

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinių žymenų tyrimo darbo grupės sutarimo dokumentas (išvados): biologiniai depresijos žymenys

Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression

Rainald MÖSSNER¹, Olya MIKOVA², Eleni KOUTSILIERI¹, Mohamed SAOUD^{3,4},
Ann-Christine EHLIS¹, Norbert MÜLLER⁵, Andreas J. FALLGATTER¹, Peter RIEDERER¹

¹Viurcburgo Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Viurcburgas, Vokietija

²Sofijos medicinos universiteto Psichiatrijos departamentas, Sofija, Bulgarija

³Liono universitetas, Lionas, Prancūzija

⁴Vinatier universiteto Psichiatrijos departamentas, Vinatier, Bron, Prancūzija

⁵Miuncheno Liudviko Maksimiliano universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

SANTRAUKA

Depresijos biologinių žymenų suradimas gali padėti suprasti depresijos priežastis. Mes įvertinome šiuo metu prieinamus depresijos biologinius žymenis ir jų patikimumą nustatant didžiosios depresijos diagnozę. Ypač didelį dėmesį skyrėme neurotrofiniams veiksniams, serotoninerginiams, biocheminiams, imunologiniams žymenims, neurovizualiniams tyrimo metodams, neurofiziologiniams pakitimams ir neuropsichologiniams žymenims. Mes aprašėme svarbiausius didžiosios depresijos biologinius žymenis. Tai – sumažėjęs trombocitų imipramino sujungimas, 5-HT_{1A} receptorių ekspresijos sumažėjimas, tirpaus interleukino-2 receptorių ir interleukino-6 kiekio serume padidėjimas, smegenų neurotrofinio faktoriaus kiekio sumažėjimas serume, hipocholesterolemija, maža folatų koncentracija kraujyje ir deksametazono supresijos testo metu pastebima sumažėjusi deksametazono supresija. Tačiau nė vienas iš šių žymenų nėra pakankamai specifiskas nustatant didžiosios depresijos diagnozę. Taigi, nors naujuose diagnostikos vadovuose (DSM-V ir TLK-11) yra svarstoma, ar biologinius žymenis įtraukti į diagnostikos kriterijus, šiuo metu tam tinkamų biologinių žymenų nėra žinoma.

Žemiau pateikiama Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) biologinių depresijos žymenų tyrimo darbo grupės susitarimo dokumento (išvadų) santrauka.

SUMMARY

Biological markers for depression are of great interest to aid in elucidating the causes of major depression. We assess currently available biological markers to query their validity for aiding in the diagnosis of major depression. We specifically focus on neurotrophic factors, serotonergic markers, biochemical markers, immunological markers, neuroimaging, neurophysiological findings, and neuropsychological markers. We delineate the most robust biological markers of major depression. These include decreased platelet imipramine binding, decreased 5-HT_{1A} receptor expression, increase of soluble interleukin-2 receptor and interleukin-6 in serum, decreased brain-derived neurotrophic factor in serum, hypocholesterolemia, low blood folate levels, and impaired suppression of the dexamethasone suppression test. To date, however, none of these markers are sufficiently specific to contribute to the diagnosis of major depression. Thus, with regard to new diagnostic manuals such as DSM-V and ICD-11 which are currently assessing whether biological markers may be included in diagnostic criteria, no biological markers for major depression are currently available for inclusion in the diagnostic criteria.

IVADAS

Depresija yra heterogeninė liga, diagnozuojama pagal ligos simptomus, o ne pagal laboratorinių testų duomenis. Biologinių žymenų ieškojimas yra iš dalies reikalingas depresijos diagnostikai objektyvizuoti.

Kita problema – tai uždelstas gydymas – antidepresinis poveikis pradėjus gydyti antidepresantais. Nors antidepresantai gydymo tikslu vartojami daugiau kaip 40 m., tačiau net

naujausi suveikia ne greičiau kaip per 14 d., per kurias pacientui lieka depresija, jis gali nusižudyti. Biologiniai žymenys galėtų parodyti ankstyvą sveikimą paskyrus vaistų (po pirmų dienų ar net valandų). Biologinių žymenų suradimas gali padėti geriau suprasti depresijos kilmę, o tai leistų sukurti veiksmingesnius vaistus.

