

Praca oryginalna

Original paper

JAKUB FILUŚ^{1,2}, JANUSZ RYBAKOWSKI²

Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję

A study of brain derived neurotrophic factor (BDNF) serum level in depressed patients

¹NZOZ „Zdrowie Psychiczne”, Sp.z o.o. w Poznaniu

²Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel pracy: Założeniem prowadzonych badań była ocena stężenia BDNF w surowicy krwi u chorych na depresję w ostrej fazie choroby i w okresie remisji, po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym oraz badanie zależności między stężeniem BDNF a nasileniem objawów depresji.

Metody: W badaniu wzięło udział 60 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (28 osób) lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (32 osoby). Nasilenie choroby badano skalami HAM-D i Becka. Oznaczenia BDNF prowadzone były metodą immunoenzymatyczną ELISA (test podwójnego wiązania – sandwich ELISA), przy użyciu Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems).

Wyniki: Średnie stężenia BDNF u pacjentów w ostrej fazie choroby były istotnie niższe niż w remisji (po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym). Różnica była istotna statystycznie zarówno w całej grupie badanej, jak również osobno dla kobiet i mężczyzn oraz CHAD i CHAJ. Stwierdzono także ujemną korelację pomiędzy stężeniami BDNF w fazie ostrej choroby i remisji a ciężkością depresji (wyrażoną w skali HAM-D).

Wnioski: Uzyskane wyniki potwierdzają wzrost stężenia BDNF po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym u pacjentów z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową, a także związek stężenia neurotrofiny z nasileniem objawów depresji.

SUMMARY

Aim of the study: Was serum BDNF levels measurement in depressed patients, in severe depression and in time of remission after antidepressant treatment and studying of connection between serum BDNF level and severity of depression

Methods: In studies took part 60 patients hospitalized with the diagnosis of depressive episode in course of unipolar (28 patients) or bipolar disorder (32 patients). Severity of depression was assessed with HAM-D and Beck Scales. Serum BDNF was assayed with sandwich ELISA method using Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems)

Results: The average serum BDNF levels in severe depressed patients were significantly lower than those in remission. Difference was statistically significant in whole patients group, as well as in men and women or bipolar and unipolar. We also found statistically significant negative correlation between severity of depression (measured with HAM-D) and serum BDNF levels in severe depression and remission.

Conclusions: Our results confirm increase in serum BDNF level after antidepressant treatment in unipolar and bipolar patients and correlation between BDNF serum level and severity of depression.

WSTĘP

Koncepcje patogenezy depresji, opierające się na zaburzeniach neurogenezy i plastyczności neuronów, sugerują kluczowe znaczenie czynników neurotrofowych zarówno w wystąpieniu objawów choroby, jak i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Szczególnie istotną rolę przypisuje się czynnikowi neurotrofowemu pochodzenia mózgowego (BDNF – *brain derived neurotrophic factor*) (Duman i wsp., 1997; 1999; 2000; Duman, 2004; D'Sa i Duman, 2002; Kempermann, 2002; Kempermann i Kronenberg, 2003).

Badania nad wpływem leków przeciwdepresyjnych na poziom BDNF u pacjentów z depresją prowadzone są od początku obecnego stulecia. Jako jedni z pierwszych swoje badania opublikowali Shimizu i wsp. (2003). Oznaczali oni poziomy BDNF w surowicy krwi w trzech grupach: osób z epizodem depresji nie leczonych (16 osób), pacjentów z epizodem depresji leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (17 osób) oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych (50 osób). Ocena nasilenia objawów depresji dokonywana była w oparciu o skalę Hamiltona (HAM-D – *Hamilton Rating Scale for Depression*). Poziom BDNF w surowicy krwi był znacząco niższy w grupie pacjentów nie leczonych w porównaniu z grupą osób leczonych oraz grupą kontrolną. Wykazano także związek pomiędzy poziomami BDNF w surowicy, a nasileniem objawów depresji w obu grupach osób chorych. Nie wykazano natomiast korelacji poziomów z płcią, wiekiem, długością trwania obecnego epizodu, początkiem zachorowania.

