

Zaburzenia psychopatologiczne w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Psychiatric disorders in patients with rheumatoid arthritis

Iwona Aponowicz¹, Leszek Bidzan²

¹ Szpital Specjalistyczny w Kościerzynie

² Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

W pracy wskazano na związek reumatoidalnego zapalenia stawów (RA) z zaburzeniami psychopatologicznymi. Wydaje się, że istnieje ścisła zależność pomiędzy stanem psychicznym a chorobami immunologicznymi, do których zaliczyć można też RA. W opracowaniu omawia się niektóre z możliwych mechanizmów łączących sferę psychiczną z patogenezą RA. *Geriatrics 2013; 7: 1-7.*

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, zaburzenia psychopatologiczne

Abstract

In this work relations between the rheumatoid arthritis (RA) and psychiatric disorders are discussed. There is a close correlation between the mental state and the immunological diseases, including RA. In this thesis some of the possibly mechanisms connecting the psyche with RA pathogenesis are discussed. *Geriatrics 2013; 7: 1-7.*

Keywords: rheumatoid arthritis, psychiatric disorders

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (*Rheumatoid arthritis* - RA) należy do najczęstszych przewlekłych chorób reumatycznych. Jej podłoże patogenetyczne wydaje się być złożonym systemem przewlekłych oddziaływań immunologicznych i autoimmunologicznych dotyczących przede wszystkim stawów, gdzie dochodzi do stanów zapalnych prowadzących w dalszej konsekwencji do zmian zwyrodnieniowych [1]. Oprócz bezpośrednich skutków przewlekłej reakcji immunologicznej choroba związana jest z doświadczaniem licznych niekorzystnych psychosocjalnych konsekwencji. Przewlekły ból, upośledzenie funkcjonalne, nadmierna męczliwość, utrudnienia lub brak możliwości dalszego wykonywania pracy i związane z tym pogorszenie sytuacji finansowej, łącznie ze skutkami ubocznymi prowadzonej terapii, mają niewątpliwie negatywny wpływ na jakość życia [2]. Nie powinno wobec tego dziwić, że wśród osób z RA znamiennej częściej stwier-

dza się zaburzenia psychopatologiczne. Badania epidemiologiczne różnią się co do wielkości liczbowych, ale na ogół zgodnie wskazują na znamienne częstsze występowanie w tej grupie chorych zaburzeń depresyjnych i lękowych [3,4]. Interesującym spostrzeżeniem podnoszonym w niektórych opracowaniach jest też pogląd o rzadszym występowaniu schizofrenii, nadużywania alkoholu oraz choroby Alzheimera u osób z RA [5-7]. Tradycyjnie obniżony nastrój powszechnie spostrzegany wśród pacjentów z RA traktowano jako zrozumiałą reakcję na dolegliwości bólowe. Jednak to twierdzenie bardziej było przyjmowane na wiarę, niż wynikało z badań naukowych, których w odniesieniu do problemu psychopatologii w RA praktycznie nie było. Częstość występowania dużego epizodu depresyjnego w populacji pacjentów z RA szacuje się na 13% do 17% [8,9]. Oznacza to dwukrotny, a nawet trzykrotny wzrost częstości w porównaniu z populacją generalną [10]. Wprawdzie do chwili obecnej przeprowadzono