Šiuo metu psichiatrai, atsižvelgdami į konkrečiam pacientui pasireiškiančios depresijos ypatumus, gali parinkti jam

Adresas korespondencijai: Prof. Dr. Peter Riederer, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Würzburg, Fuchsleinstr. 15, D-97080 Würzburg, Germany. Tel: 49 931 201 77210. Fax: 49 931 201 77220. E-mail: peter.riederer@mail.uni-wuerzburg.de

tinkamiausią gydymą. Terminas „biologinis žymuo“ apibūdina biologinius pokyčius sergant depresija, kurie gali būti naudojami įvertinant depresijos pasireiškimą, jos sunkumą, parinkti reikalingus vaistus ar kitokią gydymą bei įvertinti ligos prognozę.

NERVŲ AUGIMO/NEUROTROFINIAI FAKTORIAI

Smegenyse, sudėtingiausiame žmogaus organizmo organe, yra 100 milijardų neuronų ir 10 kartų tiek glijos ląstelių. Kiekviena šių ląstelių turi tą pačią genetinę informaciją (genotipą), tačiau atlieka skirtingas funkcijas. Procesas, kai ląstelė tampa specializuota, vadinamas diferenciacija. Nors dauguma neuronų susiformuoja jau iki gimimo (neurogenezė), tačiau tuo jie dar nebaigia savo augimo ir specializacijos. Daugiau kaip pirmus 3 m. po gimimo vyksta svarbūs neuronų migracijos, aksodendritinės projekcijos, mielinizacijos, sinaptogenezės ir neurocheminės diferenciacijos procesai. Jei tuo metu kūdikis patiria stresą, dėl smegenyse susidariusios neurocheminių įvykių kaskados pakeičiama smegenų mikroaplinka, ir tai lemia pakitusią genų ekspresiją. Tai apima ne tik pirmus gyvenimo metus, bet ir prenatalinį bei gimimo periodus. Smegenys ypač jautrios trauminiam stresoriams kritinių periodų metu, kai į stresą reaguojančioje katecholamininėje sistemoje vyksta neurogenezė, migracija, sinaptogenezė ir neurocheminė diferenciacija. Ankstyvu gyvenimo periodu patirti stresai neabejotinai susiję su dažnesne psichiatriine patologija suaugus (Rutter, 1984). Yra tyrimų duomenų, kurie parodo esant ryšį tarp traumų vystymosi periodu ir ribinės asmenybės patologijos, depresinių sutrikimų (Kaufman, 1991), disociacinių sutrikimų ir kt. Gale ir Martin (2004) teigia, kad smegenų vystymosi sutrikimai embriono periodu padidina depresijos tikimybę.

Adaptacinis fiziologinis atsakas į realų ar įsivaizduojamą stresą apima neurofiziologines reakcijas smegenyse, autonominėje nervų sistemoje, pogumburio–hipofizės–antinksčių (angl. *hypothalamic–pituitary–adrenal*, HPA) ašyje. Normaliais atvejais neurofiziologinė aktyvacija (pvz., noradrenalino išsiskyrimas) kaip reakcija į stresą yra trumpa ir laikino pobūdžio. Jei stresogeniniai įvykiai yra intensyvūs, dažni ar besitęsiantys, įvyksta streso indukuota „sensitizacija“. Tai yra neurocheminiai streso atsako sistemoje dalyvaujančių sistemų (pvz., lot. *locus ceruleus* (melsvoji vieta) noradrenerginės sistemos) pakitimai, dėl kurių vėliau smegenys tampa jautresnės panašaus pobūdžio stresoriams. Labiausiai nukenčia CNS katecholaminų sistemos, t.y. smegenų kamieno ir tarpinių smegenų katecholaminai, atsakingi už afekto reguliaciją, nerimą, budrumą ir koncentraciją, impulsų kontrolę, miegą, išgąstį, autonominės nervų sistemos reguliaciją, atmintį ir pažintines funkcijas. Teigiama, kad streso indukuoti hipokampo pakitimai yra svarbiausi vystantis depresijai genetiškai jautriems individams. Be hipokampo, depresijos neuropatologijai svarbūs prefrontalinės smegenų žievės (angl. *prefrontal cortex*, PFC) pakitimai. Atliekant pomirtinius sirgusiųjų didžiaja depresija tyrimus, yra nustatomi 3 būdingi neuronų ir glijos histopatologiniai pakitimai: ląstelių žuvimas (subgenualinė PFC), ląstelių atrofija (dorsolateralinė PFC ir orbifrontalinė žievė) ir ląstelių skaičiaus padidėjimas (pogumburis, lot. *nucleus raphe dorsalis* (nugarinis siūlės branduolys)).

