

Koncepcja allostazy a neurobiologia choroby afektywnej dwubiegunowej

The concept of allostasis and the neurobiology of bipolar affective illness

Ewa Ferencztajn, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 2: 65–75

Adres do korespondencji:

lek. med. Ewa Ferencztajn
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 847 50 87, faks +48 61 848 03 92
e-mail: ferencztajnewa@gmail.com

Streszczenie

Koncepcja allostazy znalazła zastosowanie w psychiatrii dla wyjaśnienia podłoża chorób psychicznych, ostatnio również choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Zakłada ona utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego poprzez zmianę funkcjonowania określonych układów organizmu, tzw. mediatorów allostazy. W odpowiedzi na przedłużające się działanie czynników patogenetycznych kumulacja efektów allostazy skutkuje rozwojem wieloukładowych, niekorzystnych zmian w organizmie, tzw. obciążenia allostazy (*allostatic load* – AL). Mediatory allostazy, m.in. układ neuroendokrynnny, immunologiczny, glikokortykosteroidy i cytokiny, odzwierciedlają zmienione poziomy funkcjonowania organizmu, wpływając ostatecznie na pracę mózgu, który poprzez mechanizmy plastycznej adaptacji stara się adekwatnie zarządzać odpowiedzią allostazy.

Koncepcja allostazy w kontekście ChAD daje podstawę do wyjaśnienia patogenezы choroby i nawiązuje do innych koncepcji, takich jak neuroprogresja, *kindling* czy biomarkery. Epizody choroby opisywane są jako okresy stanu allostazy, generujące dodatkowe AL odpowiedzialne za progresję choroby. Wzorce funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), autonomicznego układu nerwowego i układu odpornościowego odpowiadają fizjologii mediatorów allostazy, skutkując przewlekłym zwiększeniem stężenia kortyzolu, cytokin prozapalnych, nasilonym stresem oksydacyjnym oraz przyspieszonym starzeniem się organizmu. Skutkiem AL w mózgu jest zmniejszenie stężenia neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor* – BDNF), zaburzona neurogenезa i remodeling synaptyczny, powodujące ostatecznie nieodwracalne upośledzenie funkcji poznawczych, z trwałą niepełnosprawnością spowodowaną chorobą. Koncepcja allostazy stała się także przesłanką teoretyczną do stworzenia modelu etapów przebiegu (*staging*) ChAD, który poprzez ocenę zaawansowania procesu chorobowego dostarcza istotnych implikacji terapeutycznych i rokowniczych.

Abstract

The concept of allostasis has been applied to psychiatry to explain the underlying mechanisms of psychiatric illnesses, and recently, also those of bipolar disorder (BD). It postulates that stability is achieved through change of specific body systems, called mediators of allostasis. In response to the prolonged action of pathological factors, the accumulation of the effects of allostasis results in multisystemic, adverse changes in the organism, called allostatic load (AL). The mediators of allostasis, including neuroendocrine and immune systems, glucocorticoids and cytokine levels, reflect changed functioning of the body, ultimately affecting the brain, which, through the mechanisms of neuronal plasticity, attempts to adequately manage the allostatic response.

The concept of allostasis applied to BD provides a basis for clarifying the pathogenesis of the disease and refers to other concepts such as “neuroprogression”, “kindling” or “biomarkers”. Episodes of illness are described as periods of allostatic states, which produce additional AL responsible for the progression of illness. The functioning patterns of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), autonomic nervous system and immune system correspond to physiology of mediators of allostasis, resulting in persistent increase in cortisol levels, proinflammatory cytokines, oxidative stress and the accelerated aging process. Allostatic load affects the brain in reduction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, impaired neurogenesis and synaptic remodelling, ultimately resulting in irreversible cognitive impairment, with permanent disability due to illness. The concept of allostasis also became a theoretical premise for creating the staging model of BD, which evaluates progress of the disease and provides important therapeutic and prognostic implications.

Key words: allostasis, allostatic overload, bipolar affective illness, glucocorticoids, biomarkers, neuronal plasticity.

Słowa kluczowe: allostaza, obciążenie allostyczne, choroba afektywna dwubiegunowa, glikokortykosteroidy, biomarkery, plastyczność neuronalna.

Koncepcja allostazy i obciążenia allostycznego

Koncepcja allostazy, stworzona na potrzeby nauk biologicznych (Sterling i Eyer 1988), znalazła zastosowanie w medycynie. W ostatnim czasie jest ona używana także w psychiatrii do wyjaśnienia patogenezy zaburzeń psychicznych, w tym choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). W sposób całościowy opisuje podłoże tej choroby i jej rozwój, nawiązuje do innych koncepcji, takich jak neuroprogresja, *kindling* czy biomarkery, oraz stała się przesłanką teoretyczną dla stworzenia modelu etapów przebiegu (*staging*) ChAD.

Koncepcja allostazy tworzy podstawę zrozumienia mechanizmów zarządzających procesami biologicznymi organizmów żywych, opisując je poprzez terminy: allostaza, stan allostazy, obciążenie allostyczne i przeciążenie allostyczne (McEwen i Wingfield 2003). Uwzględnia zarówno zróżnicowanie środowiska, w którym żyje organizm, jak i znaczną indywidualną zmienność dotyczącą genetycznych czynników ryzyka, stresujących wydarzeń życiowych, stylu życia oraz zachowań pro- i antyzdrowotnych, mających wpływ na fizjologiczną adaptację oraz ewentualny rozwój procesów patologicznych.

Termin „allostaza” oznacza proces osiągania stabilności środowiska wewnętrznego poprzez zmianę. Zachodzi ona dzięki współdziałaniu określonych układów organizmu i substancji przez nie wydzielanych, nazywanych mediatorami allostazy. Na przykład podczas reakcji na ostry stres wyrzut katecholamin i glikokortykosteroidów (GKS) zapewnia pobudzenie układu immunologicznego i transport komórek odpornościowych do obszarów organizmu, gdzie są potrzebne.

