MHPG, 3) zmiany stężeń 5-HIAA, MHPG lub HVA po skutecznej terapii SSRI (fluoksetyna, citalopram, fluwoksamina, klomipramina) (5, 27, 75, 96).

Badania zmian stężenia MHPG w moczu stały się podstawą do wyróżnienia na przełomie lat 70. i 80. trzech, odmiennych pod względem zaburzeń metabolizmu noradrenaliny, podtypów depresji: 1) dwubiegunowej lub schizoafektywnej, 2) jednobiegunowej, 3) depresji związanej ze schizofrenią (112, 118-122). Poza tym wykazywano, że obniżenie poziomu MHPG w moczu może zapowiadać słabą odpowiedź na LPD działające głównie poprzez blokadę wychwytu zwrotnego serotoniny oraz dobrą odpowiedź na leki noradrenergiczne. Natomiast podwyższona zawartość MHPG wiąże się z ryzykiem słabej reakcji na leki przeciwdepresyjne działające poprzez mechanizmy noradrenergiczne (34, 35, 93, 113, 120).

W związku z koncepcjami depresji jako wyniku zaburzeń przekazywania monoaminowego badano również zmiany aktywności osoczkowej enzymów zaangażowanych w metabolizm dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. Zmiany te, podobnie jak zaburzenie aktywności monoaminowych receptorów krwinkowych, mogą odzwierciedlać obecność procesów patologicznych w OUN.

Pużyński i wsp. (107) wykazali u pacjentów z rozpoznaniem depresji endogennej obniżenie aktywności **beta-hydroksylazy dopaminowej (DBH)**, enzym przekształcający dopaminę w noradrenalinę, najsilniej zaznaczone u mężczyzn z rozpoznaniem dwubiegunowym i obciążeniem rodzinnym chorobami afektywnymi. Aktywność DBH ulegała normalizacji w okresie remisji. W innym badaniu zespół pod kierownictwem Pużyńskiego (108) zaobserwował spadek współczynnika MAO/DBH i podwyższenie aktywności DBH u pacjentów z depresją oporną na leczenie preparatami trójpierścieniowymi. W pozostałych badaniach dotyczących DBH wykazywano zarówno podwyższenie aktywności enzymu (76), jak i brak różnic pomiędzy pacjentami z różnymi podtypami depresji i w różnych jej fazach (okres ostrych objawów, remisja) a zdrowymi ochotnikami (31, 52, 115, 117). Interpretację powyższych wyników oraz ocenę użyteczności oznaczania aktywności BDH w charakterze markera depresji utrudnia dodatkowo fakt bardzo małej liczebności i znacznej niejednorodności grup.

Badania dotyczące aktywności obwodowej enzymów metabolizujących monoaminy – **monoamino-oxidazy (MAO) i metylotlenotransferazy katecholowej (COMT)** – również nie potwierdziły nadziei na znalezienie pewnego markera zaburzeń depresyjnych. W niektórych obserwacjach wykazywano

między innymi spadek stężenia MAO oraz wzrost aktywności COMT, dotyczący przede wszystkim kobiet z historią zaburzeń afektywnych u krewnych pierwszego i drugiego stopnia i nie ulegający normalizacji w okresie remisji objawowej (29, 105, 106).

## PODSUMOWANIE

Poszukiwanie markerów depresji ze względu na niejednoznaczność dotychczasowych wyników wydaje się być wciąż aktualnym i obiecującym kierunkiem badawczym, o potencjalnie bardzo dużym znaczeniu klinicznym. Poważnym problemem, pojawiającym się niemal zawsze w badaniach markerów depresji, jest niemożność znalezienia optymalnej proporcji pomiędzy swoistością i czułością opracowywanych testów laboratoryjnych. Zjawisko to – podkreślające w sposób dobitny heterogenność zjawisk patofizjologicznych leżących u podłoża depresji oraz zachodzących w jej przebiegu – wskazuje na konieczność dalszych pogłębionych badań pozwalających na wyróżnienie odmiennych pod względem biochemicznym czy immunologicznym podtypów depresji, charakteryzujących się swoistymi markerami nasilenia choroby oraz markerami odpowiedzi na leczenie. W tej sytuacji najbardziej uzasadnione wydają się być jak na razie badania, w których stosuje się połączenie kilku testów uwzględniających różnego typu parametry laboratoryjne.