liczne badania poświęcone zagadnieniu występowania depresji w RA, ale większość z nich jako miarę nasilenia przyjmowała wyniki uzyskane w skalach samooceny. Dodatkowo wiarygodność tych badań umniejsza to, że wiele z nich opierało również rozpoznanie na wyniku skali samooceny. Tylko nieliczne z badań oparte były na standaryzowanych procedurach diagnozy psychiatrycznej, jako podstawy rozpoznania zaburzeń depresyjnych lub lękowych [11]. Kilka z badań wskazywało na objawy depresyjne jako na istotny aspekt RA. Częstość występowania objawów depresyjnych określa się w bardzo szerokich granicach od 6% do 65%. Tak szeroki zakres szacowanej częstości uzależniony jest od metod rozpoznawania objawów depresyjnych [12,13]. Objawy lęku jako objawu samodzielnego w stosunku do depresji znacznie rzadziej były przedmiotem systematycznych badań. Istotną trudnością jest różnicowanie objawów depresyjnych i lękowych, szczególnie kiedy w badaniu nie są wykorzystywane odpowiednie procedury oceny. Według części z prowadzonych badań częstość występowania objawów lękowych określana jest na około 40% [14]. Wskazuje się na związek zaburzeń psychopatologicznych w RA z czynnikami socjokulturowymi. Z drugiej jednak strony badania nad częstością problemów psychopatologicznych w RA prowadzone w różnych środowiskach przynoszą podobne wyniki, co wskazuje na obecność szeregu innych, poza społecznymi, czynników. Jako przykład można przytoczyć badania prowadzone w Chinach, gdzie zaburzenia psychiczne stwierdzono u ok. 23% pacjentów z RA, podczas gdy w krajach cywilizacji zachodniej ich częstość szacowano na 21-26% [11].

Problemy metodologiczne

Przy badaniach poświęconych zaburzeniom psychicznym towarzyszącym RA pojawiają się istotne problemy metodologiczne, które w bardzo wyraźny sposób wpływają na uzyskiwane wyniki. O ile samo rozpoznanie i ocena nasilenia RA w prowadzonych badaniach nie budzi wątpliwości, bowiem oparte jest na uznanych, standaryzowanych metodach badawczych, o tyle już podstawa rozpoznania samych zaburzeń psychopatologicznych bywa wątpliwa. Ponadto obserwuje się brak konsekwencji w definiowaniu zakresu pojęcia zaburzeń depresyjnych. Przedmiotem zainteresowania części badań są zespoły psychopatologiczne depresyjne, ale spotyka się cały szereg prac, które w zasadzie oceniają tylko obniżony nastrój. Innym jeszcze istotnym problemem metodologicznym jest właściwa ocena

związku zaburzeń psychicznych z szeregiem stanów towarzyszących RA. Dość powszechnie, szczególnie we wcześniejszych pracach, występował pogląd, że zaburzenia nastroju związane są przede wszystkim z bólem towarzyszącym RA [15]. Z kolei w innych opracowaniach za najważniejsze przyczyny depresji wskazywano fizyczne ograniczenia, stopień aktywności choroby albo czas jej trwania [16-18]. I istotnie, kiedy analizuje się bezpośrednią zależność pomiędzy obniżonym nastrojem a dolegliwościami bólowymi, to wyniki wskazują na statystycznie istotną korelację. Jednak kiedy zostaje uwzględnionych więcej czynników, w tym socjodemograficzne oraz psychologiczne, to wówczas ta zależność wyraźnie zmniejsza się [19]. W jednym z badań podłużnych wskazano, że decydujące znaczenie ma nie tyle samo nasilenie bólu, ile bardziej zmiany jego natężenia w trakcie choroby [17]. Jednak w innych badaniach nie wskazano na taki związek [20].

Kolejnym ważnym ograniczeniem związanym z badaniami zaburzeń psychopatologicznych w przebiegu RA jest i to, że stosuje się różne metody pomiaru samej depresji. W przypadku badania pacjentów z RA ma to bardzo istotne znaczenie. Pamiętać bowiem należy, że elementem składowym depresji może być szereg dolegliwości somatycznych, jak chociażby doświadczanie dolegliwości bólowych, które wchodzi w zakres oceny niektórych skal pomiaru depresji. Pacjent z RA może doświadczać takich objawów, które wynikają z istoty choroby, a nie z depresji, co fałszywie zawyży ocenę depresji. Wprawdzie istnieją też skale oceny depresji i lęku, które eliminują pytania dotyczące objawów somatycznych, ale i ich zastosowanie nie jest wolne od błędów. Problem ten dotyczy również szeregu innych objawów. Na przykład zwrócono uwagę, że dość często stosowana do oceny lęku i depresji skala HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) zawyża ocenę depresji. Skala zawiera elementy, które odnoszą się wprawdzie do zaburzeń lękowych (np. pytanie: „potrafię siedzieć spokojnie i czuć się zrelaksowany”) albo depresyjnych („nadal cieszą mnie rzeczy, które sprawiały radość i poprzednio”), ale mogą być interpretowane przez pacjenta (jest to skala samooceny) jako bezpośrednie odniesienie do jego choroby (RA). Zawyży to oczywiście wynik skali, niezależnie od rzeczywistego stanu psychicznego. Z tego rodzaju niebezpieczeństwami związane jest przeprowadzanie badania z użyciem skal samooceny. Natomiast w znacznej części badań poświęconych psychopato-