Prowadzone obecnie badania ogniskują się, między innymi, wokół zagadnień związanych z korelacjami pomiędzy stężeniami BDNF a nasileniem objawów depresji oraz wpływem leczenia przeciwdepresyjnego na stężenie BDNF.

Cunha i wsp. (2006) w swoich badaniach wykazali negatywną korelację pomiędzy stężeniem BDNF a nasileniem objawów depresji, bądź manii. Podobną zależność – nasilenia wykładników depresji (oceniającą najczęściej w skali HAM-D) od poziomu BDNF przedstawili Yoshimura i wsp. (2007), Marano i wsp. (2007) oraz Karege i wsp. (2002). Matrisciano i wsp. (2008) stwierdzili istotną statystycznie zależność pomiędzy wzrostem stężenia BDNF pod wpływem leczenia a redukcją nasilenia depresji, wyrażającą się w zmniejszeniu punktacji w skali HAM-D. Gervasoni i wsp. (2005), opisując normalizację stężenia BDNF w surowicy krwi pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego, wykazali również istotną statystycznie korelację pomiędzy ciężkością depresji a stężeniem BDNF w surowicy przed rozpoczęciem przyjmowa-

nia leków.

Wiele doniesień potwierdza wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na wzrost stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego u chorych z depresją. Prowadzone badania odnoszą się do specyfiki zastosowanej farmakoterapii, jej długości, a także starają się uwypuklić związki otrzymanych wyników z innymi czynnikami, takimi jak np. płeć badanych osób. Aydemir i wsp. (2006) oceniali poziomy BDNF w surowicy krwi u kobiet z epizodem depresji przed i po leczeniu przeciwdepresyjnym, porównując uzyskane wyniki z grupą kontrolną. Stężenie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego było znacząco niższe u pacjentek przed leczeniem w porównaniu z grupą kontrolną. Po 6 tygodniach leczenia (s-citalopramem) poziom BDNF był istotnie statystycznie wyższy niż przed leczeniem i porównywalny z poziomami, które uzyskano w grupie kontrolnej. Podobne wyniki otrzymano badając grupę pacjentów z depresją, poddanych leczeniu wenlafaksyną (Aydemir i wsp. 2005). Wpływ leczenia paroksetyną oraz milnacipramem na stężenia BDNF u 42 pacjentów z depresją, nie poddawanych wcześniej leczeniu przeciwdepresyjnym, badali Yoshimura i wsp. (2007). Stężenie BDNF było znacząco wyższe po leczeniu przeciwdepresyjnym. Matrisciano i wsp. (2008) oceniali zmiany stężenia BDNF u 21 pacjentów z depresją po 5 tygodniach i 6 miesiącach leczenia sertralina, escitalopramem i wenlafaksyną. W grupie pacjentów leczonych sertralina odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF, zarówno po 5 tygodniach, jak i 6 miesiącach leczenia, leczenie wenlafaksyną powodowało wzrost poziomu BDNF tylko po 6 miesiącach leczenia, podczas gdy u pacjentów leczonych escitalopramem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic stężenia neurotrofiny przed i po leczeniu. Interesujące wyniki uzyskał w swoich badaniach na grupie chorych z depresją Hellweg (2008). Badał on wpływ leczenia amitryptylina i paroksetyną na stężenia BDNF i NGF (*nerve growth factor*) w surowicy krwi. Poziom BDNF wzrastał u chorych leczonych amitryptylina, natomiast obniżył się w grupie osób, które poddano leczeniu paroksetyną, sugerując tym samym, zależność stężeń neurotrofiny od specyfiki zastosowanego leczenia przeciwdepresyjnego. Potwierdzeniem założeń, dotyczących zmian stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w surowicy krwi pod wpływem leczenia, były także badania przeprowadzone w Izmirze. Gonul i wsp. (2005) badali poziom BDNF w surowicy krwi u pacjentów z depresją przed i po 8 tygodniach leczenia, porównując otrzymane wyniki z poziomami BDNF u osób zdrowych. Stężenia neurotrofiny były istotnie niższe u