Neurotrofiniai faktoriai

Nervų sistemos vystymosi procesas yra palaikomas polipeptidinių hormonų, vadinamų neurotrofiniais faktoriais. Tai yra svarbios signalinės molekulės, skatinančios įvairių tipų neuronų populiacijų vystymąsi ir išlikimą, taip pat slopinančios ląstelių mirčių kaskadas. Kai kurie neurotrofiniai faktoriai, tokie kaip nervų augimo faktorius (angl. *nerve growth factor*, NGF), smegenų neurotrofinis faktorius (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), glijos neurotrofinis faktorius (angl. *glial-derived neurotrophic factor*, GDNF) bei citokinai ir į insuliną panašus augimo faktorius-1 (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1), didina ląstelių išgyvenamumą ir taip kontroliuoja apoptozę. Estrogenai taip pat veikia kaip neurotrofinis faktorius. CREB (angl. *cAMP response element-binding protein*) – tai cAMP (ciklinį adenozinmonofosfatą) prijungiantis baltymas, kuris reguliuoja neuroplastiškumą, reaguodamas į įvairius aplinkos ir farmakologinius faktorius, taip pat ir į gydymą antidepressantais. CREB dalyvauja intraląstelinio signalo pernešimo kaskadose, ir tai gali būti susiję su depresijos simptomais (Newton ir kt., 2002). Jo aktyvumas gali būti vertinamas matuojant fosforilizacijos procesą. Yra duomenų, kad CREB fosforilizacijos padidėjimas gali būti atsako į gydymą antidepressantais molekulinis žymuo (Koch ir kt., 2002).

Labiausiai tyrinėjamas smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF). Jo fiziologinė funkcija yra skatinti dendritų galūnių ataugimą ir stabilizuoti jungtis tarp neuronų. Jis skatina neuroplastiškumą ir dalyvauja atminties bei mokymosi procesuose. CREB ir BDNF sumažėjimas buvo nustatytas savizudžiams (Dwivedi ir kt., Yamada ir kt., 2003). Kelių tyrimų metu nustatyta neigiama koreliacija tarp BDNF ir HAM-D-17 (Hamiltono depresijos skalė (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17)) skalės balų. Gydant antidepressantais, BDNF didėjo tik tais atvejais, kai pacientų būklė gerėjo. Taigi tiek CREB, tiek BDNF gali būti atsako į gydymą antidepressantais žymuo. Savo ruožtu, veikdami šias medžiagas, antidepressantai didina smegenų ląstelių išgyvenamumą, neurogenezę ir neuroplastiškumą.

Yra žinoma apie genetiškai nulemtą BDNF polimorfizmą. BDNF geno pakitimai, kaip rodo tyrimai, susiję su bipolinio sutrikimo išsivystymo rizika. Tam tikras BDNF genetinis variantas lemia asmenybės neurotiškumą. Mažas BDNF kiekis sveikiems asmenims gali reikšti riziką susirgti nuotaikos sutrikimais.

SEROTONINERGINIAI DEPRESIJOS ŽYMENYS

Imipramino sujungimas

Vienas iš svarbiausių biologinių žymenų psichiatrijoje yra imipramino prisijungimas prie kraujo trombocitų. Imipraminas prisijungia prie trombocitų serotonino (5-HT) transporterių – tai yra serotoninerginė neuronų sistemos modelis. Depresijos metu imipramino prisijungimas prie trombocitų sumažėja, tai parodo sumažėjęs maksimalaus sugebėjimo prisijungti rodiklis (B_{max}). Šio rodiklio sumažėjimas rodo, kad sumažėja imipramino prisijungimas ir smegenų audinyje.

5-HT receptoriai

Kadangi serotoniną veikiančios vaistai veiksmingai gydo

depresiją, susidomėta serotonino (5-HT) receptoriais. Yra žinoma 17 jų tipų ir potipių, iš kurių labiausiai ištirtas 5-HT_{1A} receptorius, taip pat tiriami 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} receptoriai, nustatytas jų genetinis polimorfizmas ir jų aktyvumą koduojantys genai. Pvz., 1019G alelė, atsakinga už 5-HT_{1A} receptoriaus veiklą, daug dažniau randama didžiaja depresija sergantiems asmenims. 5-HT receptoriai tiriami smegenų žievėje, prefrontalinėje žievėje, hipokampo ir siulės (lot. *raphe*) srityse, pasinaudojant PET (pozitronų emisijos tomografija), taip pat atliekant *postmortem* tyrimus.