logii w RA dominują właśnie skale samooceny. Tylko w nielicznych badaniach posługiwano się odpowiednio standaryzowanymi wywiadami diagnostycznymi [11].

Inną grupą czynników, które powinny być uwzględnione przy ocenie występowania zaburzeń psychicznych u pacjentów z RA, są uwarunkowania społeczno-psychologiczne, a zwłaszcza tzw. stres społeczny i izolacja społeczna. W badaniach poświęconych psychopatologii w RA zazwyczaj te elementy są pomijane, a należy pamiętać, że są one czynnikami związanymi z występowaniem depresji w populacji generalnej [21,22] Można wobec tego domniemywać o znaczeniu tych czynników również wśród pacjentów z RA. Szczególnie fakt pojawienia się istotnych czynników stresogennych w życiu pacjenta powinien być zawsze uwzględniony w badaniach.

Podłoże biologiczne

Do niedawna za główną przyczynę częstszego występowania zaburzeń psychicznych w przebiegu RA uważano liczne okoliczności towarzyszące chorobie. O czym już wspomniano poprzednio, przyczyny depresji oraz zaburzeń lękowych upatrywano przede wszystkim w dolegliwościach bólowych. Tymczasem w ciągu ostatnich lat coraz bardziej ugruntowuje się pogląd tłumaczący patogenezę zaburzeń psychicznych w RA w oparciu o podłoże patogenetyczne procesu. Ważnym etapem badań, pozwalających poddać właściwej ocenie rolę czynników towarzyszących chorobie, jak na przykład dolegliwości bólowe, było porównanie stanów chorobowych o podobnych skutkach klinicznych w odniesieniu do stanu fizycznego, ale uwarunkowanych różnymi czynnikami patogenetycznymi. I tak okazało się, że pacjenci z RA wykazują znacząco mniejszy poziom nasilenia depresji w porównaniu z chorymi z powodu fibromialgii (zespół uogólnionego bólu mięśniowo-stawowego należący do grupy chorób reumatycznych tkanek miękkich), chociaż obydwa procesy związane są z podobną intensywnością doznań bólowych. Jednocześnie w grupie RA depresja występowała zdecydowanie częściej niż u chorych z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów (OA - *osteoarthritis*), chociaż obraz kliniczny obydwu stanów jest zbliżony. Powyższe spostrzeżenia zdają się dowodzić, że nie same dolegliwości i inne niekorzystne skutki toczących się procesów odpowiedzialne są za zjawiska psychopatologiczne. Wydaje się, że czynnikiem podstawowym jest rodzaj procesu patogenetycznego [23]. Faktem jednak jest, że również skutki psychologiczno-społeczne toczą-

cej się choroby zapewne nie pozostają bez wpływu na współwystępowanie zaburzeń psychicznych. Poddanie chorego systematycznemu wpływowi czynników stresogennych może powodować zaburzenia regulacji w gospodarce kortyzolem i prowadzić do szeregu chorób psychicznych, w tym do depresji [24]. Jednak same interakcje czynników niekorzystnych z podłożem endokrynnym reakcji stresowej nie tłumaczą różnic pomiędzy poszczególnymi jednostkami diagnostycznymi, jak chociażby już wymienione: RA, fibromialgia i choroba zwyrodnieniowa. Zaangażowane być muszą jeszcze inne mechanizmy. Jednym z nich może być zmieniony poziom cytokin w RA, co również może łączyć się z patogenezą depresji i zaburzeń lękowych [3,25]. Współzależność RA i zaburzeń psychopatologicznych, przede wszystkim depresji, można tłumaczyć w oparciu o dwie główne hipotezy, które bynajmniej nie są ze sobą sprzeczne, a jedynie próbują wyjaśnić problem na innych płaszczyznach. Pierwsza z nich upatruje związku zaburzeń psychopatologicznych i RA w szeregu czynników niekorzystnych, które wpływają na postępującą inwalidyzację i pogorszenie jakości życia. Ich wpływ można tłumaczyć, jak to dotychczas powszechnie czyniono, w oparciu o mechanizmy psychologiczne, ale obecnie istnieje już wystarczająco dużo danych, aby te mechanizmy psychologiczne odnieść do konkretnych zjawisk z dziedziny neurobiochemii.

