

## Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji

### Serum BDNF levels and intensity of depressive symptoms

Jakub Filuś<sup>1,2</sup>, Janusz Rybakowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NZOZ „Zdrowie Psychiczne” Sp. z o.o. Poznań

<sup>2</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2010; 5, 3-4: 155–162

#### Adres do korespondencji:

Jakub Filuś

NZOZ „Zdrowie Psychiczne” Sp. z o.o.

ul. Śniadeckich 42, 60-774 Poznań

tel. +48 61 865 87 94

e-mail: kuba.filus@op.pl

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena zależności między stężeniem czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) w surowicy u chorych na depresję w ostrej fazie choroby a nasileniem objawów w przebiegu depresji.

**Materiał i metody:** W badaniu wzięło udział 45 pacjentek hospitalizowanych z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Nasilenie choroby badano za pomocą skali depresji Hamiltona (*Hamilton Rating Scale for Depression* – HAM-D). Czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA (test podwójnego wiązania – *sandwich* ELISA), przy użyciu *Quantikine Human BDNF Immunoassay* (R&D Systems).

**Wyniki:** Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniami BDNF w fazie ostrej choroby a ciężkością depresji (wyrażoną w skali HAM-D). Istotność statystyczna dotyczyła całościowej oceny, zespołu objawów klasteru II (objawy lękowe i zaburzenia snu związane z depresją) oraz takich objawów, jak lęk psychiczny, wgląd – krytycyzm.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują na możliwy związek między stężeniem neurotrofiny z nasileniem objawów psychopatologicznych w przebiegu depresji.

**Słowa kluczowe:** czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego, BDNF, depresja, skala depresji Hamiltona.

#### Wstęp

Ostatnia dekada przynosi wzrost zainteresowania zagadnieniami związanymi z procesami neurogenezy (Lee i Son 2009) oraz czynnikami neurotrofowymi, które postrzegane są jako ważne ogniwo w określaniu mechanizmów warunkujących patogenetyczne podłoże zaburzeń psychicznych. Neurotrofyny odgrywają rolę regu-

#### Abstract

**Aim of the study** was studying of connection between serum BDNF – brain derived neurotrophic factor level – in severely depressed patients, and severity of symptoms in depression.

**Material and methods:** In studies took part 45 women hospitalized with the diagnosis of depressive episode in course of unipolar or bipolar disorder. Severity of depression was assessed with Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). Serum BDNF was assayed with sandwich ELISA method using Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems).

**Results:** We found statistically significant negative correlation between serum BDNF levels in severe depression and severity of depression (measured with HAM-D). Statistical significance concerns the general assessment, symptoms of cluster II (depression related anxiety and insomnia) and such symptoms as anxiety psychic, insight.

**Conclusions:** Our results suggest correlation between BDNF serum level and severity of psychopathological signs in depression.

**Key words:** brain-derived neurotrophic factor, BDNF, depression, Hamilton Depression Scale.

latora przeżywalności komórek i utrzymania ich aktywności fizjologicznej. Czynniki neurotrofowe osłabiają procesy degeneracji neuronów, potęgują i indukują plastyczność neuronalną (McAllister 1999, 2001; Thoenen 2000).

Duże zaangażowanie w patogenezę zaburzeń psychicznych przypisuje się czynnikowi neurotrofowemu pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). Neurotro-

fina ta wpływa na rozwój neuronów serotonergicznych (Mamounas i wsp. 1995), dopaminergicznych (Altar i wsp. 1994), noradrenergicznych (Sklair-Tavron i Nestler 1995) i cholinergicznych (Lindsay 1995). Czynniki neurotrofowe pochodzenia mózgowego jest istotnym mediatorem zaangażowanym w behawioralne interakcje pomiędzy organizmem a środowiskiem (Tyler i wsp. 2002; Poo 2001). Procesy uczenia się i pamięci związane z hipokampem, będąc podstawą takich interakcji, na poziomie komórkowym opierają się na modulowaniu transmisji i plastyczności synaptycznej. Czynniki neurotrofowe pochodzenia mózgowego odgrywa ważną rolę w tej modulacji (wpływając np. na zjawisko potencjalizacji długotrwałej) (Poo 2001; Lu 2003; Pang i Lu 2004) i postrzegany jest jako istotny element w kształtowaniu takich procesów poznawczych, jak uczenie się i pamięć (Yamada i wsp. 2002; Yamada i Nabeshima 2003; Pang i Lu 2004). Szereg wewnątrzkomórkowych dróg transdukcji sygnałów zachodzących przy udziale BDNF jest związanych z tymi procesami (Yamada i Nabeshima 2003; Mizuno i wsp. 2003).