Organizm musi się nieustannie adaptować do zmieniających się fizycznych i społecznych warunków środowiska. Układy allostyczne adaptują organizm poprzez zmianę parametrów wyjściowych i przesunięcie granic normy dla mediatorów allostazy. Funkcjonowanie organizmu poprzez zmienione i utrzymane poziomy aktywności podstawowych mediatorów w dłuższym okresie nazywa się stanem allostazy. Manifestuje się on nierównowagą w zakresie pierwszorzędowych mediatorów allostazy: nadprodukcją jednych i nieadekwatną produkcją

innych, np. zmienionym rytmem dobowego wydzielania kortyzolu czy przewlekłe zwiększonym stężeniem cytokin prozapalnych.

Przy zapewnionej dostępności środków energetycznych, stan allostazy może być utrzymany, ale tylko przez określony czas. Kumulacja rezultatów stanu allostazy skutkuje rozwojem obciążenia allostycznego (*allostatic load* – AL) rozumianego jako zachodzenie wieloukładowych, niekorzystnych zmian w organizmie w odpowiedzi na przedłużające się działanie czynników patogenetycznych (Seeman i wsp. 2001). Zwiększa się ono dramatycznie, jeśli pojawiają się dodatkowe nieprzewidziane czynniki środowiskowe, takie jak choroba, trudności życiowe czy społeczne. Jeśli nierównowaga utrzymuje się przez dłuższy czas i staje się niezależna od utrzymanej adekwatnej rezerwy energetycznej, wówczas organizm zaczyna prezentować objawy przeciążenia allostycznego (*allostatic overload* – AO).

Typ I AO występuje wtedy, gdy zapotrzebowanie organizmu na energię przekracza podaż i zmagazynowane zapasy energii. Typ II AO, powszechny w krajach rozwiniętych, występuje, gdy zapotrzebowanie na energię nie przekracza możliwości poboru, który jest nadmierny w stosunku do potrzeb. Typ ten jest związany z odżywianiem związanym ze stresem i wyborem diety bogatotłuszczowej. Na poziomie organizmu przejawia się to dużym stężeniem glikowanej hemoglobiny, hiperglikemią, stanem przedcukrzycowym, dużym stężeniem cholesterolu całkowitego, małym stężeniem frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) cholesterolu, tworzeniem płytek miażdżycowych, przerostem lewej komory serca, przewlekłym bólem i zmęczeniem oraz zaburzonym remodelingiem neuronalnym i zmianami zanikowymi w hipokampie. Ciężki stan AO występuje wtedy, gdy przeładowanie jest trwałe, np. przy antyzdrowotnym stylu życia, współistniejących chorobach somatycznych czy niepełnosprawności.

Biologia procesu allostazy

Do mediatorów allostazy w pierwszej kolejności należą system neuroendokrynną, autonomiczny układ nerwowy i układ immunologiczny oraz substancje przez nie wydzielane, czyli hormony osi podwzgórze–przysadka–nadnercza

(PPN), katecholaminy i cytokiny (McEwen 2003a).

Najważniejszą cechą mediatorów allostazy jest krótki czas trwania ich efektu protekcyjnego. W dłuższych okresach, przy utrzymującym się stanie allostazy, wywierają one szkodliwe działanie. Jeśli ich uwalnianie nie jest zakończone, a więc wpływ na komórki docelowe jest przedłużony, dochodzi do spadku wrażliwości receptorów (zjawisko *down-regulation*) oraz uszkodzenia tkanek i organów, które muszą ponieść koszt nieefektywnego kierowania odpowiedzią allostatyczną (McEwen 1998). Rozwijające się AL opisuje stopień poniesionych kosztów adaptacji i jest kluczowe dla procesu starzenia się organizmu.

Glikokortykosteroidy

Mechanizm odpowiedzi na stres stanowi integralną część koncepcji allostazy (McEwen i Stellar 1993). Najważniejszym systemem fizjologicznym zaangażowanym w ten proces jest oś PPN, która poprzez wydzielane hormony odpowiada za reakcje systemowe i behawioralne organizmu. We współpracy z układem współczulnym, z rdzenia nadnerczy uwalniana jest adrenalina, odpowiedzialna za natychmiastową reakcję na stres (typu „walki” lub „ucieczki”), włączając zachowania związane ze spożywaniem jedzenia, alkoholu, paleniem tytoniu i używaniem substancji psychoaktywnych. Z kolei z kory nadnerczy wydzielane są GKS, głównie kortyzol, odpowiedzialne zarówno za krótko-, jak i długoterminowe efekty odpowiedzi stresowej.

Glikokortykosteroidy są hormonami o najbardziej wszechstronnym działaniu na organizm (Sapolsky i wsp. 2000), regulują m.in. procesy metaboliczne, odpornościowe oraz poznawcze. Ich wpływ jest jednak zróżnicowany i zależny od czasu, w jakim zostały wydzielone. Zwiększone stężenia GKS przez krótki okres działają antagonistycznie w stosunku do insuliny, pobudzają procesy glukoneogenezy, lipolizy i proteolizy oraz wysyłają sygnał do mózgu w celu zwiększenia apetytu i zachowań ukierunkowanych na poszukiwanie jedzenia (Leibowitz i Hoebel 1997). Powodują szybkie zwiększenie stężenia glukozy we krwi w sytuacji nagłego zapotrzebowania na energię, np. podczas ostrego stresu. Przewlekłe zwiększone stężenia GKS, działające agonistycznie w stosunku do insuliny, nasilają natomiast glikogenogenezę w wątrobie oraz lipogenezę. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej depozycji tłuszczu w tkance tłuszczowej podskórnej oraz formowania płytek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych

(Brindley i Rolland 1989). Otyłość brzuszna prowadzi do zmniejszenia wrażliwości komórek na insulinę, a więc rozwoju insulinooporności, z kompensacyjną hiperinsulinemią. Ostateczną konsekwencją jest rozwój cukrzycy typu 2, spowodowany wyczerpaniem rezerw komórek β wysp trzustkowych i załamaniem metabolizmu glukozy. W procesach immunologicznych nagły wyrzut GKS zwiększa wstępną mobilizację komórek odpornościowych w obszarze infekcji, promując odpowiedź humoralną nad komórkową. W dłuższym okresie GKS hamują ogólnoustrojowy proces zapalny i ostrą fazę odpowiedzi zapalnej, w celu zminimalizowania uszkodzenia tkanek.