I druga koncepcja, bynajmniej nie sprzeczna z pierwszą, która główną przyczynę częstszego występowania zaburzeń psychicznych w przebiegu RA upatruje w mechanizmach neuroimmunologicznych, które leżą u podstawy zarówno RA, jak i depresji.

Wiadomo bowiem, że w patogenecie depresji upatruje się ścisłego współdziałania, tak układu immunologicznego, jak i endokrynnego. Szczególne znaczenie przypisuje się cytokinom, które mogą bezpośrednio oddziaływać na systemy przekazywania monoaminergicznego, jak również wpływać na prostaglandyny. Ponadto cytokiny bezpośrednio oddziałują na hipokamp przyczyniając się do jego stopniowo postępującej dysfunkcji, a w dalszej części postępującym zaburzeniom w funkcjonowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowej. Aktywacja układu immunologicznego skutkuje zwiększoną syntezą cytokin, a to powoduje określone skutki neurochemiczne, przekładające się w dalszej części na zmiany w stanie psychicznym, wiodące do depresji. Same cytokiny są przyczynowo związane z aktywacją enzymu doksygenazy indoloaminy, a to z kolei prowadzi do redukcji poziomu

tryptofanu. Tryptofan jest prekursorem serotoniny, natomiast obniżenie poziomu serotoniny jest jedną z integralnych części tzw. monoaminowej koncepcji patogenezy depresji, która przyczynę tej choroby upatruje w obniżeniu poziomu monoamin mózgowych. Wpływ na poziom tryptofanu i w dalszej konsekwencji serotoniny nie jest jedynym wynikiem podwyższonego poziomu cytokin o potencjalnym znaczeniu dla patogenezy depresji. Cytokiny działają też bezpośrednio na struktury podwzgórza, a ściślej powiązane są z działaniem osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, tak istotnej we wszelkich mechanizmach reakcji na bodźce stresogenne. Wskazywano na związek poziomu cytokin (podwyższony) z szeregiem objawów depresyjnych, w szczególności z obniżonym łaknieniem, zwiększoną męczliwością, zaburzeniami snu, anhedonią, spowolnieniem psychoruchowym, gorszym funkcjonowaniem poznawczym i obniżonym nastrojem [26].

Jak wspomniano powyżej, koncepcja wskazująca na mechanizmy immunologiczne leżące u podstaw RA jako główną przyczynę zaburzeń psychopatologicznych w tej chorobie, w żadnej mierze nie jest sprzeczna z podejściem „psychologiczno-społecznym”. Trzeba bowiem zwrócić uwagę, że ten neurobiologiczny punkt widzenia wyjaśnia jednocześnie wiele zjawisk obserwowanych wcześniej jedynie w wymiarze fenotypowym. Przykładowo, związek czynników stresogennych z częstością występowania zjawisk psychopatologicznych może mieć wyjaśnienie w mechanizmach neurobiologicznych. Jednak o ile przykładowo RA i choroba zwyrodnieniowa powodują zbliżone obciążenie czynnikami psychologiczno-społecznymi, to jednak w przebiegu tego pierwszego schorzenia zaburzenia depresyjne i inne występują częściej [14,27]. Za przyczynę należy uznać procesy immunologiczne dotyczące kolejnych mechanizmów odpowiedzialnych za depresję (zmniejszenie poziomu serotoniny oraz dodatkowy wpływ na oś HPA).