Chociaż ekspresja BDNF dotyczy przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, czynnik ten jest także obecny w surowicy, co potwierdzono w badaniach przedklinicznych i klinicznych (Radka i wsp. 1996). Płytki krwi, neurony mózgu i naczyniowe komórki endotelialne postrzegane są jako potencjalne źródła tej neurotrofiny (Shimizu 2003). Fujimura zaobserwował, że płytki krwi mogą wiązać, przechowywać i uwalniać BDNF pod wpływem aktywacji. Czynniki neurotrofowe pochodzenia mózgowego jest w nich raczej sekwestrowany niż produkowany (Fujimura i wsp. 2002). Zdolność BDNF do przekraczania bariery krew-mózg (Pan i wsp. 1998) sugeruje, że jego stężenie w surowicy może odzwierciedlać stężenie w mózgu i być tym samym obwodowym markerem zmian BDNF. Potwierdzenie tej tezy przyniosły badania Karege i wsp. (2002b), w których wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniami BDNF w surowicy i korze mózgu u szczurów. Altar z kolei uważa, że to raczej BDNF zawarty w płytkach krwi może być postrzegany jako taki marker (Altar 1999).

Wartości stężeń BDNF uzależnione są od wielu czynników. Wykazano ich związek m.in. z zaburzeniami nastroju (Duman 2009; Dwivedi 2009), zaburzeniami związanymi z używaniem substancji psychoaktywnych, zaburzeniami odżywiania, schizofrenią, padaczką oraz modulacją bólu (Gratacos i wsp. 2007; Koyama

i Ikegaya 2005; Ren i Dubner 2007; Ikeda i wsp. 2008). Dysregulację w zakresie stężeń BDNF wiąże się z chorobą Alzheimera (Yasutake i wsp. 2006), Huntingtona (Ciammola i wsp. 2007), autyzmem (Hashimoto i wsp. 2006). Nieprawidłowe stężenia BDNF wykazano w infekcjach dolnych dróg oddechowych (Lommatzsch i wsp. 2007), cukrzycy typu 2 (Krabbe i wsp. 2007; Fujinami i wsp. 2008), zespole metabolicznym (Hristova i Aloe 2006; Geroldi i wsp. 2006). Związek przyrostu masy ciała ze zmniejszeniem stężenia BDNF w osoczu przedstawił w swoich doniesieniach Lommatzsch (2005). Korelacje BDNF ze spadkiem łaknienia u osób zdrowych przedstawili Stanek i wsp. (2008). Stężenie BDNF może być także modyfikowane w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego u kobiet i jest związane z gospodarką hormonalną (większe stężenie BDNF w fazie lutealnej cyklu w porównaniu z fazą folikularną u kobiet w wieku rozrodczym, istotne statystycznie różnice w stężeniach BDNF pomiędzy kobietami w okresie rozrodczym i postmenopauzalnym, a także tymi, u których występowały zaburzenia cyklu menstruacyjnego – *amenorrhoea*). Jest też związany z poziomem fizycznej aktywności – intensyfikacja wysiłku fizycznego implikuje wzrost stężenia BDNF (Begliumini i wsp. 2007; Winter i wsp. 2007; Tang i wsp. 2008). Stężenia BDNF u osób zdrowych mogą się zmieniać w sytuacjach stresogennych (Mitoma i wsp. 2008), a także wiązać się z niektórymi cechami osobowości (Lang i wsp. 2004).