## PIŚMIENNICTWO

- Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5 (Suppl.): 71-75.
- Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1731-1733.
- Amsterdam JD, Fava M, Maislin G, Rosenbaum J, Hornig-Rohan M. TRH stimulation test as a predictor of acute and long-term antidepressant response in major depression. *J Affect Disord* 1996; 38 (2-3): 165-172.
- Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Traskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69 (3): 201-219.
- Asberg M, Ringberger VA, Sjoqvist F, Thoren P, Traskman L, Tuck JR. Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and serotonin uptake inhibition during treatment with chlorimipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1977 Feb; 21 (2): 201-207.
- Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5HIAA in cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1193-1197.
- Asberg M, Traskman L. Studies of CSF 5-HIAA in depression and suicidal behaviour. *Adv Exp Med Biol* 1981; 133: 739-752.
- Asberg M, Wagner A. Biochemical effects of antidepressant treatment – studies of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and platelet [3H]imipramine binding. *Ciba Found Symp* 1986; 123: 57-83.
- Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J, Lieveer R, Schene AH. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res* 2004; 128: 117-122.
- Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 305-313.
- Avissar S, Matuzany-Ruban A, Tzukert K, Schreiber G. Beta-arrestin-1 levels: reduced in leukocytes of patients with depression and elevated by antidepressants in rat brain. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (11): 2066-2072.
- Avissar S, Nechamkin Y, Roitman G, Schreiber G. Reduced G protein functions and immunoreactive levels in mononuclear leukocytes of patients with depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 211-217.
- Aydemir O, Devci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261-265.
- Banki CM, Arato M, Papp Z. Thyroid stimulation test in healthy subjects and psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70 (4): 295-303.
- Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Goka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20 (7): 473-476.
- Bekaroglu M, Deger O, Karahan SC, Bilici M, Soyulu C, Orem A. Effects of antidepressant treatments on polymorphonuclear elastase levels in patients with depression. *J Affect Disord* 2000; 59: 175-182.
- Berk M, Plein H, Ferreira D. Platelet glutamate receptor supersensitivity in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 129-132.
- Biegon A, Essar N, Israeli M, Elizur A, Bruch S, Bar-Nathan AA. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102 (1): 73-75.
- Biegon A, Grinspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Meister R. Increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 100 (2): 165-167.
- Biegon A, Weizman A, Karp L, Ram A, Tiano S, Wolff M. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding on blood platelets—a peripheral marker for depression? *Life Sci* 1987; 41 (22): 2485-2492.
- Bjorum N. Electrolytes in blood in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1972; 48: 59-68.
- Butler PW, Besser GM. Pituitary-adrenal function in severe depressive illness. *Lancet* 1968; 1 (7554): 1234-1236.
- Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J* 1968; 3 (5613): 285-287.
- Carstens ME, Engelbrecht AH, Russell VA, Aalbers C, Gagliano CA, Chalton DO, Taljaard JJ. Alpha 2-adrenoceptor levels on platelets of patients with major depressive disorders. *Psychiatry Res* 1986; 18 (4): 321-331.
- Chiaretti A, Piastra M, Polidori G, Di Rocco C, Caresta E, Antonelli A, Amendola T, Aloe L. Correlation between neurotrophic factor expression and outcome of children with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1329-1338.
- Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Melleo JM. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(6): 1286-1293.