Dodatkowym argumentem wskazującym na słuszność tezy o znaczeniu mechanizmów immunologicznych dla patogenezy zaburzeń depresyjnych w przebiegu RA są badania nad innymi chorobami infekcyjnymi, w patogenezę których istotnie jest zaangażowany ten system. Praktycznie każda choroba infekcyjna, szczególnie w swoim początkowym okresie, kiedy to dochodzi do gwałtownych zmian w układzie immunologicznym, związana jest z wystąpieniem bardziej lub mniej nasilonych objawów psychopatologicznych. W niektórych opracowaniach objawy

pojawiające się w tych stanach ujmuje się określeniem zespołu neurastenicznego [28,29]. Wiele wskazuje, że za tymi zjawiskami psychopatologicznymi stoi szereg czynników immunologicznych: szczególnie TNF- α (tumor necrosis factor) oraz interleukiny IL-1 i IL-6. W badaniach na zwierzętach podanie cytokin wyzwało zachowania traktowane jako zwierzęcy model powyżej wymienionych stanów psychopatologicznych. Natomiast antagoniści cytokin znosiły powyższy efekt [29,30]. Z oczywistych względów tego rodzaju obserwacje mają ograniczone odniesienie w stosunku do ludzi. Jednak spostrzeżenia poczynione przy okazji terapeutycznego podawania cytokin (szczególnie interferonu oraz cytokininy IL-2) wskazują na dużą skłonność do wywoływania objawów wchodzących w skład zaburzeń depresyjnych [31,32]. Ograniczona wartość spostrzeżeń poczynionych na ludziach wynika przede wszystkim z faktu, że były one czynione przy okazji terapii, często ciężkich, stanów somatycznych. Większą wartość mają obserwacje z zastosowania endoksyn lipopolisacharydów, które stymulując układ odpornościowy gospodarza, w tym produkcję cytotoksin, same nie powodują objawów infekcji. Podanie ich może nasilać objawy lęku, depresji, zaburzeń pamięci, zarówno werbalnej, jak i niewerbalnej, bez nasilania zjawisk stresowych związanych z subiektywnym odczuwaniem objawów choroby. Od dawna wskazywano na ścisły związek tak lęku, jak i depresji z sekrecją kortyzolu. Świadczyło o tym pośrednio również działanie egzogennych glikokortykosteroidów (stosowanych rutynowo w leczeniu RA), których podawanie może wpływać na pojawianie się zaburzeń nastroju i nasilanie się chwiejności emocjonalnej chorych. Glikokortykoidy bowiem hamują syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF. Wprowadzenie niekontrolowanej dawki sterydów może zachwiać pożądaną równowagę w układzie neuroimmunologicznym, powodując pojawianie się szerokiego wachlarza zaburzeń nastroju, od depresji do zespołów hipomaniakalnych, zachowań agresywnych. Do nowszych odkryć należy zaliczyć spostrzeżenie, że mediatorem między zaburzeniami nastroju a sekrecją kortyzolu są cytokiny. Może to sugerować, że przynajmniej w odniesieniu do lęku bardziej za niego odpowiadają bezpośrednio cytokiny niż wzrost poziomu kortyzolu.

Czynniki psychologiczne/stres

Trudno kwestionować znaczenie psychologiczne niekorzystnych czynników towarzyszących chorobie.