Badania nad obwodowo krążącym BDNF u pacjentów z depresją prowadzone są od początku obecnego stulecia. Jednymi z pierwszych, którzy opublikowali swoje badania, byli Shimizu i wsp. (2003). Stężenie BDNF w surowicy w ich badaniach było znamienne mniejsze w grupie pacjentów nieleczonych w porównaniu z grupą osób leczonych oraz grupą kontrolną. Wykazano także związek pomiędzy stężeniami BDNF w surowicy a nasileniem objawów depresji ocenianym z użyciem skali depresji Hamiltona (*Hamilton Rating Scale for Depression* – HAM-D). Oceny stężeń BDNF dokonywane są na coraz liczniejszych populacjach pacjentów. Molendijk i wsp. (2010) przedstawili wyniki badań przeprowadzonych wśród 962 pacjentów z depresją, 700 pacjentów w okresie remisji i 382 osób zdrowych. Stężenia BDNF w surowicy w ich badaniach były istotnie mniejsze u chorych nieleczonych w porównaniu z osobami leczonymi i osobami zdrowymi. Stężenie BDNF u pacjentów w okresie pełnej remisji (leczonych i nieleczonych) było

porównywalne ze stężeniem BDNF u osób zdrowych. Ważnym elementem prowadzonych w ostatnich latach badań jest także ocena zmiany stężeń BDNF u chorych na depresję w wyniku prowadzonego leczenia. Większość z nich wykazuje zwiększenie stężenia BDNF po prowadzonym leczeniu. W ten nurt wpisują się także badania prowadzone w poznańskiej Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego, w których uzyskano zwiększenie stężenia neurotrofiny po leczeniu przeciwdepresyjnym w grupie 60 pacjentów z depresją (Filiś i Rybakowski 2009).

Wyniki kilku prac zdają się wskazywać na ujemną korelację pomiędzy ciężkością depresji a stężeniem BDNF w surowicy. Do takich właśnie wniosków doszli Cunha i wsp. (2006), wykazując negatywną korelację pomiędzy stężeniem BDNF a nasileniem objawów depresji i manii. Podobne zależności – związek nasilenia wykładników depresji (ocenianego najczęściej w skali HAM-D) ze stężeniem BDNF – przedstawili m.in. Karege i wsp. (2002a), Yoshimura i wsp. (2007) oraz Marano i wsp. (2007). Istotną statystycznie zależność pomiędzy redukcją nasilenia depresji wyrażającą się w zmniejszeniu punktacji w skali HAM-D pod wpływem leczenia a zwiększeniem stężenia BDNF stwierdzili Matrisciano i wsp. (2008). Gervasoni i wsp. (2005), opisując normalizację stężenia BDNF w surowicy pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego, wykazali również istotną statystycznie korelację pomiędzy ciężkością depresji a stężeniem BDNF w surowicy przed rozpoczęciem przyjmowania leków.

Istotnie statystycznie różnice odnotowano także w zakresie stężeń BDNF pomiędzy osobami z chorobą afektywną dwubiegunową poddawany długotrwałej kuracji stabilizującej nastrój przy użyciu węglanu litu a osobami zdrowymi. Badania poznańskie w tym zakresie wykazały, że w grupie 60 pacjentów w okresie remisji stężenie BDNF różniło się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną u osób, u których odpowiedź kliniczna na prowadzone leczenie normotymiczne była niepełna. Stężenie BDNF w grupie pacjentów ze znakomitym efektem profilaktycznym litu (*excellent lithium responders*) nie różniło się istotnie od stężenia u osób zdrowych. Uzyskane wyniki sugerują tym samym istotną rolę stężeń BDNF w stabilizacji przebiegu i nasilenia choroby pod wpływem leczenia węglanem litu (Rybakowski i Suwalska 2010).

Badania związku stężeń BDNF z objawami z kręgu psychopatologii depresji nie ogranicza-

ją się wyłącznie do osób, u których rozpoznaje się konkretne jednostki chorobowe. Interesujące badania opublikowali Lang i wsp. (2004). Wykazali oni, że u osób zdrowych mniejsze stężenia BDNF skorelowane są z wyższą punktacją skal neurotyzmu w inwentarzu osobowości NEO-FFI (*NEO-Five Factor Inventory*), sugerując tym samym, że małe stężenie BDNF w surowicy może być czynnikiem ryzyka predysponującym do zachorowania na depresję.

## Materiał i metody

### Osoby badane

W badaniu prowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu wzięło udział 45 kobiet hospitalizowanych z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (21 z rozpoznaniem ChAJ i 24 z rozpoznaniem ChAD). Założeniem prowadzonych badań była ocena korelacji stężenia BDNF w surowicy u pacjentek w ostrej fazie choroby z objawami psychopatologicznymi ocenianymi za pomocą skali HAM-D. Średnia wieku pacjentek wynosiła  $43,8 \pm 12,1$  roku. Rozpoznanie kliniczne ustalono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10. Nasilenie objawów depresji określano za pomocą 7-punktowej skali depresji Hamiltona (HAM-D). Przyjętym w założeniach kryterium włączającym do badań było rozpoznanie epizodu depresji umiarkowanej lub ciężkiej, wyrażające się uzyskaniem min. 13 punktów w skali HAM-D. Do badań nie włączano osób ze współistniejącymi innymi zaburzeniami psychicznymi bądź poważnymi schorzeniami somatycznymi i neurologicznymi.