pacjentów przed rozpoczęciem terapii w porównaniu z grupą kontrolną, jednak po 8 tygodniach leczenia poziomy BDNF w grupie pacjentów nie różniły się istotnie od tych uzyskanych w grupie kontrolnej. Grupa włoskich badaczy pod kierunkiem Monteleone (2008) opublikowała badania porównujące stężenia BDNF w grupach pacjentów w remisji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I i II oraz osób, u których aktualnie występowały objawy kliniczne epizodu depresji. Porównanie wszystkich wymienionych grup z grupą kontrolną wykazało statystycznie istotne mniejsze stężenie BDNF we wszystkich grupach w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano także istotnych różnic w związku ze stosowanym leczeniem, czy też współistniejącymi innymi zaburzeniami psychicznymi. Do interesujących wniosków doszli Kim i wsp. (2007), którzy w swoich badaniach wykazali zależność pomiędzy stężeniami BDNF w osoczu a tendencjami suicydalnymi w przebiegu depresji. Porównywane stężenia neurotrofiny były istotnie niższe w grupie pacjentów z tendencjami samobójczymi niż w grupie pacjentów, u których takie tendencje nie występowały, czy też w grupie osób zdrowych.

Niektóre doniesienia sugerują, że ważnym aspektem prowadzonych badań jest wpływ czasu leczenia lekami przeciwdepresyjnymi na normalizację poziomów BDNF. Piccinni i wsp. (2008) skupili się na długofalowej ocenie wpływu, trwającego rok leczenia przeciwdepresyjnego, na stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego zarówno w surowicy krwi, jak i osoczu. BDNF oznaczano przed rozpoczęciem leczenia oraz po jednym, trzech, sześciu i dwunastu miesiącach. Przed rozpoczęciem leczenia stężenia BDNF zarówno w surowicy, jak i w osoczu, były istotnie niższe w grupie badanej (pacjenci w obrazie klinicznym epizodu depresji) w porównaniu z grupą kontrolną. Począwszy od pierwszego miesiąca leczenia poziomy BDNF w osoczu w grupie badanej nie różniły się istotnie od tych obserwowanych w grupie kontrolnej, podczas gdy stężenia BDNF w surowicy pozostawały przez cały czas badania istotnie niższe u osób chorych.

Związek pomiędzy otrzymanymi wynikami a płcią badanych pacjentów wykazał w swoich badaniach Huang i wsp. (2007). Objął swoim badaniem dużą, 218 osobową grupę (111 pacjentów z epizodem depresji i 107 osób w grupie kontrolnej). Tak, jak we wcześniej przytaczanych pracach, badał on zmiany stężenia BDNF pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego. Uzyskane wyniki wskazywały na istotne statystycznie niższe poziomy BDNF u pacjentów nie leczonych w porównaniu z grupą kontrolną w badanej populacji kobiet, ale nie mężczyzn. Znaczący wzrost stężenia

neurotrofiny po leczeniu przeciwdepresyjnym (u osób, które dobrze zareagowały na wdrożone leczenie) dotyczył także grupy kobiet, ale nie mężczyzn.

METODYKA BADAŃ

Osoby badane

W badaniu prowadzonym w latach 2002-2006 w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu wzięło udział 60 hospitalizowanych pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Poznaniu na ich przeprowadzenie, a wszyscy biorący w nich udział wyrazili pisemną zgodę.