Wzmocnienie społeczne łagodzi niekorzystny wpływ czynników stresogennych, jakimi na pewno jest obecność przewlekłej, związanej z licznymi dolegliwościami choroby. Ma to duże znaczenie dla łagodzenia odpowiedzi na zjawiska niekorzystne, która to odpowiedź, jeżeli staje się przewlekłą i wygórowana powoduje narastanie czynników patologicznych, o których wspomniano powyżej, a które mogą prowadzić do depresji [33]. Ocena znaczenia poszczególnych czynników powinna oddzielać wpływ samej choroby (w znaczeniu jej mechanizmów) od zjawisk stresogennych powodowanych okolicznościami choroby. Wydaje się, że czynniki stresogenne, a zwłaszcza związane z nieprawidłowymi relacjami interpersonalnymi są niezależne od samej choroby (RA) jako czynnik wywołujący objawy depresyjne [18,21,34]. Z naciskiem należy podkreślić, że ta zależność dotyczyła jedynie objawów z kręgu depresyjnego, jak np. smutek, zmniejszenie zainteresowań itp. Jeżeli jednak brano pod uwagę depresję jako kategorię diagnostyczną, w oparciu o kryteria np. DSM, to okazywało się, że sam fakt choroby stawał się istotnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia zaburzeń psychicznych, nawet jeżeli nie notowano w okresie obserwacji wyraźnego nasilenia czynników stresogennych. Faktem natomiast pozostaje, że obecność dodatkowych czynników (stres psychospołeczny) niekoniecznie zresztą powodowany samą chorobą, wyraźnie zwiększa ryzyko pojawienia się problemów psychiatrycznych [35].

Wielokrotnie wskazywano szczególnie we wcześniejszych pracach na związek dolegliwości bólowych i depresji. Dolegliwości bólowe można kwalifikować jako istotny czynnik stresogeny, dodatkowo wnikający inne niekorzystne czynniki zarówno natury psychologicznej, jak i społecznej (izolacja społeczna, pogorszenie sytuacji ekonomicznej itd.). Jednak również samo doznawanie bólu ma poznane wykładniki neurobiologiczne, często wspólne z depresją. Doznania bólowe wzbudzają struktury limbiczne zaangażowane bezpośrednio w regulację emocji [36]. Ponadto bodźce bólowe przenoszone są przez układy neuroprzekaznikowe, głównie serotoninowe i noradrenergiczne, a więc te, których dysfunkcyjność postuluje się w przypadku depresji [37].

Czynniki socjalne

Objawy depresji wydają się być związane z niskim poziomem wykształcenia oraz niekorzystnym przebiegiem choroby podstawowej (RA), w tym głównie

upośledzeniem aktywności ruchowej prowadzącej do ograniczeń w funkcjonowaniu [38]. O ile znaczenie psychologiczne następstw samej choroby wydaje się sprawą oczywistą, to związek objawów depresyjnych i gorszego wykształcenia wymaga pewnego komentarza. Zakłada się, że osoby z niższym wykształceniem gorzej radzą sobie z następstwami choroby poprzez mniejsze możliwości zawodowe, w tym ograniczone zdolności do zmiany kwalifikacji, często braku szerszej wizji swoich możliwości, gorszą sytuacją finansową. Samo zrozumienie swojej sytuacji zdrowotnej jest bardziej ograniczone, co oczywiście wpływa na zaangażowanie w oferowane możliwości terapeutyczne i poszukiwanie z własnej inicjatywy dodatkowych form leczenia. Należy też pamiętać i o tym, że z niższym wykształceniem związane jest najczęściej uprawianie zawodów związanych z pracą fizyczną, której zdolność jest szybko upośledzona w przebiegu RA. W kilku badaniach zwrócono uwagę na związek zaburzeń depresyjnych i gorszych relacji społecznych [12]. Zrozumiałe jest jednak, że do takich wniosków należy podchodzić ostrożnie. Pogorszenie relacji społecznych może bowiem być czynnikiem stresogennym, a więc potencjalnie i depresjonogennym. Jednocześnie zarówno same następstwa RA, dodatkowo komplikowane współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi, nie sprzyjają prawidłowym relacjom społecznym, często stając się źródłem izolacji pacjenta [19]. Interesujące wnioski płyną z analizy występowania zaburzeń psychicznych, szczególnie depresji, w rodzinach osób chorych. Zwrócono uwagę, że w rodzinach osób wykazujących zaburzenia depresyjne, łącznie z RA, znacząco częściej występowały choroby psychiczne [39]. Można wobec tego ostrożnie postulować obecność pewnych skłonności do zaburzeń depresyjnych związanych z pewnymi czynnikami genetycznymi.