### Metodyka oznaczania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w surowicy

Oznaczenia prowadzono 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 anty-BDNF dodano bufor (*Assay Diluent RD1S*). Kolejnym krokiem było dodanie materiału badanego, standardu BDNF i następcza 2-godzinna inkubacja pod przykryciem w tem-

peraturze pokojowej. Następny etap polegał na dodaniu BDNF *conjugate* (monoklonalne przeciwciała anty-BDNF skoniugowane z peroksydazą chrzanową) i godzinnej inkubacji w temperaturze pokojowej. Po trzykrotnym przemyciu roztworem myjącym dodano roztwór substratu (tetrametylobenzydyna i nadtlenuk wodoru) w celu uzyskania barwnej reakcji i inkubowano w temperaturze pokojowej, chroniąc przed światłem przez 30 min. Reakcja została zahamowana po dodaniu roztworu blokującego (*2N sulfuric acid*). Odczyt spektrofotometryczny nastąpił w ciągu 30 min od dodania roztworu blokującego przy długości fali 450 nm.

### Metody statystyczne

Analizę przeprowadzono, stosując metody statystyczne, z wykorzystaniem programów statystycznych Statistica 8.0 (StatSoft. Inc. 2007 Statistica for Windows). Istotność statystyczną określano z prawdopodobieństwem 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Do oceny zależności pomiędzy cechami stosowano współczynnik korelacji rang Spearmana (rozkłady zmienności wskaźników nie miały charakteru rozkładu normalnego).

### Wyniki

Wartość stężenia BDNF w surowicy w grupie badanej wynosiła średnio  $20,7 \pm 9,8 \mu\text{g/ml}$ , średnia punktacja uzyskana przez pacjentki w skali HAM-D to 20 punktów (mediana – 19, min. – 15, maks. – 29, 25% – 18, 75% – 23 punkty).

Wykazano istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy nasileniem depresji a stężeniem BDNF w surowicy. Istotność statystyczna dotyczyła korelacji stężenia BDNF w ostrej fazie choroby i całościowej punktacji uzyskanej przez

pacjentki w skali HAM-D ( $r = -0,347$ ,  $p = 0,019$ , korelacja rang Spearmana) (ryc. 1.).

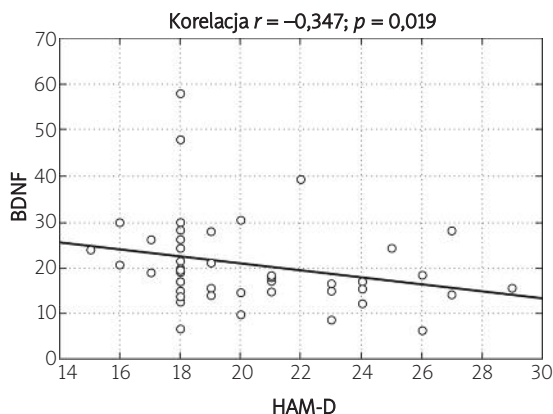
Szczegółowa analiza korelacji pomiędzy stężeniem BDNF a poszczególnymi zagadnieniami psychopatologicznymi ocenianymi w skali HAM-D wykazała istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy stężeniem BDNF a punktem 10. (lęk – objawy psychiczne) ( $r = -0,321$ ,  $p = 0,032$ , korelacja rang Spearmana) oraz punktem 17. (krytycyzm – wgląd) ( $r = -0,406$ ,  $p = 0,006$ , korelacja rang Spearmana). Pozostałe korelacje nie osiągały istotności statystycznej. Przy podziale zagadnień (punktów) ocenianych w skali HAM-D na grupę I (klaster I – objawy podstawowe depresji uwzględniające także aspekty zespołu somatycznego) i grupę II (klaster II – objawy lęku i zaburzeń snu związane z depresją), istotność statystyczną wykazano dla ujemnej korelacji stężeń BDNF i klasteru II ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,035$ , korelacja rang Spearmana). Nie wykazano takiej istotnej statystycznie zależności dla klasteru I i stężeń BDNF (tab. 1.).

