

Lek. Marlena Janoska-Jażdżik

**Biochemiczne, psychologiczne i socjodemograficzne markery
depresji lekoopornej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: **prof. dr hab. Agata Szulc**

Klinika Psychiatryczna WUM WNOZ MSCZ w Pruszkowie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Biochemiczne, psychologiczne i socjodemograficzne markery depresji lekoopornej

Wstęp

Depresja jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych. Szczyt zachorowania przypada na 30-40 r. ż. Nawrót choroby wystąpi u ok. 50-60% osób po pierwszym epizodzie. W przebiegu depresji 20-25% pacjentów umiera w wyniku samobójstwa. W dużym epizodzie depresyjnym jedynie 1/3 chorych osiąga remisję objawów po pierwszym cyklu leczenia. Odpowiedź na terapię pogarsza się z czasem. Bardzo istotnym klinicznie zagadnieniem jest problematyka depresji lekoopornej. Depresja lekooporna definiowana jest najczęściej jako duża depresja, w której brak poprawy (lub poprawa niesatysfakcjonująca) po zastosowaniu dwóch kolejnych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas w odpowiedniej dawce, przez odpowiedni czas. Szczegółowa patofizjologia depresji jest nadal nieznana. Zaburzenia depresyjne są powiązane ze wzrostem ośrodkowego i obwodowego stężenia wielu cytokin prozapalnych (m.in. IL-1 IL-6). Istotny jest również wpływ stresu oksydacyjnego. Znaczącą rolę w patogenezie depresji mogą odgrywać metabolity szlaku kinureninowego. Podstawową rolą szlaku jest przemiana tryptofanu w serotoninę i melatoninę. Zgodnie z hipotezą kynureninową etiologii depresji, czynniki zapalne powodują nadmierną aktywację indoloamino-2,3-dioksygenazy (IDO), enzymu obecnego w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach. Powoduje to dysregulację w szlaku kinureninowym.

Cel pracy

1. Analiza wzajemnych związków procesów zapalnych, metabolitów szlaku kinureninowego, markerów stresu oksydacyjnego oraz psychologicznych i socjodemograficznych aspektów w dużym epizodzie depresji oraz w depresji lekoopornej.
2. Wyodrębnienie biochemicznych i klinicznych czynników lekooporności.
3. Określenie wartości prognostycznej metabolitów szlaku kinureninowego w wystąpieniu depresji lekoopornej.

Materiały i metody

Osobami badanymi byli pacjenci Oddziałów Psychiatrycznych oraz Poradni Zdrowia Psychicznego Mazowieckiego Specjalistycznego Centrum Zdrowia im. Prof. Jana Mazurkiewicza. Do badania włączono 37 pacjentów, w wieku 23-72 lat, z rozpoznaniem epizodu depresyjnego lub depresji nawracającej. Pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup w zależności od dotychczasowej odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Grupa pierwsza obejmowała pacjentów, u których nie stwierdzono lekooporności (n=18). W grupie drugiej byli pacjenci z depresją lekooporną (n=19). Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych w wieku

29-62 lata.

Stan kliniczny pacjentów był oceniany za pomocą skali samooceny Becka, CGI-S, Kwestionariusza do Pomiaru Depresji, skali Samooceny Rosenberga SES, testu MoCA. Zebrano dane socjodemograficzne. Badania laboratoryjne obejmowały ocenę parametrów biochemicznych z surowicy krwi żyłnej pod kątem: interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GPx), glutationu zredukowanego (GSH), całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAC), całkowitego statusu oksydacyjnego (TOS), indeksu stresu oksydacyjnego (OSI), zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPP), końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (AGE), dialdehydu malonowego (MDA), dityrozyny (DITYR), kinureniny (KYN), N-formylokinureniny (N-formKYN), tryptofanu (Trp), tlenku azotu (NO), nadtlenoazotynu (ONOO⁻), 3-nitrotyrozyny (3-NT) oraz neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF).