27. De Bellis MD, Geraciotti TD Jr, Altemus M, Kling MA. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in fluoxetine-treated patients with major depression and in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1993; 33 (8-9): 636-641.
28. Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 2004; 121: 253-261.
29. Fahndrich E, Coper H, Christ W, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Pietzcker A. Erythrocyte COMT-activity in patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61 (5): 427-437.
30. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006; 68 (1): 1-7.
31. Friedman MJ, Stolk JM, Harris PQ, Cooper TB. Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in depression and anxiety. *Biol Psychiatry* 1984; 19 (4): 557-570.
32. Frizel D, Coppen A, Mark V. Plasma magnesium and calcium in depression. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 1375-1377.
33. Garcia-Sevilla JA, Zis AP, Hollingsworth PJ, Greden JF, Smith CB. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38 (12): 1327-1333.
34. Garvey M, DeRubeis RJ, Hollon SD, Evans MD, Tuason VB. Does 24-h urinary MHPG predict treatment response to antidepressants? II. Association between imipramine response and low MHPG. *J Affect Disord* 1990; 20 (3): 181-184.
35. Garvey M, Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Tuason VB. Does 24-h urinary MHPG predict treatment response to antidepressants? I. A review. *J Affect Disord* 1990; 20 (3): 173-179.
36. Geraciotti TD Jr, Loosen PT, Ekhtor NN, Schmidt D, Chambliss B, Baker DG, Kasckow JW, Richtand NM, Keck PE Jr, Ebert MH. Uncoupling of serotonergic and noradrenergic systems in depression: preliminary evidence from continuous cerebrospinal fluid sampling. *Depress Anxiety* 1997; 6 (3): 89-94.
37. Gibbons JL. Corticosteroid metabolism in depressive illness. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1969; 72 (2): 195-199.
38. Gurguis GN, Vo SP, Griffith JM, Rush AJ. Platelet alpha2A-adrenoceptor function in major depression: Gi coupling, effects of imipramine and relationship to treatment outcome. *Psychiatry Res* 1999; 89 (2): 73-95.
39. Hansen CR, Malecha M, Mackenzie TB, Kroll J. Copper and zinc deficiencies in association with depression and neurological findings. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 395-401.
40. Hatzinger M, Hemmeter UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E. The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 287-297.
41. Hawton K, Cowen P, Owens D. Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 818-825.
42. Heron D, Sminitzky M, Hershkovitz M. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 7463-7467.
43. Hines LM, Tabakoff B. Platelet Adenylyl Cyclase Activity. A Biological Marker for Major Depression and Recent Drug Use. *Biol Psychiatry* 2005; 58 (12): 955-962.
44. Hou C, Jia F, Liu Y, Li L. CSF serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and neuropeptide Y levels in severe major depressive disorder. *Brain Res* 2006; 1095 (1): 154-158.
45. Huang TL. Serum lipid profiles in major depression with clinical subtypes, suicide attempts and episodes. *J Affect Disord* 2005; 86: 75-79.
46. Isogawa K, Nagayama H, Tsutsumi T, Kiyota A, Akiyoshi J, Hieda K. Simultaneous use of thyrotropin-releasing hormone test and combined dexamethasone/corticotropine-releasing hormone test for severity evaluation and outcome prediction in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 467-473.
47. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponnath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord* 2005; 87 (2-3): 305-311.
48. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (9): 1068-1072.
49. Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Increased serum glutamate in depressed patients. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1982; 232: 299-304.
50. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, Lee SW, Yoon D, Han C, Kim DJ, Choi SH. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 78-85.
51. Kim YK, Myint AM. Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. *J Affect Disord* 2004; 81: 161-166.
52. Kjellman BF, Beck-Friis J, Ljunggren JG, Ross SB, Udden F, Wetterberg L. Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with major depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (3): 266-270.
53. Kubera M. Immunologiczne aspekty zaburzeń homeostazy cynku w depresji. W: *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Nowak G (red.). Instytut Farmakologii PAN, Kraków, 2001; 65-89.
54. Landowski J. Badania laboratoryjne w psychiatrii. W: *Psychiatria*. Tom I. Podstawy psychiatrii. Bilikiewicz A, Puzyński S, Rybakowski J (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2002; 591-602.
55. Lestra C, d'Amato T, Ghaemmaghami C, Perret-Liaudet A, Broyer M, Renaud B, Dalery J, Chamba G. Biological parameters in major depression: effects of paroxetine, viloxazine, moclobemide, and electroconvulsive therapy. Relation to early clinical outcome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 274-280.
56. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 586-593.
57. Linder J, Brismar K, Beck-Friis J, Saaf J, Wetterberg L. Calcium and magnesium concentrations in affective disorder: difference between plasma and serum in relation to symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 527-537.
58. Loosen PT, Prange AJ Jr, Wilson IC, Lara PP, Pettus C. Thyroid stimulating hormone response after thyrotropin releasing hormone in depressed, schizophrenic and normal women. *Psychoneuroendocrinology* 1977; 2 (2): 137-148.
59. Loosen PT, Prange AJ Jr, Wilson IC, Lara PP. Pituitary responses to thyrotropin releasing hormone in depressed patients: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 1976; 5 (Suppl. 1): 95-101.
60. Loosen PT. The TRH-induced TSH response in psychiatric patients: a possible neuroendocrine marker. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 237-260.
61. Levine J, Barak Y, Chengappa KR, Rapoport A, Antelman SM, Barak V. Low CSF soluble interleukin 2 receptor levels in acute depression. Short communication. *J Neural Transm* 1999; 106 (9-10): 1011-1015.
62. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85: 275-291.
63. Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. Hipozincemia in depression. *J Affect Disord* 1994; 31: 135-140.