### Omówienie

Istotnym zagadnieniem, które znalazło odzwierciedlenie w licznych pracach naukowych ostatnich lat, jest próba skorelowania stężeń obwodowo krążącego BDNF z nasileniem różnych objawów psychopatologicznych.

W badaniach prowadzonych w poznańskiej Klinice statystyczna istotność korelacji pomiędzy wynikami punktacji uzyskanymi przez pacjentki w skali HAM-D a stężeniami BDNF w fazie ostrej choroby wskazuje na zależność pomiędzy ciężkością depresji a stężeniami BDNF w surowicy. Wyniki uzyskane w badaniach autorów są zbieżne z uzyskiwanymi w innych ośrodkach w zakresie korelacji dotyczących całościowej punktacji w skali HAM-D. Ujemną korelację pomiędzy ciężkością objawów depresji a stężeniem BDNF wykazali m.in. cytowani już wcześniej Cunha i wsp. (2006), Karege i wsp. (2002a), Marano i wsp. (2007) oraz Yoshimura i wsp. (2007).

Nasilenie objawów klinicznych – zależność ciężkości depresji od stężenia BDNF (im mniejsze 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; Hoshaw 2005). Analiza korelacji BDNF z nasileniem klinicznym



Ryc. 1. Korelacja między stężeniami BDNF w  $\mu\text{g/ml}$  a nasileniem objawów depresji w skali Hamiltona

**Tabela 1.** Korelacja stężenia BDNF w surowicy i nasilenia objawów psychopatologicznych ocenianych w skali Hamiltona (korelacja całościowa i poszczególnych aspektów ocenianych w skali Hamiltona)

BDNF/HAM-D	Korelacja porządku rang Spearmana		
	N	r	p
<b>BDNF i HAM-D</b>	<b>45</b>	<b>-0,347</b>	<b>0,019</b>
BDNF i nastrój depresyjny	45	-0,159	0,296
BDNF i poczucie winy	45	-0,030	0,844
BDNF i samobójstwo	45	-0,108	0,482
BDNF i wczesna bezsenność	45	-0,114	0,454
BDNF i bezsenność w środku nocy	45	-0,030	0,844
BDNF i późna bezsenność	45	-0,069	0,650
BDNF i praca i aktywność	45	0,019	0,900
BDNF i spowolnienie	45	-0,102	0,503
BDNF i pobudzenie	45	0,062	0,684
<b>BDNF i lęk – objawy psychiczne</b>	<b>45</b>	<b>-0,321</b>	<b>0,032</b>
BDNF i lęk – objawy somatyczne	45	-0,014	0,928
BDNF i żołądkowo-jelitowe objawy somatyczne	45	-0,147	0,334
BDNF i ogólne objawy somatyczne	45	-0,189	0,213
BDNF i zaburzenia funkcji płciowych	45	-0,090	0,556
BDNF i hipochondria	45	-0,080	0,600
BDNF i utrata wagi ciała	45	-0,185	0,223
<b>BDNF i wgląd</b>	<b>45</b>	<b>-0,406</b>	<b>0,006</b>
BDNF i 7 + 8	45	-0,057	0,708
BDNF i klaster I (podstawowe objawy depresji)	45	-0,205	0,176
<b>BDNF i klaster II (lęk i zaburzenia snu w przebiegu depresji)</b>	<b>45</b>	<b>-0,314</b>	<b>0,035</b>

objawów poszczególnych obszarów psychopatologicznych wykazała istotne statystycznie zależności stężeń BDNF i nasilenia lęku oraz stężeń BDNF i zaburzonego wglądu – krytycyzmu, a także stężenia BDNF w odniesieniu do klasteru II – grupującego objawy lękowe i zaburzenia snu pojawiające się w przebiegu depresji. Pozostałe korelacje nie osiągały istotności statystycznej. Badanie autorów nie potwierdziło zatem związku pomiędzy stężeniami BDNF a np. aktywnością psychomotoryczną. Doniesienia mówiące o zwiększeniu stężeń BDNF przy zwiększaniu aktywności fizycznej są coraz bardziej powszechne (Winter i wsp. 2007; Tang i wsp. 2008). Korelacja z punktami 7. i 8., oceniającymi sferę aktywności złożonej i nasilenia agitacji, była nieistotna statystycznie. W niniejszym badaniu nie wykazano też związku stężeń BDNF z zaburzeniami łaknienia. Stężenia BDNF nie korelowały z punktacją osiąganą przez pacjentki w punktach 12. i 16., opisujących łaknienie