W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) GKS wchodzi w interakcje z wieloma substancjami, takimi jak kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone* – CRH), neuropeptyd Y, β -endorfiny, arginina, katecholaminy, aby całościowo zintegrować odpowiedzi fizjologiczne i behawioralne w obliczu zmian środowiskowych (Wingfield i Romero 2000). Odgrywają rolę w patogenezie zaburzeń psychicznych, co m.in. potwierdzają badania wskazujące na przewlekłe zwiększone stężenia kortyzolu w ciężkiej depresji (Sachar i wsp. 1970). W zależności od stężenia we krwi GKS wywierają ambiwalentne działanie na procesy pamięci: przy standardowych stężeniach ułatwiają, a przy zwiększonych blokują formowanie śladów pamięciowych. Dodatkowo, jeśli stres utrzymuje się długotrwale, hormony te przyczyniają się do atrofii neuronów piramidowych w hipokampie i zakręcie zębatym (Sousa i wsp. 2000) oraz zahamowania neurogenezy w zakręcie zębatym, z możliwą utratą komórek glejowych (Rajkowska i wsp. 1999). Przy wieloletnim przebiegu rozmiar hipokampa ulega zmniejszeniu wraz z upośledzeniem pamięci deklaratywnej, kontekstualnej i przestrzennej, co potwierdzają testy neuropsychologiczne oraz badania rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI) (McEwen 1999).

Jako markery allostazy stężenia GKS dają użyteczną informację o normalnych i patologicznych warunkach funkcjonowania organizmu. Zwiększone stężenia GKS biorą udział w tworzeniu wielu składowych AL: nadciśnienia tętniczego, otyłości brzusznej, utraty masy mineralnej kości i masy mięśniowej, supresji odpowiedzi immunologicznej oraz atrofii struktur mózgowych.

Katecholaminy i cytokiny

Adrenalina i noradrenalina – katecholaminy – są dwoma częściowo niezależnymi wskaźnikami

aktywności odpowiednio rdzenia nadnerczy i układu współczulnego, odzwierciedlając zmiany w stanie emocjonalnym, aktywności fizycznej, metabolizmie, temperaturze ciała, pracy serca i równowadze wodno-elektrolitowej. Powodują mobilizację zapasów energii w czasie ostrego stresu, działając synergistycznie z GKS poprzez nasilenie glikogenolizy, glukoneogenezy i lipolizy. Zwiększają czujność, uwagę i stan pobudzenia OUN oraz tworzenie śladów pamięciowych związanych z silnymi emocjami. Glikokortykosteroidy potencjalizują działanie katecholamin, a zwiększenie ich stężeń, głównie w nocy, jest wskaźnikiem stanu allostazy i AL.

Cytokiny należą do mediatorów szeroko pojętej odpowiedzi stresowej, dzielą się na cytokiny prozapalne: interleukinę (IL)-1, IL-2, IL-6, oraz przeciwzapalne: IL-4 i IL-10. Odnotowano fluktuacje w osoczowych stężeniach interleukin: IL-1, IL-6 i czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF) w cyklu dobowym i w procesie deprywacji snu, przy czym zmiany obwodowe mogą odzwierciedlać produkcję mózgową.

Regulacja mózgową procesu allostazy

Mózg jest nadrzędnym kontrolerem trzech głównych, wyżej opisanych, układów allostacyjnych. Reguluje zarówno fizjologiczną, jak i behawioralną reakcję na stresory, natomiast sam w sobie jest jednocześnie celem mediatorów tej reakcji, poprzez krążące hormony działające na OUN. Neuroprzekazniki po wydzieleniu do przestrzeni synaptycznej ulegają dezaktywacji, aby nie przedłużać efektów swojego działania. Jeśli tak się nie dzieje, rozwija się obciążenie allostacyjne, a mózg znajduje się w stanie podwyższonego ryzyka uszkodzenia. Zmiany neuronalne odzwierciedlają wzorzec spotykany w chorobach sercowo-naczyniowych, metabolicznych, immunologicznych, przebiegający nie jako krótkoterminowa adaptacja, ale jako długoterminowe uszkodzenie.

Adaptacja i strukturalna plastyczność

Jednym ze sposobów, w który hormony stresu modulują funkcje mózgu, jest zmiana struktury neuronów. Fuchs nazwał ten proces neuroplastycznością strukturalną i opisał w kontekście zaburzeń depresyjnych (Fuchs i wsp. 2004). Głównym obszarem mózgu, plastycznym, ale też podatnym na uszkodzenie, jest hipokamp, szczególnie zbiór neuronów zakrętu zębatego należącego do formacji hipokampa (McEwen 2003b).

W mechanizmie plastycznej adaptacji może on produkować nowe neurony w dorosłym życiu (Gould i wsp. 2000), poprzez podziały komórek progenitorowych warstwy podziarnistej, mających właściwości astrocytów (Seri i wsp. 2001). Drugim mechanizmem jest odwracalny remodeling dendrytów komórek piramidowych CA3 hipokampa, polegający na retrakcji i zmniejszeniu rozgałęzienia drzewa dendrytycznego w warunkach przewlekłego stresu (McEwen i Magarinos 2001). Supresja neurogenezy i remodeling dendrytyczny – efekt AL w mózgu – są odwracalne, jeśli zachodzą pod wpływem przewlekłego stresu i zwiększonych stężeń kortykosteroidów.

