

## **Neuropeptyd Y – budowa, receptory, działanie i miejsce w psychiatrii**

### **Neuropeptide Y – structure, receptors, effect and its place in psychiatry**

Kinga Bobińska<sup>1</sup>, Janusz Szemraj<sup>2</sup>, Tadeusz Pietras<sup>3</sup>,  
Krzysztof Zboralski<sup>1</sup>, Piotr Gałęcki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Florkowski

<sup>2</sup> Zakład Biochemii Lekarskiej UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Bartkowiak

<sup>3</sup> Klinika Pneumologii i Alergologii UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Górski

#### **Summary**

Neuropeptide Y exists in the central nervous system as a co-transmitter, neuromodulator and neurohormone. It effects many processes dependent on the central nervous system. The paper reviews the latest knowledge on the structure and occurrence of neuropeptide Y, its receptors, agonist and antagonist binding of these receptors. Taking into account its role in psychiatry, the authors concentrated on its part in the kindling mechanism in affective disorders as well as the neuroprotective function of neuropeptide Y in the excitotoxicity phenomena. NPY enhances the release of glutaminianine, which results in the anticonvulsing effect as well as in a neuroprotective one. The role of NPY in the stress mechanism, pathogenesis of depression, response to antidepressive treatment and the antianxiety profile of NPY in the brain structure has also been discussed.

Taking into account its antidepressive and anticonvulsive profile, as well as neuroprotective properties, the searching for agonists and antagonists of its receptors seems to be interesting, as a possible way of influencing separate receptors and eventually controlling the physiological processes.

*Słowa kluczowe:* neuropeptyd Y, receptory Y, psychiatria

*Key words:* neuropeptide Y, Y receptors, psychiatry

Neuropeptydy są białkowymi molekułami należącymi do klasy informatorów zarówno dla ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego [1]. Neuropeptyd Y jest neuroprzekaźnikiem klasy III, składającym się z 36 aminokwasów, należącym do grupy peptydów trzuskowych. Został on po raz pierwszy wyizolowany w 1982

roku przez trzech badaczy: Tatemoto, Carlquista i Mutta [2]. W układzie nerwowym pełni funkcje jako kotransmitter, neuromodulator i neurohormon.

Biorąc pod uwagę budowę i pochodzenie ewolucyjne, neuropeptyd Y (NPY) należy do tej samej rodziny peptydów co peptyd YY (PYY) oraz polipeptyd trzustkowy (PP). Wszystkie one zbudowane są z 36 aminokwasów, mają homogeną budowę, jeśli chodzi o skład aminokwasowy, amidowe C-końce oraz dużą liczbę miejsc tyrozynowych, włączając oba końce cząsteczki. NPY, pomimo że został odkryty jako ostatni w tej rodzinie peptydów, filogenetycznie jest jednak najstarszy. Ze wszystkich peptydów ma najbardziej niezmienną budowę na przestrzeni ewolucji wśród przedstawicieli kręgowców [3].

Neuropeptyd Y wpływa na wiele procesów zależnych od ośrodkowego układu nerwowego: modyfikuje przyjmowanie pokarmów, spożycie etanolu, wpływa na rytmy okołodobowe, procesy pamięciowe, zachowania lękowe. Obwodowo NPY wpływa na skurcz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, ciśnienie tętnicze, procesy aterosenne, hamowanie skurczu mięśniówki gładkiej układu rozrodczego i oddechowego, hamowanie uwalniania insuliny, perystaltykę jelit oraz wewnątrzwydzielniczą funkcję nabłonka układu pokarmowego i nerkowego [4, 5]. Z psychiatrycznego punktu widzenia przypuszcza się, że poza wpływem na procesy pamięciowe i zachowania lękowe, odgrywa także rolę w rozwoju zaburzeń depresyjnych [6].

### **Budowa NPY**

Neuropeptyd Y zbudowany jest z 36 aminokwasów, zawiera 5 reszt tyrozynowych. Pierwsza tyrozyna znajduje się na N-końcu, a ostatnia na C-końcu. Cząsteczka tworzy pętlę, tzw. konformację spinki do włosów ze zbliżonymi do siebie końcami N i C. Tyrozyna na C-końcu tworzy amid wystający na zewnątrz „spinki”, co łącznie z całą strukturą trzyczłonową stanowi trwały i charakterystyczny element dla całej rodziny NPY. NPY powstaje w komórce z większego prekursora, prepropeptydu (97 reszt aminokwasowych) przez wycinanie enzymami proteolitycznymi. Gen kodujący syntezę NPY umiejscowiony jest u człowieka na chromosomie 7. Opisano również informacyjny RNA (mRNA) dla tego peptydu. Zsyntetyzowany NPY gromadzony jest w pęcherzykach synaptycznych neuronów i uwalniany jest pod wpływem impulsu depolaryzacyjnego [5].