Grupa badana obejmowała 45 kobiet oraz 15 mężczyzn. Średnia wieku grupy badanej wynosiła 44,7 (odchylenie standardowe 12,2), dla kobiet 43,82 (odchylenie standardowe 12,06), dla mężczyzn 47,33 (odchylenie standardowe 12,66). W grupie pacjentów – 28 osób (21 kobiet i 7 mężczyzn) hospitalizowano z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, 32 osoby (24 kobiety i 8 mężczyzn) z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Rozpoznania kliniczne postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10.

Nasilenie objawów depresji określano za pomocą 17. punktowej skali depresji Hamiltona (*Hamilton Rating Scale for Depression* – HAM-D) i skali depresji Becka (*Beck Depression Inventory* – BDI).

Założeniem prowadzonych badań była dwukrotna ocena stężenia BDNF w surowicy krwi (w ostrej fazie choroby i w remisji, po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym). Przyjęte w założeniach kryterium remisji, to redukcja nasilenia objawów depresji wyrażająca się uzyskaniem 7 lub mniej punktów w skali depresji HAM-D.

W leczeniu pacjentów zastosowano fluoksetynę (12 pacjentów), paroksetynę (3 pacjentów), citalopram (2 pacjentów), fluwoksaminę (1 pacjent), sertralinę (1 pacjent), reboksetynę (4 pacjentów), mianserynę (12 pacjentów), mirtazapinę (4 pacjentów), imipraminę (1 pacjent), klomipraminę (8 pacjentów), milnacipram (1 pacjent), wenlafaksynę (27 pacjentów). Tylko niektóre ze strategii farmakologicznych zakładały monoterapię, w innych przypadkach stosowano 2 lub więcej leków przeciwdepresyjnych jednocześnie. Uniemożliwiało to czytelny podział wyników w zależności od stosowanego leku przeciwdepresyjnego.

Średni odstęp czasu pomiędzy pobraniem krwi w celu oceny stężenia BDNF w fazie ostrej choroby i w remisji wynosił 74 dni (odchylenie standardowe 49,7).

METODYKA OZNACZANIA BDNF

Oznaczenia prowadzone były metodą immunoenzymatyczną ELISA (test podwójnego wiązania – sandwich ELISA), przy użyciu Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems). Roztwory substratu, bufor myjący oraz BDNF standard przygotowano zgodnie z procedurami określonymi przez producenta zestawu. Do 96 dołkowych płytek polistyrenowych, opłaszczonych monoklonalnymi przeciwciałami mysimi anti-BDNF, dodano bufor (Assay Diluent RD1S). Kolejnym krokiem było dodanie materiału badanego, standardu BDNF i następcza 2-godzinna inkubacja pod przykryciem w temperaturze pokojowej. Następny etap polegał na dodaniu BDNF Conjugate (monoklonalne przeciwciała anti-BDNF, skoniugowane z peroksydazą chrzanową) i 1-godzinna inkubacja w temperaturze pokojowej. Po trzykrotnym przemyciu roztworem myjącym dodano roztwór substratu (tetrametylobenzydyna i nadtlenuk wodoru) celem uzyskania barwnej reakcji i inkubowano w temperaturze pokojowej, chroniąc przed światłem przez kolejne 30 minut. Reakcja została zahamowana po dodaniu roztworu blokującego (2 N sulfuric acid). Odczyt spektrofotometryczny nastąpił w przeciągu 30 min. od dodania roztworu blokującego przy długości fali 450 nm.

METODY STATYSTYCZNE

Do opracowania uzyskanych wyników zastosowano następujące metody statystyczne: statystyki opisowe, test T-Studenta dla zmiennych niezależnych i zmiennych zależnych, analizę wariancji jednej zmiennej (Unianova), regresję, korelacje Pearsona.

Istotność statystyczną określano z prawdopodobieństwem 0,05 ($p \leq 0,05$).

WYNIKI

W tabeli 1. przedstawiono wyniki średnich stężeń BDNF (ng/ml) w ostrej fazie choroby i w remisji dla całej grupy badanej, jak również osobno dla kobiet i mężczyzn.