Podstawową rolę w remodelingu regionu CA3 w hipokampie odgrywiają aminokwasy pobudzające, uwalniane przez włókna mszyste łączące zakręt zębaty z hipokampem. Regulacja tego procesu przez steroidy nadnerczowe może pełnić istotną funkcję w procesach ekscytotoksyczności, śmierci komórek i upośledzeniu mechanizmów plastyczności (McEwen 1999). Podczas utrzymującego się stresu pozakomórkowe stężenia kwasu glutaminowego są zwiększone w hipokampie i w tym kontekście istnieje być może stan graniczny między czynnikami prowadzącymi do odwracalnego remodelingu neuronów lub do nieodwracalnego uszkodzenia.

Znaczącą rolę w tym procesie odgrywiają także GKS. Ich niskie dawki, a także zwiększone stężenia, ale tylko we wzbogaconym środowisku lub podczas aktywności fizycznej, wywierają efekt troficzny na tworzenie rozgałęzień sieci neuronalnych oraz związane są ze zwiększeniem neurogenezy i przeżycia komórek (Mirescu i Gould 2006). Duże stężenia powodują atrofię struktur neuronalnych, zmniejszenie proliferacji komórek w zakręcie zębatym oraz utratę stabilności kolców dendrytycznych, skutkując upośledzeniem plastyczności (Liston i Gan 2011).

Substancje ułatwiające neurogenezę w zakręcie zębatym to insulinowy czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), serotonina i estradiol, natomiast czynniki hamujące to ostry i przewlekły stres oraz aminokwasy pobudzające i endogenne opioidy (Gould i wsp. 2000).

Rytmu dobowe

Podłożem allostazy i zdolności do adaptacyjnej odpowiedzi na stres jest sprawne funkcjonowanie rytmów dobowych, za które odpowiada jądro nadskrzyżowaniowe (*suprachiasmatic nucleus* – SCN), zlokalizowane w przedniej części podwzgórza (Karatsoreos i McEwen 2011).

Wyrazem zachowanej równowagi wewnętrznej organizmu jest zsynchronizowana praca SCN i dużej liczby obwodowych „zegarów” regulujących pracę organów i komórek (Wirtz-Justice 2003). Głównymi substancjami, poprzez które SCN reguluje cykle snu–czuwania, są melatonina i kortyzol.

Zaburzenie rytmu dobowego powoduje stan nasilonego AL, wykazując fizjologiczne, neuronalne i behawioralne nieprawidłowości (McEwen 2006). Zmniejszenie liczby godzin snu jest powszechnym zjawiskiem towarzyszącym otyłości, cukrzycy, miażdżycy i zespołowi metabolicznemu i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (Ayas i wsp. 2003). Sen stanowi także istotny regulator układu odpornościowego i wpływa korzystnie na adaptacyjną odpowiedź immunologiczną (Lange i wsp. 2010). Długotrwały brak snu wywołuje reakcję zapalną charakteryzującą się zwiększoną liczbą leukocytów i neutrofilii oraz zwiększeniem osoczowego stężenia cytokin i białka C-reaktywnego (Mullington i wsp. 2009).

Sen jest także ważny dla regulacji procesów emocjonalnych. Zapewnia utrzymanie łączności między częścią przyśrodkową kory przedczołowej (*medial prefrontal cortex* – MPFC) a jądrem migdałowatym, co umożliwia adekwatne reakcje emocjonalne w ciągu dnia. Neuroprzekazniki odgrywające kluczową rolę w zaburzeniach snu, rytmu dobowego i nastroju to serotonina i dopamina (Harvey 2008).

Allostaza a choroba afektywna dwubiegunowa

Koncepcja allostazy zastosowana w kontekście ChAD daje teoretyczną podstawę wyjaśnienia patofizjologii choroby oraz potwierdza liczne doniesienia kliniczne na temat neuroprogresji schorzenia oraz współistniejących chorób somatycznych. Wzorce funkcjonowania osi PPN, autonomicznego układu nerwowego i układu odpornościowego oraz substancji przez nie wydzielanych, odpowiadają fizjologii mediatorów allostazy.

Dane kliniczne potwierdzają efekty procesu allostazy i AL u osób z ChAD. Odnotowano wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia, miażdżycy, otyłości, insulinooporności i cukrzycy (Karlaman-gła i wsp. 2002) oraz zwiększonej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od leczenia farmakologicznego (Angst i wsp. 2002; Kupfer 2005). Większość osób z ChAD ma przynajmniej jedno przewlekłe scho-

zenie ogólnoustrojowe, a występujące naczyniowe czynniki ryzyka są powiązane z zaburzeniem funkcji poznawczych (Magalhães i wsp. 2012). Występuje ono także w okresach euty-mii (Mur i wsp. 2008), a progresja związana jest z powtarzającymi się epizodami choroby (Lopez-Jaramillo i wsp. 2010).

W celu opisanego kumulacji efektów allostazy i obciążenia allostatycznego wprowadzono pojęcie systemowej toksyczności (*systemic toxicity*) (Grande i wsp. 2012). Znaczące nasilenie tego procesu jest związane z ciężkimi zaburzeniami nastroju w przebiegu ChAD i koreluje z upośledzeniem poznawczym (Kapczinski i wsp. 2010, 2011), łagodniejszym na początku choroby i narastającym wraz z kumulacją obciążenia (Magalhães i wsp. 2011). Toksyczność jest największa w układach organizmu związanych z allostazą, zaproponowano więc, że epizody choroby są okresami stanu allostatycznego generującymi dodatkowe obciążenie, które jest ostatecznie odpowiedzialne za progresję choroby, powszechnie obserwowaną u pacjentów z ChAD (Kapczinski i wsp. 2008).