Związek z innymi zaburzeniami psychicznymi

W większości wcześniej przeprowadzonych badań wskazano na mniejsze występowanie schizofrenii w RA w odniesieniu do populacji generalnej. Z analizy badań epidemiologicznych wynika, że jedynie u 0.66 procenta pacjentów z RA występuje równocześnie schizofrenia [40]. Również porównanie pacjentów chorych na schizofrenię z innymi grupami osób z problemami psychiatrycznymi wskazuje na wyraźnie mniejszy związek z RA. Wytlumaczenie zjawiska negatywnego związku RA i schizofrenii nie wydaje się

proste. Dotychczas najczęściej upatrywano związku z aktywnością immunologiczną, a ściślej z czynnikami płytkowymi. W niektórych opracowaniach wskazuje się na leczenie stosowane w RA jako czynnik łagodzący zaburzenia w zakresie układu glutaminergicznego, którego uszkodzenie jest postulowane w schizofrenii [41].

Inną chorobą, w której również wskazywano na mniejsze występowanie RA, jest choroba Alzheimera [42]. Jednocześnie ocena współchorobowości w przebiegu RA podtrzymywała tezę o rzadszym występowaniu choroby Alzheimera. Dane te znalazły w pewnym sensie oparcie w ocenie neuropatologicznej, w której zmiany histopatologiczne charakterystyczne w przebiegu choroby Alzheimera – płytki starcze i skupiska neurofiliamentów - występowały u chorych z RA czterokrotnie rzadziej niż w populacji generalnej [43]. Obserwowaną zależność próbuje się wyjaśnić tak poprzez obecność pewnych czynników genetycznych, jak i wskazując na leczenie stosowane w RA jako protekcyjne w odniesieniu do choroby Alzheimera [44,45]. Według koncepcji genetycznej do RA miały usposabiać niektóre warianty nukleotydowe, które jednocześnie miały mieć pewną właściwość protekcyjną w odniesieniu do rozwoju choroby Alzheimera [42]. Teza ta nie znalazła jednak potwierdzenia w nowszych badaniach [46]. Faktem pozostaje jednak to, że choroba Alzheimera u osób z RA występuje blisko czterokrotnie rzadziej. Najszerzej rozpowszechniona koncepcja wiąże zmniejszenie występowania choroby Alzheimera ze stosowaniem leków przeciwzapalnych w RA [47]. Brak dowiedzionej skuteczności tej grupy

leków w badaniach klinicznych w chorobie Alzheimera nie przekreśla ich postulowanego działania protekcyjnego. Stosowanie ich w RA ma często miejsce w okresach życia znacznie wyprzedzających wystąpienie pierwszych objawów choroby Alzheimera. Możliwe, że ich stosowanie prowadzi do skutecznego blokowania mechanizmów odpowiedzialnych za destrukcję mózgowia i znacznego spowolnienia procesu zwyrodnieniowego. Spowolnienie mechanizmów zwyrodnieniowych może być na tyle istotne, że nie ujawniają się już one w postaci klinicznej w ciągu życia danej osoby. Jednocześnie działanie leków przeciwzapalnych będzie niewystarczające do hamowania procesów zwyrodnieniowych, które osiągnęły nasilenie na tyle duże, że ujawniły się w obrazie klinicznym.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Srebrniki 1; 80-282 Gdańsk

☎ (+48 58) 344 60 85

✉ leszekbidzan@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: MacGraw Hill; 1998. v.2, p. 996-2004.
2. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S43-52.
3. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis: underscoring the problem. *Rheumatology* 2006;45:1325-7.
4. VanDyke MM, Parker JC, Smarr KL, et al. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:408-12.
5. Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr Res* 1992;6:181-92.
6. Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull* 1999;25:625-38.
7. Sofat N, Keat A. Alcohol intake in rheumatic disease: good or bad? *Rheumatology* 2002;41:125-8.
8. Frank RG, Beck NC, Parker JC, Kashani JH, Elliott TR, Haut AE, et al. Depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:920-5.
9. Murphy S, Creed FH, Jayson MIV. Psychiatric disorders and illness behaviour in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:357-63.
10. Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Rae DS, Myers JK, Kramer M, et al. One month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:977-86.
11. Dickens C, Jackson J, Tomenson B, et al. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 2003;44:209-15.