BIOCHEMINIAI ŽYMENYS

Lipidai

Yra duomenų, kad hipocholesterolemija susijusi su depresija ir savižudybėmis. Lipidų pakitimai veikia smegenų lipidinę aplinką ir moduliuoja neurotransmiterių veikimą bei neuronų baltymų funkciją. Cholesterolis taip pat yra substratas steroidiniams ir lytiniams hormonams. Nėra organizmo sistemos, kurios audiniams nereikėtų nepakeičiamų riebalų rūgščių. Didelė smegenų dalis (ypač nervų membranos) yra sudaryta iš riebalų rūgščių. Depresijos metu kraujyje dažnai būna sumažėjęs cholesterolio, geležies, kalio, albuminų kiekis bei padidėjęs trigliceridų kiekis. Žmonėms, kuriems yra mažai cholesterolio, Hamilton depresijos skalės balai daug aukštesni. Yra duomenų, kad žuvų taukai naudingi sergant įvairiomis galvos smegenų ligomis: Alzheimerio liga, dėmesio trūkumo hiperaktyvumo sutrikimu, autizmu, schizofrenija, pasireiškiant priešiškiu, nerimui, esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui bei bipoliniam sutrikimui. Spėjama, kad omega 6 ir omega 3 santykis turėtų būti 1:1. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu buvo stebėta, kaip trigliceridų kraujyje sumažinimas palengvina depresijos simptomus. Trigliceridemia kartu su depresija gali nulemti rezistenciją insulinui, kadangi saldaus maisto vartojimas padidina insulino išsiskyrimą, o tai pablogina būtinųjų riebalų rūgščių metabolizmo reguliavimą, neigiamai veikia prostaglandinų, citokinų, hormonų gamybą, membranų pralaidumą bei smegenų biochemiją (Glueck ir kt., 1993). Yra ir naujų duomenų, rodančių lipidų svarbą depresijos etiologijoje ir ją gydant.

Azotas

Azoto žymenys yra kraujo šlapalo azotas (angl. *blood urea nitrogen*, BUN), kreatininas ir šlapimo rūgštis. Azoto oksidas („linksminančios dujos“) gali padidinti azoto kiekį ir sukelti malonias emocijas, o aukštai kalnuose, kai yra žemas atmosferos slėgis ar pilnatis, sumažėja azoto kiekis ir gali pablogėti nuotauka ar paūmėti nuotaukos sutrikimai. Azoto susilaikymas priklauso ir nuo dietos, t.y. jį sumažina aukštos kokybės baltymų vartojimas kartu papildomai vartojant kreatino, amonio chlorido, glutamino, niacino. Nedidelės apimties tyrimų metu sergantiesiems depresija nustatomi skirtingi azoto oksido metabolitų lygio pakitimai (padidėjimas arba sumažėjimas).

Elektrolitai ir mikroelementai

Sergantiems somatinėmis ligomis žmonėms dažnai pasireiškia depresija, kai jų kalio kiekis sumažėja iki apatinės normos ribos. Per mažas cinko kiekis susijęs su gydymui rezistentiška depresija (Maes ir kt., 1997). Magnio trūkumas gali provokuoti įvairius psichiatrinius simptomus, nuo apatijos iki

psichozės. Pacientams, kuriems pasireiškia manija, palyginti su kontroline ir su pasveikusių nuo manijos pacientų grupe, plaukuose rastas labai padidėjęs vanadžio kiekis. Daugelio tyrimų metu nustatyta, kad nedidelės gyvsidabrio dozės per ilgą laiką gali sukelti neurologinius, atminties, elgesio, miego ir nuotaukos sutrikimus. Gyvsidabris, be to, kad susijungia su baltymais ir blokuoja keletą cheminių reakcijų, susijusių su neurotransmiterių gamyba, sumažina ir ličio kiekį. Litis apsaugo smegenis nuo glutamato ir kalcio pertekliaus.