W ChAD system kodujący doświadczenia jako stresujące jest nadczynny i dysfunkcyjny, dlatego pacjenci są bardziej podatni na stres i mają większą predyspozycję do wyzwalań stanów allostazy. Przewlekłe nadaktywna oś współczulno-nadnerczowa i PPN wyzwała „efekt domina”, obejmując współpracujące regulacyjne systemy biologiczne. Gdy ulegną one dekompensacji i załamaniu, pozostawiają organizm podatny na rozwój chorób związanych ze stresem (McEwen 1998). Dalszy rozwój choroby przebiega wg zaproponowanej przez Berka (2009) ścieżki neuroprogresji, prowadząc m.in. do postępujących deficytów poznawczych (Berk i wsp. 2011).

Rola osi podwzgórze–przysadka–nadnercza

Czynność osi PPN jest zaburzona w chorobach afektywnych, a zmiany w stężeniu kortyzolu u pacjentów w przebiegu depresji zostały wykazane już 50 lat temu (Gibbons i McHugh 1962). U znacznej części pacjentów z ChAD występuje patologiczny wynik w teście hamowania deksametazonem (DST) (Carroll 1982) i teście DST–CRH (Rybakowski i Twardowska 1999), polegający na paradoksalnym zwiększeniu stężenia kortyzolu w surowicy, bez względu na fazę choroby (Watson i wsp. 2004). Dysfunkcja osi PPN może się utrzymywać nawet po uzyskaniu remisji epizodu depresji, jednak pacjenci są wówczas bardziej podatni na wystąpienie nawrotu choroby (Vieta i wsp. 1997).

W badaniach 24-godzinnych stężeń kortyzolu wykazano zwiększenie stężenia kortyzolu zarówno w fazie manii, hipomanii, depresji, jak i remisji w porównaniu z grupą kontrolną (Cervantes i wsp. 2001). Post i wsp. (2012) uznają zwiększone stężenia kortyzolu za neurobiologiczny czynnik progresji choroby.

Dysfunkcja osi PPN może także prowadzić do zaburzenia rytmów dobowych oraz rytmu snu-czuwania, a cechy te uważane są za składową fenotypu ChAD. Zaburzenia snu obserwuje się bardzo wcześnie w przebiegu ChAD, dużo wcześniej przed pojawieniem się pierwszego epizodu choroby. Sen jest znacząco zaburzony także w okresie między epizodami, z nasileniem przed rozpoczynającym się epizodem choroby i dalszym pogorszeniem wraz z czasem trwania epizodu. Zmniejszenie ilości snu jest najbardziej powszechnym objawem w okresie prodromu manii, a indukowana deprywacja snu wiąże się z początkiem hipomanii lub manii (Sierra i wsp. 2007).

Ponadto opisano, że deprywacja snu, zaburzając homeostazę organizmu, jest istotnym stresorem upośledzającym funkcje mózgu, przyczyniając się do zwiększenia stężeń kortyzolu, insuliny i glukozy w osoczu, oraz nasilającym odpowiedź zapalną (McEwen 2006). Dane te wskazują na kolejny patomechanizm wspólny dla ChAD i chorób sercowo-naczyniowych, który może powodować i nasilać stan zapalny w organizmie.

Rola odpowiedzi zapalnej

Przewlekły stan zapalny na obwodzie i w mózgu odgrywa rolę w patogenezie ChAD, mając na początku choroby wymiar łagodny, ze stopniowym nasilaniem się w późniejszych stadiach. W ChAD odpowiedź zapalna charakteryzuje się zwiększonymi osoczymi stężeniami kaskady cytokin zapalnych (IL-6, TNF- α), białek ostrej fazy (*C-reactive protein* – CRP), składników dopełniacza (C3 i C4) oraz immunologicznej odpowiedzi komórkowej (Brietzke i wsp. 2009). Stężenia markerów biochemicznych mogą się znacząco różnić we wczesnych i późnych stadiach choroby oraz w zależności od fazy choroby. Ogólnie na wczesnych etapach dochodzi do zwiększenia stężenia prozapalnej IL-6, TNF- α i antyzapalnej IL-10, w późniejszych stadiach utrzymuje się większy wzrost IL-6 i TNF- α , natomiast stężenie IL-10 jest zmniejszone, co sugeruje wyczerpanie mechanizmów adaptacyjnych (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009). Zwiększone stężenia cytokin występują zarówno

w manii, jak i depresji (Kapczinski i wsp. 2009c), ze znaczącym wzrostem TNF- α w epizodzie depresji i jego normalizacją podczas leczenia (Brietzke i Kapczinski 2008; Remlinger-Molenda i wsp. 2012).

Wzrost stężenia cytokin prozapalnych może być charakterystyczny dla depresji, co potwierdza częstsze współwystępowanie depresji w chorobach związanych z zapaleniem, takich jak choroba wieńcowa, toczeń rumieniowaty układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów.

Dalszych dowodów potwierdzających hipotezę braku równowagi immunologiczno-zapalnej w ChAD dostarczają badania adipokin, leptyn i receptora TNF- α (sTNFR1), w których wykazano zwiększenie ich osoczymych stężeń jedynie w grupie pacjentów z ChAD i otyłością, w porównaniu z grupą kontrolną osób otyłych (Barbosa i wsp. 2012). Ponadto na aktywację różnych elementów komórkowej odpowiedzi immunologicznej wskazuje częstsze występowanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy oraz przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie u pacjentów z ChAD, niezwiązane ze stosowaniem litu (Kupka i wsp. 2000).