64. Maes M, De Meester I, Vanhoof G, Scharpe S, Bosmans E, Vandervorst C, Verkerk R, Minner B, Suy E, Raus J. Decreased serum dipeptidyl peptidase IV activity in major depression. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 577-586.
65. Maes M, De Vos N, Demeds P, Wauters A, Neels H. Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. *J Affect Disord* 1999; 56: 189-194.
66. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301-309.
67. Maes M, Scharpe S, van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, Suy E. Higher a 1-antitripsin, haptoglobin, coeruloplasmin, and lower retinol binding protein plasma levels during depression: Further evidence for existence of an inflammatory response during that illness. *J Affect Disord* 1992; 24: 183-192.
68. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, Demeds P, Wauters A, Meltzer HY. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 212-221.
69. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demeds P, Wauters A, Meltzer H.Y, Altamura C. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 269-274.
70. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Lin A, Scharpe S. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 302-308.
71. Malone KM, Thase ME, Mieczkowski T, Myers JE, Stull SD, Cooper TB, Mann JJ. Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 (2): 155-161.
72. Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo M, Keilp J. Blunted serotonergic responsivity in depressed patients. *Neuropharmacology* 1995; 13 (1): 53-64.
73. Manser WW, Khan MA, Hazan KZ. Trace elements studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders. *J Pak Med Assoc* 1989; 39: 269-274.
74. Marazziti D, Baroni S, Masala I, Di Nasso E, Giannaccini G, Betti L, Lucacchini A, Cassano GB. Correlation between platelet alpha(2)-adrenoreceptors and symptom severity in major depression. *Neuropsychobiology* 2001; 44 (3): 122-125.
75. Martensson B, Wagner A, Beck O, Brodin K, Montero D, Asberg M. Effects of clomipramine treatment on cerebrospinal fluid monoamine metabolites and platelet 3H-imipramine binding and serotonin uptake and concentration in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83 (2): 125-133.
76. Matuzas W, Meltzer HY, Uhlenhuth EH, Glass RM, Tong C. Plasma dopamine-beta-hydroxylase in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1982; 17 (12): 1415-1424.
77. Mauri MC, Ferrara A, Boscatti L, Bravin S, Zamberlan F, Alecci M, Invernizzi G. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 1998; 37 (3): 124-129.
78. McLoughlin IJ, Hodge JS. Zinc in depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 451-453.
79. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003; 33: 1277-1284.
80. Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol Psychiatry* 2002; 26: 1235-1243.
81. Mulder RT, Porter RJ, Joyce PR. The prolactin response to fenfluramine in depression: effects of melancholia and baseline cortisol. *J Psychopharmacol* 2003; 17 (1): 97-102.
82. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews K. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301: 309-314.
83. Muldoon MF, Kaplan JR, Manuck S, Mann J. Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 739-742.
84. Narang RL, Gupta KR., Narang AP, Singh R. Levels of copper and zinc in depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 1991; 35: 272-274.
85. Newman ME, Shapira B, Lerer B. Evaluation of central serotonergic function in affective and related disorders by the fenfluramine challenge test: a critical review. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1(1): 49-69.
86. Nieto E, Vieta E, Alvarez L, Torra M, Colom F, Gasto C. Alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder: Relationships to severity, response to treatment and imipramine plasma levels. *J Affect Disord* 2000; 59: 159-164.
87. Nowak G, Schlegel-Zawadzka M. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Part I. Zinc. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67: 85-92.
88. Nowak G, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Schlegel-Zawadzka M. Serum trace elements in animal models and human depression. Part I. Zinc. *Hum Psychopharmacol* 1999; 14: 83-86.
89. O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (8): 1009-1015.
90. O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord* 1992; 26 (3): 143-150.
91. Oxenkrug GF, Branconnier RJ, Harto-Truax N, Cole JO. Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *Am J Psychiatry* 1983; 140 (7): 920-921.
92. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-1561.
93. Petit M, Dollfus S. [Biochemical factors of resistance to antidepressants]. *Encephale* 1986; 207-15 (abstrakt).
94. Pfeleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, Fiebich M, Arolt V, Heindel W. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res* 2003; 122: 185-192.
95. Pike JL, Irwin MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2006; 20 (2): 169-174.
96. Piletz JE, DeMet E, Gwirtsman HE, Halaris A. Disruption of circadian MHPG rhythmicity in major depression. *Biol Psychiatry* 1994; 35 (11): 830-842.
97. Piletz JE, Zhu H, Madakasira S, Pazzaglia P, Lindsay DeVane C, Goldman N, Halaris A. Elevated P-selectin on platelets in depression: response to bupropion. *Psychiatry Res* 2000; 34: 397-404.
98. Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Huang YY, Ellis SP, Mann JJ. Aggressivity, suicide attempts, and depression: relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol Psychiatry* 2001; 50 (10): 783-791.