12. Söderlin MK, Hakala M, Nieminen P. Anxiety and depression in a community-based rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):177-83.
13. McQuillan J, Fifield J, Sheehan TJ, Reisine S, Tennen H, Hesselbrock V, et al. A comparison of self-reports of distress and affective disorder diagnoses in rheumatoid arthritis: a receiver operator characteristic analysis. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):368-76.
14. Bagnato G, De Filippis LG, Caliri A, Bruno A, Gambardella N, Muscatello MR, et al. Comparison of levels of anxiety and depression in patients with autoimmune and chronic-degenerative rheumatic: preliminary data. *Reumatismo* 2006;58(3):206-11.
15. Pincus T, Callaghan LF. Depression scales in rheumatoid arthritis: criterion contamination in. *Patient Educ Counselling* 1993;20:133-43.
16. Hurwicz ML, Berkanovic E. The stress process in rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 1993;20:1836-44.
17. Wolfe F, Hawley DJ. The relationship between clinical activity and depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:2032-7.
18. Katz PP, Yelin EH. Life activities of persons with rheumatoid arthritis with and without depressive symptoms. *Arthritis Care Res* 1994;7:69-77.
19. Newman SP, Fitzpatrick R, Lamb R, Shipley M. The origins of depressed mood in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:740-4.
20. McFarlane AC, Brooks PM. An analysis of the relationship between psychological morbidity and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:926-31.
21. Fitzpatrick R, Newman S, Lamb R, Shipley M. Social relationships and psychological well-being in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 1988;27:399-403.
22. Kraaimaat FW, Van Dam-Baggen RMJ, Bijlsma JWJ. Association of social support and the spouse's reaction with psychological distress in male and female patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1995;22:644-8.
23. Hawley DJ, Wolfe F. Depression is not more common in rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study of 6,153 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1993;20:2025-31.
24. Morrow KA, Parker JC, Russell JL. Clinical implications of depression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1994;7:58-63.
25. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:445-52.
26. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):201-17.
27. Abdel-Nasser AM, Abd El-Aziz S, Taal E, El-Badawy SA, Rasker JJ, Valkenburg HA. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *Br J Rheumatol*. 1998;37(4):391-7.
28. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bi-directional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998;105:83-107.
29. Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, et al. Cytokines: „depression due to a general medical condition,” and antidepressant drugs. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, eds. *Cytokines, Stress and Depression*. New York, NY: Plenum Publishers; 1999. p. 238-316.
30. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:24-8.
31. Meyers CA, Valentine AD. Neurologic and psychiatric adverse effects of immunological therapy. *CNS Drugs* 1995;3:56-68.
32. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39-47.
33. Cohen S, Wills TA. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull* 1985;98:310-57.
34. Zautra AJ, Burleson MH, Matt KS, Roth S, Burrows L. Interpersonal stress, depression, and disease activity in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Health Psychol* 1994;13:139-48.
35. Rimon R. Depression in bei chronischer Polyarthritits. *Aktuelle Rheumatologie* 1978;3:143-47.
36. Parker JC, Wright GE. The implications of depression for pain and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1995;8:279-83.
37. Katona C, Peveler R, Dowrick C, et al. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clin Med* 2005;5:390-5.
38. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):872-8.
39. Fernando SJM: A cross-cultural study of some familial and social factors in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1975;127:46-53.
40. Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull* 1999;25(4):625-38.
41. Müller N.: Inflammation and the glutamate system in schizophrenia: implications for therapeutic targets and drug development. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(12):1497-507.
42. Jenkinson ML, Bliss MR, Brain AT, Scott DL. Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer's type. *Br J Rheumatol* 1989;28:86-8.
43. Myllykangas-Luosujarvi R, Isomaki H. Alzheimer's disease and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:501-2.
44. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
45. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest* 2003;112:440-9.
46. Simmons C R, Zou F, Younkin S G, Estus S. Rheumatoid arthritis-associated polymorphisms are not protective against Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011;6:33.
47. McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 1990;335:1037.