Rola stresu oksydacyjnego i dysfunkcji mitochondriów

W ChAD istnieją nieprawidłowości w zakresie energetycznych procesów komórkowych, co odzwierciedlają znacznie zwiększone stężenia tlenu azotu (Andreazza i wsp. 2008). Mitochondrialną hipotezę ChAD potwierdzają wysokie wskaźniki współwystępowania z chorobami mitochondrialnymi, związek z mitochondrialnym polimorfizmem, mutacjami wykazane w badaniach pośmiertnych, nasilenie procesu *down-regulation* genów regulujących funkcje mitochondriów w hipokampie i korze przedczołowej (Sun i wsp. 2006), a także fakt terapeutycznego wpływu litu zwiększającego aktywność mitochondrialnego kompleksu I/II i II/III w tkance mózgowej u ludzi (Maurer i wsp. 2009).

Reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species* – ROS), tworzone przez łańcuch oddechowy, ulegają rozkładowi przez enzymy antyoksydacyjne. W sytuacji zaburzonej równowagi mediatorów pro- i antyzapalnych oraz nadprodukcji ROS, systemy antyoksydacyjne stają się przeciążone, co skutkuje uszkodzeniem lipidów, białek i DNA (Lenaz i wsp. 2000). Wykazano znaczące zmiany w aktywności enzymów antyoksydacyjnych u pacjentów z ChAD: zwiększoną aktywność dysmutazy ponadtlenkowej podczas manii i depresji, ale nie eutymii (Andreazza i wsp. 2007a),

zmniejszoną aktywność katalazy w eutyimii, a zwiększoną u nieleczonych pacjentów w manii (Machado-Vieira i wsp. 2007). Ponadto aktywność transferazy glutationowej (*glutathione S-transferase* – GST) i reduktazy glutationowej (*glutathione reductase* – GR) jest zwiększona tylko w późnym stadium w porównaniu z wczesnym stadium i kontrolą, natomiast stężenia 3-nitrotyrozyny (3-NT) są zwiększone w obu stadiach choroby, ale nie u osób z grupy kontrolnej (Andreazza i wsp. 2009).

U pacjentów z ChAD dochodzi do zwiększonej peroksydacji lipidów. Andreazza i wsp. (2007a) wykazali zwiększony poziom osoczowego TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*), wskaźnika peroksydacji lipidów, we wszystkich okresach choroby, jako rezultat nieskompensowanego stresu oksydacyjnego. Może to skutkować zmianą płynności i uszkodzenia błony fosfolipidowej i w konsekwencji śmiercią komórki, dlatego akumulacja uszkodzenia tlenowego może prowadzić do śmierci neuronów. Ponadto Silva (2012) donosi o zwiększonych stężeniach PCC (*protein carbonyl content*), wskazujących na uszkodzenie białek.

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w zapoczątkowaniu uszkodzeń DNA, dysfunkcji śródbłonna i skracaniu telomerów oraz jest najlepiej zbadaną przyczyną procesu starzenia się (Saretzki i von Zglinicki 2002). Andreazza i wsp. (2007b) wykazali, że częstość występowania uszkodzeń DNA w leukocytach koreluje z ciężkością objawów depresji i manii, natomiast przyspieszone skracanie telomerów (Simon i wsp. 2006) oraz większe, związane z wiekiem, spadki stężeń czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) u pacjentów z ChAD w porównaniu z grupą kontrolną (Yatham i wsp. 2009) sugerują przyspieszenie procesu starzenia się organizmu.

Allostaza a koncepcja etapów przebiegu (*staging*) choroby afektywnej dwubiegunowej

Koncepcja allostazy stała się podstawą teoretyczną dla utworzenia najnowszego modelu etapów przebiegu ChAD, tzw. koncepcji *stagingu*, zaproponowanej przez badaczy brazylijskich pod przewodnictwem Flavio Kapczinskiego (2009a). Opisuje ona chorobę w pięciu następujących po sobie etapach – od stadiów łagodniejszych do ciężkich i bardziej opornych na leczenie. Rozwój choroby jest przedstawiony jako kumulacja procesu allostazy i AL wynikająca

z przekroczenia zdolności adaptacyjnych organizmu i postępu zmian fizjologicznych, prowadzące w konsekwencji do pojawienia się negatywnych skutków klinicznych i biologicznych. Progresja w tym zakresie, zgodna z teorią rozwoju obciążenia allostacyjnego, prowadzi do nieodwracalnego upośledzenia funkcji poznawczych poprzez wyczerpanie zdolności mechanizmów allostacyjnych do plastycznej adaptacji. Mediatorzy allostazy, tj. cytokiny zapalne, neurotrofyny czy poziom funkcji poznawczych, stanowiące biomarkery *stagingu*, dostarczają informacji o zaawansowaniu procesu chorobowego.

Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Faza latencji charakteryzuje się obecnością objawów prodromalnych, takich jak hipersomnia, hiperfagia, sezonowość objawów, spowolnienie psychoruchowe, labilność nastroju czy drażliwość, wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju choroby. Dodatkowe cechy to obciążony wywiad rodzinny w kierunku ChAD, hipertymiczne lub cyklotymiczne cechy temperamentu, bez występowania zaburzeń funkcji poznawczych.

Stadium I to pierwszy epizod manii lub hipomanii, po którym zwykle następuje pełna remisja i powrót do poziomu funkcjonowania przed chorobą po zastosowanym leczeniu. Występują zwiększone stężenia biomarkerów, takich jak TNF- α i 3-NT, natomiast nadal utrzymują się prawidłowe poziomy funkcji poznawczych. Zwykle terapia lekiem normotymicznym w monoterapii jest wystarczająca, a psychoterapia poznawczo-behawioralna przynosi dodatkowe korzyści.