i spadek masy ciała. W badaniu autorów nie potwierdziły się zatem opisywane w doniesieniach korelacje stężeń BDNF z przyrostem masy ciała, ograniczeniem podaży kalorii bądź spadkiem łaknienia (Lommatzsch 2005; Stanek i wsp. 2008). Ujemna korelacja stężeń BDNF z nasileniem lęku, która była istotna statystycznie, wydaje się potwierdzać dane z piśmiennictwa na temat np. istotności roli czynników stresogennych w zmianach stężenia obwodowo krążącego BDNF, a także opisywanych zmian stężeń BDNF w zaburzeniach lękowych (Mitoma i wsp. 2008; Calabrese i wsp. 2009).

Badania podobne w założeniach do badań poznańskich przeprowadzili Dell'Osso i wsp. (2010). Badając obwodowe stężenia BDNF u pacjentów z depresją, wykazali istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem BDNF a nasileniem depresji oraz zahamowaniem psychomotorycznym i nasileniem zaburzeń snu. Stężenie BDNF korelowało też z nasileniem objawów dysocjacyjnych – depersonalizacji/dere-

alizacji, sugerując tym samym zaangażowanie neurotrofiny w mechanizmy przewlekłego stresu związane z dysregulacją osi stresowej.

Pamiętać jednak należy o istotnych ograniczeniach związanych z tym, iż BDNF modyfikowany jest przez wiele czynników i chorób. Kompilowanie grup badanych osób powinno uwzględniać aspekty związane np. z cyklem miesięcznym u kobiet czy też poziomem aktywności fizycznej. Brak kontroli tych zmiennych stanowi niewątpliwie ograniczenie metodologiczne i wpływa na wartości stężeń neurotrofiny.

Badania korelacji stężeń BDNF z objawami psychopatologicznymi nie ograniczają się tylko do zaburzeń z kręgu depresji i lęku. Charakteryzują się wielokierunkowością dotyczącą różnych chorób i zaburzeń psychicznych.

Pillai i wsp. (2010) badali stężenia BDNF w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu osób dotychczas nieleczonych, u których rozpoznano pierwszy epizod schizofrenii. Stężenia BDNF zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i osoczu były istotnie statystycznie mniejsze w grupie osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak, co ważniejsze, stężenia BDNF korelowały z nasileniem objawów psychopatologicznych. Wykazali oni istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem BDNF a punktacją uzyskaną w skali PANSS w zakresie objawów pozytywnych, natomiast punktacja w zakresie objawów negatywnych i ogólnej symptomatyki psychiatrycznej nie korelowała ze stężeniami BDNF. Do podobnych wniosków doszli Gonzalez-Pinto i wsp. (2010), badając wpływ leczenia olanzapiną na stężenia BDNF u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Także i w tym przypadku obserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniami BDNF a objawami pozytywnymi, nie wykazano takiej korelacji z objawami negatywnymi i ogólną symptomatyką. Dodatnią korelację z kolei wykazano pomiędzy poziomem funkcjonowania a BDNF na podstawie GAF (*Global Assessment of Functioning Scale*).

Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego zaangażowany jest także w patomechanizmy związane z zaburzeniami odżywiania. Także i na tym polu prowadzone są badania dotyczące zależności stężeń BDNF i klinicznego nasilenia objawów np. jadłowstrętu psychicznego. Mercader i wsp. (2007) oceniali korelacje stężeń BDNF i punktacji osiągniętej przez pacjentki w inwentarzu objawów – 90 (*Symptom Checklist-90 Revised – SCL-90-R*). Stężenia BDNF korelowały z GSI (*Global Severity Index*) i PSDI (*Positive Symptoms Distress Index*) w zakre-

sie całościowej oceny oraz z 5 z 9 podskal oceniających poszczególne obszary psychopatologii. Uzyskane wyniki wskazywały na to, że ciężkość przebiegu choroby wiąże się ze stężeniami neurotrofiny.