Vitaminai: folio rūgštis

Folatai kaip kofaktoriai dalyvauja homocisteino (citotoksiškos aminorūgšties, kuri gali skatinti DNR sekų suirimą, oksidacinį stresą ir apoptozę) metilinimo procese. Gaunami su maistu folatai reikalingi normaliam nervų sistemos vystymuisi ir yra svarbūs reguliuojant neurogenezę bei užprogramuotą ląstelių mirtį. Nauji epidemiologiniai ir eksperimentiniai tyrimai folatų sumažėjimą sieja su homocisteino kiekio padidėjimu, o tai padidina Alzheimerio ir Parkinsono ligų bei insulto išsivystymo riziką. Gaunant su maistu nepakankamai folio rūgštis, didėja ir depresijos išsivystymo galimybė. Yra diskutuojama, ar mažas folio rūgštis kiekis kraujyje nesusijęs su mažesniu serotonino kiekiu smegenyse, – kaip yra nustatoma atliekant tyrimus su žiurkėmis. Literatūroje yra duomenų, kad kai kurių depresija sergančių pacientų, kuriems nustatomas folatų trūkumas, būklė pagerėja jiems paskyrus folio rūgštis. Folatų trūkumas pasireiškia polineuropatija ir organiniais psichikos sutrikimais, taip pat ir organine depresija. Folio rūgštis kiekis yra matuojamas kraujo serume ir eritrocituose. Depresija sergantiems ir priklausomiems nuo alkoholio pacientams jis dažnai yra sumažėjęs, ypač kraujo serume. Sumažėjęs folio rūgštis kiekis yra susijęs su blogesniu atsaku į gydymą antidepressantais. Folio rūgštis paskyrimas yra paprastas būdas sustiprinti fluoksetino (o gal ir kitų antidepressantų) veiksmingumą.

Vitaminai B₆ ir B₁₂

Teoriškai vitamino B₆ sumažėjimas gali sukelti depresiją, kadangi šis vitaminas kaip kofaktoriai dalyvauja triptofano virtimo serotoninu metabolizmo kelyje. Mažas vitamino B₆ derivato piridoksalfosfato kiekis kraujo plazmoje susijęs su depresijos simptomais (Hvas ir kt., 2004). Tačiau neseniai atlikta sisteminė apžvalga nepatvirtino kliniškai reikšmingo vitamino B₆ veiksmingumo gydant depresiją (Williams ir kt., 2005).

Vitamino B₁₂ trūkumas gali sukelti depresiją dėl keleto biocheminių mechanizmų. Vitaminas B₁₂ ir kartu folio rūgštis trūkumas yra susijęs su įvairių ligų patogenezė, taip pat neurokognityvinės funkcijos pablogėjimu ir ateroskleroziniu pažeidimu. Vitamino B₁₂ trūkumas nustatomas gana dažnai, kadangi 20–50 proc. pagyvenusių asmenų pasireiškia atrofines gastritas, dėl kurio sumažėja vitamino B₁₂ absorbcija. Vitamino B₁₂ trūkumas susijęs ir su demencijos išsivystymu bei progresavimu. Manoma, kad reikia apsvarstyti, ar netikslinga papildomai profilaktiškai vartoti vitamino B₁₂ sveikiems pagyvenusiems asmenims (Wolters ir kt., 2004).

G–baltymai

G–baltymai yra pagrindinė grandis, reguliuojanti ląstelės atsaką ir perduodanti signalą nuo receptorių iki veikiančio bal-

tymo. Per kelerius paskutinius metus atlikti tyrimai rodo, kad depresija ir bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams keičiasi G–baltymo subvienetų kiekis ir aktyvumas. G–baltymo β (beta) 3 subvieneto C825T (t.y. geno) polimorfizmas susijęs su skirtinga nervinio signalo transdukcija ir jonų transporto aktyvumu. Daug dažniau T alelė nustatoma depresiškiems asmenims. Asmenims, turintiems 2 T aleles (TT), blogiau padėjo gydymas, ir tai nepriklausė nuo demografijos ir depresijos klinikos (Serretti ir kt., 2003). G–baltymo β 3 subvieneto C825T alelė yra depresijos prediktorius jauniems, sveikiems asmenims.

Pogumburio – hipofizės – antinksčių (adrenalino) ašis

Depresija sergantiems asmenims dažnai nustatoma kortizolio hipersekrecija, deksametazono supresijos testo (DST) metu neslopinamas deksametazonas bei sumažėjęs tirotropino atsakas į protireliną. Tačiau nė vienas iš šių testų negali būti diagnostinis ir tinkamas daugumai pacientų.