### **Występowanie NPY**

NPY powszechnie występuje jako neuroprzebieźnik, zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. W tkankach obwodowych znajduje się przede wszystkim w neuronach współczulnych współwystępując z noradrenaliną, podobnie jak w komórkach chromafinowych rdzenia nadnerczy. Spotykany jest także w części neuronów przywspółczulnych. W tkankach nieneuronowych występuje w limfocytach [5]. W ośrodkowym układzie nerwowym znajduje się w korze mózgowej i strukturach limbicznych w lokalnych hamujących neuronach, w neuronach noradrenergicznych pnia mózgu, w grupie boczno-nakrywkowej neuronów adrenergicznych dających

projekcje do jądra przykomorowego podwzgórza, oraz neuronach miejsca sinawego, których zakończenia mają miejsce we wzgórzu [7, 8].

### Receptory dla NPY

Wszystkie peptydy należące do rodziny neuropeptydu Y oddziałują na tę samą rodzinę receptorów nazywanych ogólnie receptorami NPY i oznaczanych literą „Y” (od takiego właśnie oznaczenia w kodzie aminokwasowym dla miejsc tyrozynowych, których to wiele obserwuje się w łańcuchu peptydów rodziny NPY). Wszystkie receptory NPY należą do wielkiej grupy receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR). Są to receptory metabotropowe (opisywane również jako receptory siedmiotransbłonowe, 7TM, transmembranowe), które pośredniczą w przekazie wielu sygnałów do wnętrza komórki. Zbudowane są one z pojedynczego polipeptydu o strukturze  $\alpha$ -helikalnej, który przechodzi przez błonę lipidową komórki siedmiokrotnie, tworząc hydrofobową domenę transmembranową (7TM). Koniec karboksylowy (C-koniec) polipeptydu znajduje się zawsze wewnątrz komórki, a koniec cząsteczki polipeptydu mający wolną grupę aminową (N-koniec) znajduje się zawsze na zewnątrz komórki. Główną funkcją GPCR jest przyłączanie liganda oraz sprzężenie z białkiem G, będącym określeniem dla dużej grupy polimorficznych białek, które charakteryzują się aktywnością GTP-azy. Wyróżnia się kilkanaście podtypów tych białek, które różnią się sposobem pobudzenia i efektem, jaki pobudzają. Biorą one udział w przekazywaniu hormonalnym i mogą działać pobudzająco lub hamująco. Podjednostka  $\alpha_i$  ( $G_{\alpha_i}$ ,  $G_{o_i}$ ) wiąże kompleks guanylanowy, ma aktywność GTPazy hamując działanie cykazy adenylowej i zmniejszając wytwarzanie cAMP. Znaczna większość receptorów NPY działa poprzez białka wrażliwe na toksynę przeciwtężcową – takie jak białka  $G_{i/o}$  [4, 5]. Wahlestedt i wsp. w 1986 roku opisali dwa rodzaje receptorów NPY – pre- i postsynaptyczne [9]. Działanie postsynaptyczne wymaga udziału całej cząsteczki NPY<sub>1-36</sub>, natomiast działanie presynaptyczne, jakim jest na przykład uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, wymaga jedynie C-końcowej części peptydu NPY<sub>13-36</sub>. Badania nad receptorami NPY wykazały, że cząsteczka NPY wiąże się z receptorem błonowym zakotwicząc się w nim swoim C-końcem. Istotna jest przy tym obecność C-końcowego amidu, gdyż deaminowane pochodne NPY są nieaktywne wobec receptorów NPY. Obecnie zidentyfikowano 6 typów receptorów Y, wszystkie poza Y3 sklonowano [4]. Z wyjątkiem receptora Y6, który funkcjonuje jedynie u myszy, wszystkie receptory działają poprzez hamowanie cykazy adenylowej. Pobudzenie receptorów Y wpływa również na kanały jonowe i zawartość jonów wapniowych w komórce, przy czym efekty te są charakterystyczne dla typów komórek docelowych [5, 10, 11]. Pod względem budowy Y1, Y4 i Y6 są do siebie bardzo zbliżone, natomiast całkiem różne od Y2 i Y5. Porównując powinowactwo tych receptorów, to Y1, Y2, Y5 preferencyjnie wiążą neuropeptyd Y (NPY) i peptyd YY (PPY), podczas gdy Y4 preferencyjnie wiąże się z polipeptydem trzustkowym (PP) [12]. Efekty pobudzania receptorów poznane są szczególnie jeśli chodzi o agonistów receptorów NPY. Antagonistów receptorów NPY nadal stosunkowo niewiele zdefiniowano i większość nie jest możliwa do szerokiego zastosowania [4]. Zarówno NPY jak i PYY są nieswoistymi agonistami, ponieważ