Różnica w średnich stężeniach BDNF u pacjentów w ostrej fazie choroby i w remisji (po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym w toku hospitalizacji) była istotna statystycznie w całej grupie badanej. Różnice uzyskane w grupie kobiet były na granicy istotności statystycznej ($p = ,051$), dla mężczyzn zaś wyraźny był trend statystyczny ($0,05 < p < 0,1$) ($p = ,075$).

Przy zastosowaniu analizy wariancji jednej zmiennej (Unianova) ustalono, że stężenia BDNF w grupie badanej zarówno w ostrej fazie choroby ($df=1$, $F=1,926$, $p= ,171$), jak i w remisji ($df=1$, $F=2,530$, $p= ,117$) były podobne u mężczyzn i kobiet, nie różniły się także w zależności od rozpoznania klinicznego (zaburzenia depresyjne nawracające versus choroba afektywna dwubiegunowa).

Tabela 1. Średnie wartości BDNF w surowicy krwi w grupie badanej oraz różnice w średnich stężeniach BDNF (faza ostra/remisja)

| Grupa badana | N | Średnia ng/ml | Odchylenie standardowe | Istotność statystyczna |
|---|----|---------------|------------------------|------------------------|
| stężenie BDNF w fazie ostrej choroby ng/ml w całej grupie badanej | 60 | 20,8 | 9,1 | t = -2,756 p = ,008 |
| stężenie BDNF w remisji ng/ml w całej grupie badanej | 60 | 25,6 | 14,7 | |
| Kobiety | | | | |
| stężenie BDNF w fazie ostrej choroby ng/ml | 45 | 20,7 | 9,8 | t = -2,005 p = ,051 |
| stężenie BDNF w remisji ng/ml | 45 | 24,5 | 13,2 | |
| Mężczyźni | | | | |
| stężenie BDNF w fazie ostrej choroby ng/ml | 15 | 21,0 | 6,5 | t = -1,922 p = ,075 |
| stężenie BDNF w remisji ng/ml | 15 | 28,8 | 18,4 | |

Nasilenie objawów depresji w grupie badanej oceniano w skalach Hamiltona i Becka. Rozkład średnich wartości punktacji przedstawiono w tabeli 2. zarówno dla całej grupy badanej, jak i osobno dla grupy kobiet i mężczyzn.

Płeć i rozpoznanie nie różnicowały w sposób istotny statystycznie uzyskanych wyników punktacji, zarówno w epizodzie depresji, jak i w remisji.

Przy zastosowaniu korelacji Pearsona wykazano zależność (ujemna korelacja) pomiędzy stężeniem BDNF w ostrej fazie choroby a ciężkością depresji, i pomiędzy stężeniem BDNF w remisji a nasileniem objawów zespołu depresyjnego. Uzyskana korelacja dotyczyła całej grupy badanej i odnosiła się do nasilenia depresji ocenianego w skali HAM-D. W grupie kobiet zaznaczony był trend statystyczny ($0,05 < p < 0,1$) w ocenie zależności pomiędzy stężeniem neurotrofiny a nasileniem depresji, ocenianym w skali HAM-D. Tendencja ta nie występowała w grupie mężczyzn. Nie wykazano także istotności statystycznej korelacji dla żadnej z grup w odniesieniu do skali Becka.

OMÓWIENIE

W naszym badaniu, pierwszym tego typu w Polsce, stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF w grupie osób chorych na depresję pod

wpływem leczenia przeciwdepresyjnego (porównanie stężeń w ostrej fazie choroby i w remisji). Hipoteza o wzroście stężenia BDNF pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego została potwierdzona w modelach eksperymentalnych depresji (Nibuya i wsp., 1995; Russo-Neustadt i wsp., 1999; Saarelainen i wsp., 2003; Altar i wsp., 2003).