DST testas yra vienas iš patikimiausių neuroendokrininės funkcijos testų, parodančių pogumburio–hipofizės–antinksčių (HPA) sistemos išsiderinimą. Po sėkmingo gydymo antidepresantais išliekantis padidėjęs HPA sistemos aktyvumas rodo padidėjusią pakartotinio depresijos epizodo išsivystymo riziką. HPA ašį veikia renino–angiotenzino sistema. Angiotenziną konvertuojančio baltymo (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) geno polimorfizmas lemia ACE koncentraciją kraujo plazmoje. Manoma, kad HPA sistemos aktyvumas sergant depresija atsiranda dėl didelės ACE koncentracijos stimuliuojamo poveikio HPA sistemai ir kartu dėl P substancijos sumažėjimo (Baghai ir kt., 2002).

Laisvo kortikotropiną atpalaiduojančio hormono (KAH) poveikį CNS reguliuoja KAH sujungiantis baltymas. Nustatyta, kad KAH susijungimo baltymą koduojantis genas yra vienas iš genų, padidinančių genetinį jautrumą didžiajai depresijai ir riziką depresijos pasikartojimams.

NEUROVIZUALINIAI ŽYMENYS

Pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu tiriami smegenų kraujotakas (angl. *cerebral blood flow*, CBF) ir gliukozės metabolizmo prefrontalinėje žievėje (angl. *prefrontal cortex*, PFC) pakitimai depresijos metu. Pakitimai apima limbinės srities–gumburo–žievės ir limbinės srities–žievės–dryžuotojo kūno (lot. *corpus striatum*)–blyškiojo kamuolio (lot. *globus pallidus*)–gumburo (lot. *thalamus*) ratus, taip pat migdolinį kūną, orbitinę ir medialinę prefrontalinę žievę. Sergantiems depresija nustatomas pilkosios medžiagos sumažėjimas orbitinėje ir medialinėje PFC ir hipokampo bei trečiojo skilvelio padidėjimas, palyginti su sveikais asmenimis. Jei sveikiems asmenims po fenfluramino (serotoniną atpalaiduojančios medžiagos) patekimo į organizmą padidėja gliukozės metabolizmas prefrontalinėje žievėje ir parietalinėje skiltyje (kaip rodo PET tyrimas), tai depresiškiems asmenims to nepastebima, kas patvirtina depresijos serotoninų apykaitos sutrikimo hipotezę. Pacientams, kuriems pasikartoja depresijos epizodai, pastebimas hipokampo srities sumažėjimas. Kuo daugiau patirtų epizodų, tuo pakitimai didesni, be to, jie susiję ir su pablogėjusiu atminties testų atlikimu. Gydymas antidepresantais dažnai sumažina buvusius depresijos sukeltus pakitimus, taip pat ir organinius.

IMUNINIAI DIDŽIOSIOS DEPRESIJOS ŽYMENYS

Imuninės ląstelės

Jau anksčiau atlikti tyrimai parodė imuninių ląstelių – T–pagalbininkų ($CD4^+$ ląstelių) padaugėjimą ir padidėjusį $CD4^+/CD8^+$ santykį sergantiems depresija. Taip pat pastebimas periferinių mononuklearinių ląstelių padidėjimas. Jautrus ląstelinio imuniteto žymuo yra neopterinas, kurio pagrindinis šaltinis yra monocitai/makrofagai. Jo kiekio padidėjimas nustatomas sergantiesiems depresija.

Interleukinas–6

Interleukinas–6 (IL–6) yra monocitų ir makrofagų produktas. Tai yra vienas iš dažniausiai tiriamų imuninių depresijos žymenų. Jo kiekis padidėja sergant depresija, bet taip pat didėja metams bėgant ir priklauso nuo tokių veiksnių, kaip rūkymas, lytis, neseniai persirgtos ligos ir vartoti medikamentai. IL–6 padidėjimas gali būti susijęs ir su psichologiniu stresu. Nėra abejonių, kad IL–6 dalyvauja HPA ašies moduliacijoje, taip pat yra duomenų, kad jo kiekis susijęs su serotoninu kiekiu smegenyse.

Prostaglandinas E_2 (PGE_2) stimuliuoja IL–6. Taip sergantiesiems depresija cerebrospinaliniame skystyje, kraujo serume ir seilėse padidėja PGE_2 , ir jis gali būti laikomas depresijos žymeniu.