99. Plein H, Berk M. Changes in the platelet intracellular calcium response to serotonin in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy: state or trait marker status. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 93-98.
100. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (2): 137-140.
101. Póltorak M, Frye MA, Wright R, Hemperly JJ, George MS, Pazzaglia PJ, Jerrels SA, Post RM, Freed WJ. Increased neural cell adhesion molecule in the CSF of patients with mood disorder. *J Neurochem* 1996; 66 (4): 1532-1538.
102. Porter RJ, Mulder RT, Joyce PR. Baseline prolactin and L-tryptophan availability predict response to antidepressant treatment in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165 (3): 216-221.
103. Prange AJ Jr, Lara PP, Wilson IC, Alltop LB, Breese GR. Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet* 1972; 11, 2 (7785): 999-1002.
104. Prochazka H, Sjogren M, Agren H. Oral d-fenfluramine test in treatment-refractory depression. Plasma prolactin response compared in patients with and without suicide attempts and in a healthy reference group. *J Affect Disord* 2000; 57(1-3): 201-208.
105. Pużyński S, Bidziński A, Mrozek S, Załuska M. Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. II. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67 (2): 96-100.
106. Pużyński S, Hauptmann M, Załuska M. Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. III. Platelet monoamine oxidase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67 (2): 101-108.
107. Pużyński S, Rode A, Załuska M. Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. I. Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67 (2): 89-95.
108. Pużyński S, Hauptmann M, Rode A, Kalinowski A, Bidzińska E, Beręsewicz M, Bidziński A. Wskaźnik MAO/DBH we krwi, a wyniki leczenia depresji typu endogennego. *Psychiatr Pol* 1990; 24 (3): 202-208.
109. Pużyński S, Rybakowski J. *Neurobiologia zaburzeń psychicznych. W: Psychiatria. Tom I. Podstawy psychiatrii. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2002; 151-178.*
110. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF: The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1618-1629.
111. Rocc P, De Leo C, Eva C, Marchiaro L, Milani AM, Musso R, Ravizza L, Zanalda E, Bogetto F. Decrease of the D4 dopamine receptor messenger RNA expression in lymphocytes from patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1155-1160.
112. Rosenbaum AH, Maruta T, Schatzberg AF, Orsulak PJ, Jiang NS, Cole JO, Schildkraut JJ. Toward a biochemical classification of depressive disorders, VII: urinary free cortisol and urinary MHPG in depressions. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (3): 314-318.
113. Rosenbaum AH, Schatzberg AF, Maruta T, Orsulak PJ, Cole JO, Grab EL, Schildkraut JJ. MHPG as a predictor of antidepressant response to imipramine and maprotiline. *Am J Psychiatry* 1980; 137 (9): 1090-1092.
114. Rothschild AJ, Samson JA, Bond TC, Luciana MM, Schildkraut JJ, Schatzberg AF. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and 1-year outcome in depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 392-400.
115. Roy A, Brockington K. Plasma dopamine-beta-hydroxylase in depressed patients and controls. *Neuropsychobiology* 1987; 18 (2): 57-59.