Stadium II może przebiegać z szybką zmianą faz z występowaniem pomiędzy epizodami wyraźnie zaznaczonych objawów współistniejących zaburzeń psychicznych, takich jak nadużywanie, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia osobowości. Zmiany w stężeniach biomarkerów są podobne jak w stadium I, a dodatkowo występują zmniejszone stężenia BDNF, z tendencją do ustępowania, jeśli choroba jest odpowiednio leczona. Klinicznie może nie być wykładników upośledzenia poznawczego, jednak testy neuropsychologiczne mogą ujawnić obniżenie poziomu wykonywanych zadań. Odpowiednie leczenie może zapewnić remisję, co pozwala zaklasyfikować pacjenta ponownie do stadium I.

Stadium III polega na ciężkim upośledzeniu funkcjonowania w okresie między epizodami, z obecnością przetrwałych subklinicznych zabu-

rzeń afektywnych o charakterze depresji lub manii, drażliwości, dysforii, lęku, występujących niezależnie od adekwatnego leczenia. Zwiększa się także stopień współistniejących uzależnień, zaburzeń lękowych oraz ryzyko prób samobójczych. Skracają się czas trwania okresów eutymii i wzrasta liczba epizodów choroby. Często występowanie epizodów nasila stopień zaburzeń funkcji poznawczych i zmian strukturalnych mózgu wykazywanych w badaniach neuroobrazowych, polegających na poszerzeniu komór bocznych, spadku objętości i ścięczeniu istoty szarej w różnych obszarach mózgu oraz występowaniu ognisk hiperintensywności istoty białej (Soares i wsp. 2005). Odchylenia w poziomach biomarkerów, wskazujące na dysfunkcję neuronów i gleju, polegają na większych wzrostach stężeń TNF- α i 3-NT w porównaniu ze stadium II, zwiększeniu stężeń GR oraz GST, znaczącym zmniejszeniu stężenia BDNF, a także zmianach w osoczowych stężeniach IL-6 i IL-10, wykazujących korelację z nasileniem choroby. W większości przypadków narasta lekooporność, dlatego konieczne jest stosowanie kombinacji leków normotymicznych I i II generacji, natomiast szansa na pozytywny efekt terapii poznawczo-behawioralnej i psychoedukacji maleje.

W stadium IV występuje nasilenie cech typowych dla stadium III oraz znaczące zaburzenie funkcji poznawczych, prowadzące do postępującej inwalidyzacji, deterioracji i niezdolności do samodzielnej egzystencji.

Biomarkery etapów przebiegu

W zakresie cytokin następuje zwiększenie stężeń IL-6, IL-10 i TNF- α na wczesnych etapach choroby oraz IL-6 i TNF- α w późniejszych stadiach. Najlepiej zbadanym dotychczas biomarkerem ChAD jest BDNF, którego stężenia w osoczu wykazują zależność od fazy choroby i nasilenia stresu oksydacyjnego, polegające na okresowych zmianach podczas ostrych epizodów oraz wolniejszych, trwałych zmianach w okresach eutymii związanych z neuroprogresją choroby (Kapczinski i wsp. 2009b). Zmniejszenie stężenia BDNF występuje w ostrym epizodzie manii lub depresji (Cunha i wsp. 2006), a zmiany te korelują z ciężkością epizodu zarówno u leczonych, jak i nieleczonych pacjentów (Fernandes i wsp. 2011). U osób z korzystnym efektem leczenia odnotowano wzrost stężenia BDNF po zakończeniu ostrego epizodu, dlatego BDNF jest istotnym markerem aktywności choroby (Tramontina i wsp. 2009). Pozostałe neurotrofiny: NT-3, NT-4/5 i GDNF (*glial cell line-deri-*

ved neurotrophic factor), wykazały podobne zmiany podczas epizodów ChAD (Rosa i wsp. 2006; Walz i wsp. 2007, 2009). Krótki czas trwania choroby wiąże się z prawidłowymi stężeniami BDNF w okresie eutymii, natomiast trwałe zmniejszenie stężenia BDNF występuje w późnych stadiach choroby.

Opisane zmiany w zakresie neurotrofin odzwierciedlają wpływ obciążenia allostacyjnego na mechanizmy neuroplastyczności, skutkującą progresją choroby. Neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego, najbardziej rozpowszechniona neurotrofina w OUN, promuje różnicowanie i przeżycie komórek, a obniżenie jej ekspresji prowadzi do zmniejszenia żywotności i plastyczności synaptycznej (Horch i wsp. 1999; Horch i Katz 2002). W przypadku wieloletniego przebiegu choroby dochodzi do upośledzenia neurogenezy i procesów plastycznej adaptacji, co wyraża się niezdolnością powrotu do normalnego funkcjonowania w okresach eutymii (Robinson i Ferrier 2006). Dynamiczna wewnętrzna regulacja poziomów stresu, neurogenezy i zmian systemowych może być kluczem do zrozumienia, jak mediatory allostazy wpływają na rokowanie.

Badania przeprowadzone w Klinice Psychiatrii Dorosłych wykazały, że jednym z biomarkerów ChAD może być również metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (*matrix metalloproteinase 9* – MMP-9), endopeptydaza zewnątrzkomórkowa zależna od cynku, której rola w OUN jest intensywnie badana. Pełni ona funkcję w patofizjologii chorób krążenia, nowotworach i zaburzeniach neurologicznych, a jej zwiększone stężenie w surowicy w tych chorobach wiąże się z większą dynamiką choroby i gorszą prognozą (Rybakowski 2009). W ostatnim badaniu wykazano, że pacjenci na wcześniejszym etapie przebiegu ChAD mają istotnie większe stężenia MMP-9 w surowicy w okresie epizodu depresji i remisji po depresji w porównaniu z osobami w czasie epizodu i po epizodzie manii oraz grupą kontrolną (Rybakowski i wsp. 2012).