Stężenie obwodowego BDNF może być też traktowane jako biologiczny marker nasilenia objawów psychiatrycznych w przebiegu chorób somatycznych. Ikenouchi-Sugita i wsp. (2010), badając różne postaci toczenia układowego, zaobserwowali, że u pacjentów z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi w przebiegu toczenia (*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus – NPSLE*) stężenie BDNF w surowicy jest znacząco większe u osób z obecnie występującymi objawami zaburzeń psychicznych (stany splątania, zaburzenia nastroju, lęk, deficyty poznawcze, psychozy) w porównaniu z osobami, u których objawy neuropsychiatryczne obecnie nie występowały, a także z osobami, u których toczą przebiegał bez objawów neuropsychiatrycznych, oraz osobami zdrowymi.

## Wnioski

Wyniki badania wskazują na:

1. Zależność stężeń BDNF w surowicy i nasilenia objawów depresji (ujemna korelacja).
2. Zależność stężeń BDNF w surowicy i nasilenia objawów lęku (ujemna korelacja).

Uzyskane wyniki mogą potwierdzać rolę BDNF w patomechanizmach depresji i lęku.

## Piśmiennictwo

1. Altar AC. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 59-61.
2. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, et al. The neurotrophins NT-4/5 and BDNF augment serotonin, dopamine, and GABAergic systems during behaviorally effective infusions to the substantia nigra. *Exp Neurol* 1994; 130: 31-40.
3. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod* 2007; 22: 995-1002.
4. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 208-216.
5. Ciammola A, Sassone J, Cannella M, et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington's disease patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 574-577.
6. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398: 215-219.
7. Dell'Osso L, Del Debbio A, Veltri A, et al. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 207-212.

8. Duman RS. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 239-255.
9. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 433-449.
10. Filuś J, Rybakowski J. Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2009; 1: 23-29.
11. Fujimura H, Altar CA, Chen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002; 87: 728-734.
12. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem* 2008; 41: 812-817.
13. Geroldi D, Minoretti P, Emanuele E. Brain-derived neurotrophic factor and the metabolic syndrome: more than just a hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 67: 195-196.
14. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 234-238.
15. González-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 241-245.
16. Gratacòs M, González JR, Mercader JM, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 911-922.
17. Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1529-1531.
18. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res* 2005; 1037: 204-208.
19. Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome – neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 66: 545-549.
20. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 101: 58-66.
21. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Okamoto T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels as a novel biological marker for the activities of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 121-128.
22. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002a; 109: 143-148.
23. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002b; 328: 261-264.
24. Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neuroscientist* 2005; 11: 282-287.
25. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431-438.
26. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 795-798.
27. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep* 2009; 42: 239-244.
28. Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373: 289-290.
29. Lommatzsch M, Niewerth A, Klotz J, et al. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respir Med* 2007; 101: 1493-1499.
30. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 115-123.
31. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem* 2003; 10: 86-98.
32. 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.
33. Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, et al. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study with major depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 512-517.
34. Matriciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 247-254.
35. McAllister AK. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1054-1060.
36. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 295-318.
37. Mercader JM, Fernández-Aranda F, Gratacòs M, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 185-190.
38. Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A, et al. Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 679-685.
39. Mizuno M, Yamada K, He J, et al. Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation. *Learn Mem* 2003; 10: 108-115.
40. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2010; 1-8 [Epub ahead of print].
41. Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-1561.
42. Pang PT, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 407-430.
43. Pillai A, Kale A, Joshi S, et al. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 535-539.
44. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24-32.
45. Radka SF, Hoist PA, Fritsche M, et al. 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: 122-130.
46. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007; 35: 224-235.
47. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 617-622.

48. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-75.
49. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251-3261.
50. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 131-137.
51. Sklair-Tavron L, Nestler EJ. Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4 and BDNF on locus coeruleus neurons in vitro. *Brain Res* 1995; 702: 117-125.
52. Stanek K, Gunstad J, Leahey T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with reduced appetite in healthy older adults. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 183-185.
53. Tang SW, Chu E, Hui T, et al. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett* 2008; 431: 62-65.
54. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Prog Brain Res* 2000; 128: 183-191.
55. 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: 224-237.
56. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 87: 597-609.
57. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role of brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 2002; 70: 735-744.
58. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 267-270.
59. Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, et al. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 402-406.
60. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1034-1037.