116. Rybakowski J, Ainiyet J, Szajnerman Z, Zakrzewska M. Badania zależności między stężeniem cholesterolu i lipidów a zachowaniami samobójczymi u chorych na schizofrenię i choroby afektywne. *Psychiatr Pol* 1996; 30 (5): 699-712.
117. Sapru MK, Rao BS, Channabasavanna SM. Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in clinical subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (5): 474-478.
118. Schatzberg AF, Orsulak PJ, Rosenbaum AH, Kruger ER, Schildkraut JJ, Cole JO. Catecholamine measures for diagnosis and treatment of patients with depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 35-39.
119. Schatzberg AF, Orsulak PJ, Rosenbaum AH, Maruta T, Kruger ER, Cole JO, Schildkraut JJ. Toward a biochemical classification of depressive disorders, V: Heterogeneity of unipolar depressions. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (4): 471-475.
120. Schatzberg AF, Rosenbaum AH, Orsulak PJ, Rohde WA, Maruta T, Kruger ER, Cole JO, Schildkraut JJ. Toward a biochemical classification of depressive disorders. III: Pretreatment urinary MHPG levels as predictors of response to treatment with maprotiline. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 75 (1): 34-38.
121. Schildkraut JJ, Orsulak PJ, Schatzberg AF, Gudeman JE, Cole JO, Rohde WA, LaBrie RA. Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 (12): 1427-1433.
122. Schildkraut JJ. The biochemical discrimination of subtypes of depressive disorders: an outline of our studies on norepinephrine metabolism and psychoactive drugs in the endogenous depressions since 1967. *Pharmacopsychiatry* 1982; 15 (4): 121-127.
123. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D, Szymaczek M, Krośniak M, Nowak G. Effect of depression and of antidepressant therapy on serum zinc levels. W: Roussel A M, Anderson R A, Favrier A E (red.). *Trace Elements in Man and Animals 10. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000; 607-610.*
124. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Nowak G. Serum trace elements in animal models and human depression. Part II. Copper. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999, 14: 447-451.
125. Schule C, Baghai TC, Alajbegovic L, Schwarz M, Zwanzger P, Eser D, Schaaf L, Moller HJ, Rupprecht R. The influence of 4-week treatment with sertraline on the combined T3/TRH test in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255 (5): 334-340.
126. Serebruany VL, Suckow RF, Cooper TB, O'Connor CM, Malinin AI, Krishnan KR, van Zyl LT, Lekht V, Glassman AH. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial. Relationship between release of platelet/endothelial biomarkers and plasma levels of sertraline and N-desmethylsertraline in acute coronary syndrome patients receiving SSRI treatment for depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (6): 1165-1170.
127. Sharma RP, Javaid JL, Faull K, Davis JM, Janicak PG. CSF and plasma MHPG, and CSF MHPG index: pretreatment levels in diagnostic groups and response to somatic treatments. *Psychiatry Res* 1994; 51 (1): 51-60.
128. Sheline Y, Bardgett ME, Csernansky JG. Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5-HIAA and MHPG concentrations after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (1): 11-14.
129. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-75.
130. Siwek M, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zięba A. Udział cynku w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Pol* 2005; 34 (5): 899-909.