Badania prowadzone w poznańskiej klinice są w wielu aspektach zbieżne z tymi prowadzonymi w innych ośrodkach, między innymi z badaniami Gervasoniego i wsp. (2005), którzy odnotowali normalizację stężenia BDNF w surowicy krwi pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego. Szereg prowadzonych obecnie badań zakłada uwzględnienie specyfiki stosowanej farmakoterapii. Wyniki wielu z nich są zbieżne z naszymi wynikami. Wzrost stężenia BDNF, po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym, odnotowali między innymi Aydemir i wsp. (2005, 2006), Yoshimura i wsp. (2007). Z kolei Matrisciano i wsp. (2008) oraz Hellweg i wsp. (2008) uzyskali wyniki tylko częściowo zbieżne z naszymi, gdyż wzrost stężenia BDNF, po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym, dotyczył tylko niektórych leków, zastosowanie innych nie powodowało istotnego statystycznie wzrostu stężenia BDNF. Przytaczane wyniki sugerują konieczność tworzenia bardziej homogennych grup badanych w aspekcie zastosowanego leczenia, gdyż niewątpliwie specyfika zastosowanej farmakoterapii przekłada się na zmiany stężeń BDNF.

Tabela 2. Nasilenie objawów depresji w skalach HAM-D i BECK (punktacja) oraz korelacja pomiędzy stężeniem BDNF a ciężkością depresji

| Grupa badana | N | Skala HAM-D | Odchylenie standardowe | Korelacja Pearsona ze stężeniem BDNF | Skala BECK | Odchylenie standardowe | Korelacja Pearsona ze stężeniem BDNF |
|--------------------|----|-------------|------------------------|--------------------------------------|-------------|------------------------|--------------------------------------|
| Cała grupa badana | | | | | | | |
| ostra faza choroby | 60 | 20 | 3,3 | r = ,263 p = ,043 | 33,6 | 7,2 | r = -,130 p = ,324 |
| remisja | 60 | 4,7 | 1,9 | r = -,262 p = ,043 | 7,5 | 3,1 | r = -,034 p = ,798 |
| Kobiety | | | | | | | |
| ostra faza choroby | 45 | 20,3 | 3,4 | r = -,261 p = ,083 | 33,6 | 6,6 | r = -,184 p = ,226 |
| remisja | 45 | 4,9 | 1,8 | r = -,291 p = ,053 | 7,9 | 2,7 | r = -,247 p = ,103 |
| Mężczyźni | | | | | | | |
| ostra faza choroby | 15 | 19,5 | 3,0 | r = -,283 p = ,306 | 33,5 | 9,2 | r = ,029 p = ,920 |
| remisja | 15 | 4,3 | 2,1 | r = -,171 p = ,542 | 6,2 | 3,9 | r = ,377 p = ,166 |

Uzyskane przez nas istotne statystycznie różnice w wartościach stężeń BDNF dotyczyły zarówno całej grupy badanej, jak i osobno grupy mężczyzn i kobiet. W tym aspekcie nasze wyniki są odmienne od uzyskanych w badaniach Hanga i wsp. (2007), którzy odnotowali znaczący wzrost stężenia BDNF po leczeniu tylko w grupie kobiet, a nie mężczyzn. W naszych badaniach wiek, płeć, ani też rozpoznanie kliniczne nie różnicowały wyników stężeń BDNF.

Statystyczna istotność w ocenie korelacji wyników punktacji, uzyskanej przez pacjentów w skalach oceny ciężkości depresji (HAM-D) a stężeń BDNF w ostrej fazie choroby i w remisji, wskazuje na zależność pomiędzy ciężkością depresji a stężeniami BDNF w surowicy krwi (ujemna korelacja pomiędzy wynikami punktacji HAM-D a stężeniami BDNF w grupie pacjentów w ostrej fazie choroby i remisji). Wyniki uzyskane przez nas są podobne do uzyskiwanych w innych ośrodkach. Ujemną korelację HAM-D a stężenie BDNF, wykazali między innymi Cunha i wsp. (2006), Karege i wsp. (2002), Marano i wsp. (2007) oraz Yoshimura i wsp. (2007).