Wyniki

Grupy pacjentów z depresją lekooporną oraz grupa bez lekooporności różniły się istotnie wynikami testów psychologicznych. Odrębności dotyczyły wyników skal KPD-DPUE ($p=0,0007$), KPD-MSPA ($p=0,0404$), KPD-PWNL ($p=0,0054$) oraz wyniku ogólnego KPD ($p=0,0061$). Istotne różnice obserwowano również w wynikach skali samooceny Becka ($p=0,0008$), kwestionariuszu SES ($p=0,0234$) oraz skali CGI-S ($p=0,0047$). Nie było różnic w wynikach skal KPD-OPSZ, KPD-SR, MoCA. W oznaczonych parametrach biochemicznych różnice dotyczyły stężenia N-formylokinureniny ($p=0,0031$) oraz tryptofanu ($p=0,0054$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniach: IL-1, IL-6, CAT, GPx, GSH, TAC, TOS, AOPP, AGE, MDA, dityrozyny, kinureniny, NO, ONOO⁻, 3-NT, BDNF oraz w wyniku OSI między grupą pacjentów z depresją lekooporną a grupą bez lekooporności. Porównanie danych socjodemograficznych uzyskanych od obu grup pacjentów nie przyniosło istotnych wyników.

Istotne statystycznie różnice w porównaniach trzech grup dotyczyły stężeń CAT ($p=0,0003$), GSH ($p=0,0000$), TAC ($p=0,0265$), TOS ($p=0,0000$), AOPP ($p=0,0000$), AGE ($p=0,0038$), DITYR ($p=0,0000$), KYN ($p=0,0000$), Trp ($p=0,0000$), N-formKYN ($p=0,0000$), NO ($p=0,0002$). Nie było istotnych różnic w stężeniach MDA, 3-NT w grupach z depresją i w grupie kontrolnej. W analizie jednowymiarowej w regresji logistycznej istotne statystycznie były N-formylokinurenina i tryptofan. Wartość diagnostyczna tych dwóch zmiennych w wykrywaniu lekooporności okazała się zbliżona. W grupie pacjentów z lekoopornością i bez niej kilkanaście korelacji było istotnych statystycznie. Znaczące korelacje w grupie pacjentów z lekoopornością obserwowano dla następujących zależności: wynik skali Becka– stężenie TOS ($r = -0,68$) oraz wynik skali Becka - stężenie kinureniny ($r = -0,69$). W grupie pacjentów bez lekooporności korelacje istotne statystycznie uzyskano dla: stężenia GSH i wyniku skali KPD-PWNL ($r = -0,80$),

stężenia N-formylokinureniny i wyniku skali Becka ($r = -0,86$), stężenia N-formylokinureniny i wyniku skali SES ($r = 0,71$), stężenia N-formylokinureniny i wyniku skali KPD-MSPA ($r = -0,79$), stężenia N-formylokinureniny i wyniku skali KPD-WO ($r = -0,73$), stężenia tryptofanu i wyniku skali KPD-MSPA ($r = -0,69$), stężenia tryptofanu i wyniku skali KPD- PWNL ($r = -0,76$), stężenia tryptofanu i wyniku skali KPD-OPSZ ($r = -0,70$) oraz stężenia tryptofanu i wyniku skali KPD-WO ($r = -0,69$).

Wnioski

W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano następujące wnioski:

1. W patogenezie depresji istotną rolę odgrywają stres oksydacyjny oraz zaburzenia w szlaku kinureninowym. Znaczenie mają zwłaszcza zmiany w stężeniach: katalazy, glutationu, dityrozyny, AOPP, AGE, tlenku azotu, kinureniny, tryptofanu oraz N-formylokinureniny.
2. Dysregulacja w szlaku kinureninowym w istotny sposób wpływa na rozwój depresji lekoopornej.
3. N-formylokinurenina oraz tryptofan mają wartość predykcyjną w rozpoznawaniu depresji lekoopornej. Wzrost wartości N-formylokinureniny lub tryptofanu zwiększa szansę wystąpienia lekooporności.
4. Stosowanie pomiaru parametrów stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego nie jest pomocne w różnicowaniu pacjentów z lekoopornością od osób reagujących na leczenie przeciwdepresyjne.
5. W depresji lekoopornej konieczna jest intensyfikacja leczenia oraz częste monitorowanie pacjenta, ponieważ lekooporność wiąże się z większym nasileniem objawów.
6. W trakcie leczenia osób z depresją lekooporną należy zwrócić szczególną uwagę na obecność deficytów poznawczych oraz myśli samobójczych. W terapii warto zająć się poczuciem winy, lękiem oraz izolacją, które są częstsze w grupie osób z depresją lekooporną w porównaniu z innymi chorymi z depresją.
7. Na rozwój lekooporności nie wpływają czynniki socjodemograficzne.
8. Konieczne są dalsze badania nad przyczyną nasilenia konkretnych objawów w depresji. Dysregulacja w szlaku kinureninowym wpływa na lekooporność, nie powoduje jednak bezpośredniego nasilenia objawów depresyjnych.