Uwagi końcowe

Przedstawiona ok. 25 lat temu koncepcja allostazy, szeroko rozpowszechniona i uznana w naukach biomedycznych, została w ostatnim czasie zaadaptowana na potrzeby wyjaśnienia patofizjologii ChAD. Wiele elementów tej koncepcji jest potwierdzanych w doniesieniach naukowych i klinicznych dotyczących ChAD, wskazując, iż stanowi dobry model wyjaśniający mechanizmy etiologii, progresji, współcho-

robowości i reakcji na leczenie. Dzięki podkreśleniu konieczności wczesnej interwencji, daje szansę na osiągnięcie remisji, zapobieganie progresji do następnych stadiów i poprawę rokowania. Poprzez próbę lepszego wyjaśnienia patomechanizmu choroby na poziomie molekularnym i komórkowym pozwala na zastosowanie najbardziej adekwatnych interwencji farmakologicznych. Koncepcja etapów przebiegu, umożliwiającą zaklasyfikowanie każdego pacjenta do jednego ze stadiów choroby, pozwala na szybki wybór najlepszej, optymalnej strategii terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007a; 41: 523-529.
2. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2007b; 153: 27-32.
3. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2008; 111: 135-144.
4. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 263-271.
5. Angst J, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167-181.
6. Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 205-209.
7. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 389-393.
8. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 804-817.
9. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 441-445.
10. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1355-1361.
11. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 116: 214-217.
12. Brindley DN, Rolland Y. Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci* 1989; 77: 453-461.
13. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 292-304.
14. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, et al. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 411-416.
15. 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.
16. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM i wsp. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 995-1004.
17. Fuchs E, Czéh B, Kole MH i wsp. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 481-490.
18. Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatr Res* 1962; 1: 162-171.
19. Gould E, Tanapat P, Rydel T, Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 715-720.
20. Grande I, Magalhães PV, Kunz M, et al. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav* 2012; 106: 46-50.
21. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 820-829.
22. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1177-1184.
23. Horch HW, Krüttgen A, Portbury SD, Katz LC. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 1999; 23: 353-364.
24. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 784-786.
25. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 156-161.
26. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009a; 33: 1366-1371.
27. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009b; 9: 957-966.
28. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, et al. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatrica* 2009c; 21: 272-274.
29. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 675-692.
30. Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 576-584.
31. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, et al. Allostatic load as a predictor of functional decline. *MacArthur studies of successful aging. J Clin Epidemiol* 2002; 55: 696-710.
32. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. late stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 447-458.
33. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293: 2528-2530.
34. Kupka RW, Hillegers MHJ, Nolen WA, et al. Immunological aspects of bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 86-90.
35. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 48-59.
36. Leibowitz SF, Hoebel BG. Behavioral neuroscience of obesity. W: *Handbook of Obesity*. Bray GA, Bouchard C, James WPT (red.). Marcel Dekker, New York 1997; 313-358.
37. Lenaz G, D'Aurelio M, Merlo Pich M, et al. Mitochondrial bioenergetics in aging. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1459: 397-404.

38. Liston C, Gan WB. Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16074-16079.
39. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010; 12: 557-567.
40. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI i wsp. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett* 2007; 421: 33-36.
41. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, et al. Systemic toxicity in early-stage mood disorders. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 1407-1409.
42. Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 303-308.
43. Maurer IC, Schippel P, Volz HP. Lithium-induced enhancement of mitochondrial oxidative phosphorylation in human brain tissue. *Bipolar Disord* 2009; 11: 515-522.
44. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-179.
45. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105-122.
46. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003a; 52: 10-16.
47. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003b; 54: 200-207.
48. McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor, allostasis and allostatic load. *Metabolism* 2006; 55: 20-23.
49. McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 7-19.
50. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2093-2101.
51. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003; 43: 2-15.
52. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 2006; 16: 233-238.
53. Mullington JM, Haack M, Toth M, et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 294-302.
54. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, et al. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 712-719.
55. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 561-573.
56. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-1098.
57. Remlinger-Molenda A, Wójciak P, Michalak M, Rybakowski J. Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2012 (w druku).
58. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103-116.
59. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, et al. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunoreactivity during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2006; 407: 146-150.
60. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotrophin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 363-370.
61. Rybakowski JK. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) a mediating enzyme in cardiovascular disease, cancer, and neuropsychiatric disorders. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2009; 2009: 904836.
62. Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, et al. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in depressed patients at the early stage of bipolar illness. *J Affect Disord* 2012 (w druku).
63. Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF. Cortisol production in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23: 289-298.
64. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
65. Saretzki G, von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 24-29.
66. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4770-4775.
67. Seri B, García-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21: 7153-7160.
68. Sierra P, Livianos L, Arques S, et al. Prodromal symptoms to relapse in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 385-391.
69. Silva PV. Peripheral biomarkers in bipolar disorder: a population-based study in young adults. *Arg Neuropsiquiatr* 2012; 70: 79.
70. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 432-435.
71. Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, et al. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. *Neuroreport* 2005; 16: 541-544.
72. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, et al. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience* 2000; 97: 253-266.
73. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. W: *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Fisher S, Reason J (red.). Wiley, New York 1988; 629-649.
74. Sun X, Wang JF, Tseng M, Young LT. Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 189-196.
75. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009; 452: 111-113.
76. Vieta E, Gasto C, Martínez de Osaba MJ, et al. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 205-211.
77. Walz JC, Andreazza AC, Frey BN, et al. Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007; 415: 87-89.
78. Walz JC, Magalhães PV, Giglio LM, et al. Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 721-723.

79. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 496-502.
80. Wingfield JC, Romero LM. Adrenocortical responses to stress and their modulation in free-living vertebrates. W: *Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System. Volume 4: Coping With The Environment: Neural and Endocrine Mechanisms*. McEwen BS (red.). Oxford University Press, Oxford 2000; 211-236.
81. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5: 315-325.
82. Yatham LN, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Accelerated age-related decrease in brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 137-139.