Zależność nasilenia objawów klinicznych – ciężkości depresji od stężenia BDNF (im niższe stężenie BDNF, tym bardziej nasilone objawy zespołu depresyjnego) koresponduje z „przeciwdepresyjnym efektem” działania samej neurotrofiny, który stwierdzono w badaniach eksperymentalnych, z zastosowaniem behawioralnych modeli depresji (Siuciak i wsp., 1997; Shirayama i wsp., 2002).

WNIOSKI

Wyniki badania wskazują na:

- 1) wzrost stężenia BDNF w surowicy krwi po leczeniu przeciwdepresyjnym u pacjentów z depresją,
- 2) zależność stężeń BDNF w surowicy krwi i nasilenia objawów depresji (ujemna korelacja).

Uzyskane wyniki mogą potwierdzać rolę BDNF w patomechanizmach depresji i mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Altar AC. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 59-61.
2. Altar AC, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G i wsp. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (7): 703-709.
3. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T i wsp. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30 (7): 1256-1260.
4. Aydemir O, Deveci 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 (2): 261-265.
5. Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in vertebrate nervous system. *Genes & Dev* 2000; 14: 2919-2937.
6. Cunha AB, Frey BN, Andrezza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA i wsp. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398 (3): 215-219.
7. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders* 2002; 4 (3): 183-194.
8. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 2004; 56: 140-145.
9. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
10. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 732-739.
11. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural Plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1181-1191.
12. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T i wsp. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002; 87 (4): 728-734.
13. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G i wsp. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005; 51 (4): 234-238.
14. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factors levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255 (6): 381-386.
15. Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M. Serum concentrations of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 66-71.
16. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 42 (7): 521-525.
17. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M i wsp. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002; 109 (2): 143-148.
18. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis – implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 17-33.
19. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons – adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 499-503.
20. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee GH i wsp. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (1): 78-85.
21. Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373: 289-290.
22. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem* 2003; 10: 86-98.
23. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci* 1995; 15: 7929-7939.
24. Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, Sasan A, Nalbandyan MR, Ramanujam S i wsp. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive

- therapy: a pilot study with major depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (4): 512-517.
25. Matriciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Pannaccione I, Wang L i wsp. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatry Research* 2008; Epub ahead of print.
26. Mizuno M, Yamada K, He J, Nakajima A i wsp. Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation. *Learn Mem* 2003; 10: 108-115.
27. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders* 2008; 10 (1): 95-100.
28. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment. *J Neurosci* 1995; 15 (11): 7539-7547.
29. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J i wsp. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacol* 1998; 37 (12): 1553-1561.
30. Piccini A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C i wsp. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2008; 105 (1-3): 279-283.
31. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2 (1): 24-32.
32. Radka SF, Hoist PA, Fritsche M, Altar A. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res* 1996; 709 (1): 122-130.
33. Russo-Neustadt A, Beard RD, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications and brain-derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 679-682.
34. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E i wsp. Activation of trkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003; 23 (1): 349-357.
35. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K i wsp. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (1): 70-75.
36. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22 (8): 3251-3261.
37. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 131-137.
38. Sklair-Tavron L, Liora, Eric J. Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4 and BDNF on locus coeruleus neurons in vitro. *Brain Res* 1995; 702 (1-2): 117-125.
39. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270 (5236): 593-598.
40. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem* 2002; 9: 224-227.
41. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role of brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 2002; 70 (7): 735-744.
42. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 267-270.
43. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umeno W i wsp. Effects of paroxetine or milnacipram on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (5): 1034-1037.

Adres korespondencyjny:

Jakub Filuś

NZOZ „Zdrowie Psychiczne” Sp. z o.o.

ul. Śniadeckich 42, 60-774 Poznań

tel. 0-61 8658794, e-mail: kuba.filus@op.pl