Interleukinas–2

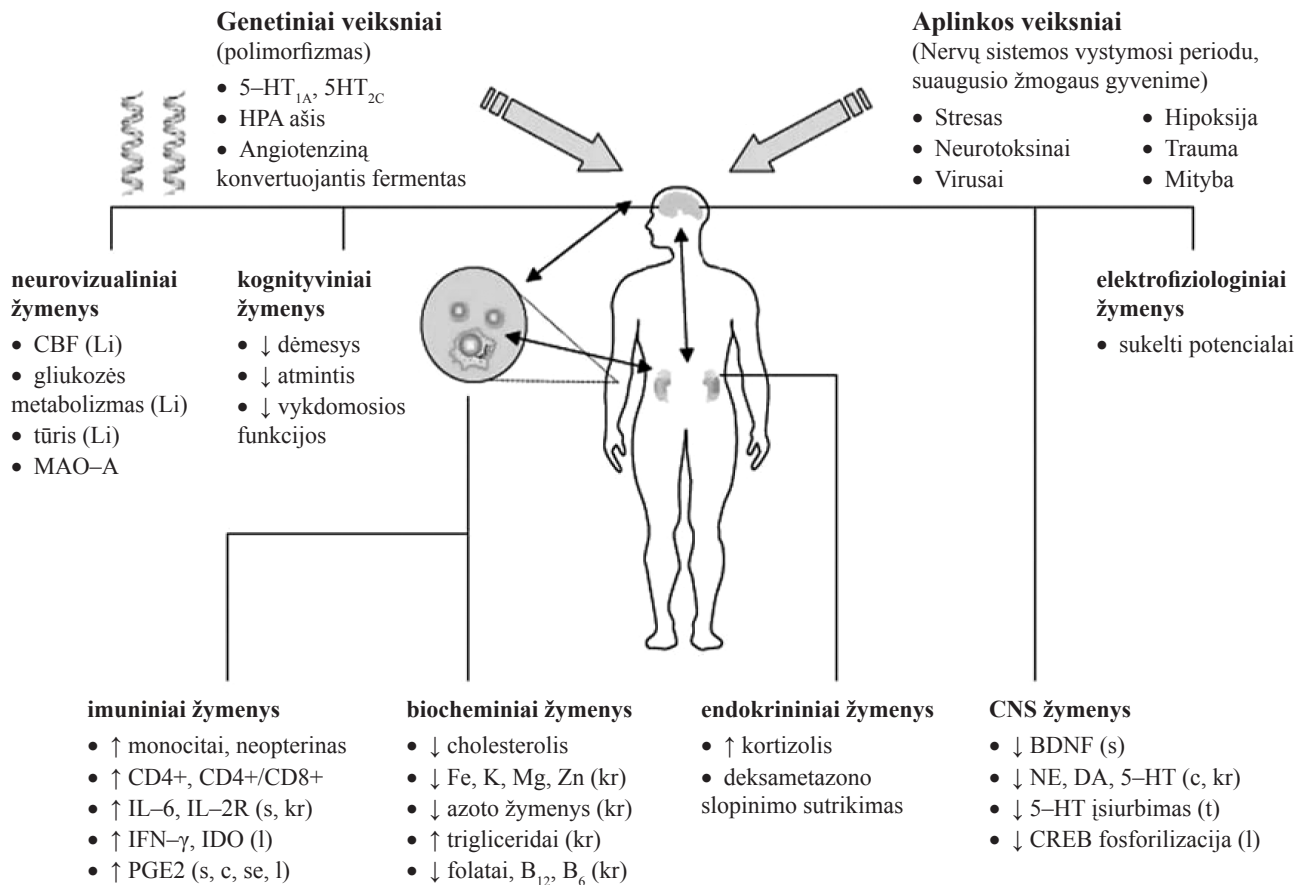
Sergant didžiąja depresija periferiniame kraujyje padidėja ir interleukino–2 (IL–2) kiekis, dėl to periferiniame kraujyje didėja jo tirpių receptorių (angl. *soluble receptor of IL–2*, sIL–2R), šis dydis ir matuojamas kaip imunologinis depresijos žymuo. Limfocitų gaminamas γ (gamma) interferonas (IFN– γ) yra tipiškas I tipo imuninio atsako žymuo.

Triptofano metabolizmas

Nepakeičiama aminorūgštis triptofanas yra dviejų skirtingų medžiagų apykaitos kelių prekursorius, vieno jų galutinis rezultatas yra serotoninas, kito – kinureninas. Baltymas, vadinamas indolamino 2,3–dioksigenaze (IDO), triptofaną metabolizuoja į kinureniną, kuris, veikiant fermentui kinurenino hidroksilazei, virsta kvinolino rūgštimi. Tiek IDO, tiek kinurenino hidroksilazė yra indukuojami IFN– γ . Depresija sergantiems pacientams pastebimas sumažėjęs triptofano kiekis plazmoje kartu su IFN– γ lygio padidėjimu.