131. Siwek M, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zięba A. Udział miedzi i magnezu w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Pol* 2005; 34 (5): 911-920.
132. Służewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 1996; 64 (3):161-167.
133. 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; 21, 762: 474-476.
134. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M, Bosmans E, Pollen H, Wiktorowicz K. Increased levels of alpha-1-acid glycoprotein and interleukin-6 in refractory depression. *Depression* 1995, 3: 170-175.
135. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M, Wiktorowicz K. Concentration and microheterogeneity glycoproteins of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. *J Affect Disord* 1996; 39 (2): 149-155.
136. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1996; 30 (5): 771-782.
137. Smith CB, Hollingsworth PJ, Garcia-Sevilla JA, Zis AP. Platelet alpha 2 adrenoreceptors are decreased in number after antidepressant therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7 (2-3): 241-247.
138. Stubner S, Schon T, Padberg F, Teipel SJ, Schwarz MJ, Haslinger A, Buch K, Dukoff R, Lasser R, Muller N, Sunderland T, Rapoport SI, Moller HJ, Hampel H. Interleukin-6 and the soluble IL-6 receptor are decreased in cerebrospinal fluid of geriatric patients with major depression: no alteration of soluble gp130. *Neurosci Lett* 1999; 259 (3): 145-148.
139. Targum SD. Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: a marker for early relapse. *Biol Psychiatry* 1984; 19 (3): 305-318.
140. Uzunova V, Sampson L, Uzunov DP. Relevance of endogenous 3alpha-reduced neurosteroids to depression and antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186 (3): 351-361.
141. Widmer J, Bovier P, Karege F, Raffin Y, Hilleret H, Gaillard JM, Tissot R. Evolution of blood magnesium, sodium and potassium in depressed patients followed for three months. *Neuropsychobiology* 1992, 26: 173-179.
142. Widmer J, Henrotte JG, Raffin Y, Bovier P, Hilleret H, Gaillard JM. Relationship between erythrocyte magnesium, plasma electrolytes and cortisol and intensity of symptoms in major depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 1995; 34: 201-209.
143. Wolfe N, Cohen BM, Gelenberg AJ. Alpha 2-adrenergic receptors in platelet membranes of depressed patients: increased affinity for 3H-yohimbine. *Psychiatry Res* 1987; 20 (2):107-116.
144. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with anti-glucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61: 698-711.
145. Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1237-1239.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Marcin Siwek*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ*

*31-501 Kraków*

*ul. Kopernika 21 a*

*tel.: 12-424-87-28, fax : 12-424-87-45*

*e-mail: siwekm@interia.pl*

---