NEUROFIZIOLOGINIAI PAKITIMAI

Fiziologinę ar patologinę smegenų funkcinę būklę gali parodyti elektrofiziologinis nuo įvykio priklausomų sukeltų potencialų (angl. *event-related potentials*, ERPs) matavimas, parodantis neuronų aktyvumą, susijusį su skirtingais emociniais ir kognityviniais procesais. Tiriamasis stimuliuojamas įvairiais stimulais, tuo tarpu jam užrašoma EEG (elektroencefalograma). Labiausiai paplitęs yra P300 sukeltas potencialas, o tyrimų metu paprastai naudojamas garsinis stimulus. Tam tikro pobūdžio kreivė (jos amplitudės mažėjimas garsėjant tonams) yra būdinga sumažėjusiai serotoninų neurotransmisijai. Be to, tam tikri žymenys parodo ankstyvą atsaką gydant antidepresantais ir galėtų būti terapinio poveikio prediktoriais.



Pav. Biologiniai depresijos žymenys

Tiek aplinkos, tiek genetiniai veiksniai vystantis nervų sistemai ir vėliau gyvenime veikia nervų sistemos plastiškumą bei moduliuoja imunines ir endokrinines kaskadas, kurios dalyvauja depresijos patofiziologijoje. Nervų, imuninė ir endokrininė sistema turi grįžtamojo ryšio reguliaciją ir yra susijusios tarpusavyje. Pvz., kortizolio padidėjimas gali aktyvuoti monocitus; dėl to padidėja uždegimo citokinai, o tai sukelia 5-HT sumažėjimą, nes, padidėjus neurotoksinų kinurenino bei kvinolino rūgšties kiekiui, triptofanas labiau dalyvauja IDO metabolizme. Šie reguliacijos pakitimai gali būti išmatuoti ir naudojami įvertinti depresijos buvimą, sunkumą, prognozę ir parenkant gydymo būdą.

Li – limbinės sritys; ↑ – padidėja; ↓ – sumažėja; s – serumas; c – CSF; se – seilės; l – limfocitai; kr – kraujas; t – trombocitai. Kitos santrumpos – žr. tekstą.

KOGNITYVINIS DEFICITAS SERGANT DIDŽIAJA DEPRESIJA

Sergant didžiąja depresija pablogėja dėmesys, atmintis ir vykdomosios funkcijos. Ypač pablogėja pacientų sugebėjimas išlaikyti dėmesį atliekant pastangų reikalaujančias protines užduotis, t.y. užduotis, reikalaujančias selektyvaus ir nepertraukiamo dėmesio. Taip pat iš dalies sutrinka verbalinis išmokymas ir epizodinė atmintis, tačiau išlieka nepakitusi implicitinė (procedūrinė) atmintis. Manoma, kad kognityviniai pakitimai iš dalies susiję su gydymu antidepressantais. Yra duomenų, kad atminties sutrikimai gali likti ir po depresijos epizodo, pacientui jau esant eutiminės būklės. Kognityviniai sutrikimai ryškesni bipolinio sutrikimo depresijos epizodo metu, palyginti su unipoline depresija, taip pat kai depresijos epizodas yra ūminis, sunkus, su psichozės ar melancholijos simptomais ir kai pacientas yra vyresnio amžiaus. Jei jaunas

žmogus serga lengva ar vidutinio sunkumo depresija, kognityvinių sutrikimų galima ir nerasti.

APIBENDRINIMAS

Svarbiausi didžiosios depresijos biologiniai žymenys yra (pav.):

- sumažėjęs imipramino sujungimas trombocituose (5-HTT ekspresija),
- sumažėjusi 5-HT_{1A} receptorių ekspresija,
- sIL-2R ir IL-6 padidėjimas serume,
- hipocholesterolemija,
- folatų koncentracijos kraujyje sumažėjimas,
- kortizolio hipersekrecija; jis neslopinamas deksametazono supresijos testo metu.

Parengė gyd. Zita Alseikienė
Medicinos centras „Neuromeda“

LITERATŪRA:

1. Mossner R., Mikova O., Koutsilieris E. et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression // World Journal of Biological Psychiatry. – 2007, vol. 8 (3), p. 141–174.