pobudzają wszystkie, z wyjątkiem Y3 dla PYY, receptory NPY. Interesujące wydają się wszelkie poszukiwania zarówno agonistów, jak i antagonistów receptorów NPY, co pozwoliłoby swoście oddziaływać na poszczególne receptory, uzyskując tym samym kontrolę nad poszczególnymi procesami fizjologicznymi. Dotychczas najlepiej opisano substancje będące antagonistami jedynie receptorów Y1, Y2, Y5. W psychiatrii największe znaczenie w występowaniu zaburzeń lękowych i depresyjnych odgrywają receptory Y1, Y2 i Y5 [13].

Receptor Y1 jest najlepiej scharakteryzowanym receptorem NPY. Jest to receptor postsynaptyczny, do którego aktywacji potrzebna jest cała cząsteczka NPY. Gen kodujący receptor Y1 zlokalizowany jest na chromosomie 4 (4q31-32). Opisano także rozmieszczenie mRNA dla receptora Y1. W oun receptory Y1 znajdują się w wielu strukturach, zarówno w komórkach nerwowych, jak i glejowych – astrocytach. Dotychczas jest to jedyny rodzaj receptorów Y stwierdzonych na astrocytach. Dużą ekspresję Y1mRNA obserwuje się w korze, zakręcie zębatym hipokampa i jądrze półleżącym przegrody. Aktywacja receptora Y1 hamuje aktywność cykazy adenylnowej, wywołuje napływ jonów  $Ca^{2+}$  do komórki, hamuje kanały  $K^+$  zależne od jonów wapniowych. Wpływ NPY na astrocyty obejmuje ich depolaryzację, hamowanie kanałów potasowych i napływ jonów  $Ca^{2+}$ . Ponieważ ważną funkcją astrocytów jest utrzymywanie homeostazy potasowej w przestrzeniach pozakomórkowych, zwraca się uwagę na rolę NPY w regulacji tej homeostazy, jak również wpływie NPY na morfologię, proliferację i uwalnianie innych substancji przez astrocyty. W oun pobudzenie receptorów Y1 wiąże się z działaniem przeciwlękowym i nasennym. Receptory Y1 obecne w hipokampie związane są również z aktywacją czynności napadowej (charakterystycznej dla padaczki). Zwraca się również uwagę na rolę receptorów Y1 w wyższych funkcjach poznawczych ze względu na ich liczne rozmieszczenie w korze czołowej. Aktywacja receptorów Y1 umiejscowionych w jądrze przykomorowym powoduje wzrost łaknienia (podobnie jak aktywacja Y5), położonych zaś w brzusznych obszarach podwzgórza bierze udział w regulacji osi PPN. Opisywano także zahamowanie zachowań seksualnych u zwierząt oraz działanie przeciwbólne przy pobudzeniu Y1. Do zdefiniowanych antagonistów receptora Y1 należą: BIBP 3226, SR 120819A, GR 231118, BIBO 3304, J-104870. Swoistym agonistą jest  $Leu^{31}Pro^{31}NPY$ ,  $Leu^{31}Pro^{34}PYY$  [4, 5].

Receptor Y2: Do pobudzenia tego receptora konieczny jest nieuszkodzony fragment C-końcowy. Gen dla Y2 znajduje się na chromosomie 4 (4q31-32), w obszarze zawierającym również gen receptora Y1. Jest to receptor głównie presynaptyczny hamujący uwalnianie neuroprzekaźników. Obwodowo receptory Y2 występują na zazwojowych zakończeniach włókien współczulnych w sercu, mięśniówce gładkiej układu rozrodczego i moczowego. Ośrodkowo receptory Y2 są dominującym typem receptorów Y, szczególnie w przegrodzie, hipokampie, niektórych strukturach limbicznych, tylnobocznym jądrze wzgórza, bocznych częściach istoty czarnej i polu najdalszym rdzenia przedłużonego. Aktywacja receptora Y2 powoduje zahamowanie kanałów wapniowych typu N, zahamowanie aktywności cykazy adenylnowej. Funkcje receptora Y2 są bardzo wszechstronne ze względu na to, że obejmują hamowanie uwalniania wielu innych neuroprzekaźników (noradrenaliny, kwasu glutaminowego w hipokampie, acetylocholin i substancji P). Klinicznie rola Y2 objawia się modu-

lacją ciśnienia krwi (pień mózgu), aktywności ruchowej (kora, podwzgórze), rytmów dobowych (podwzgórze, ciała kolankowate boczne), wzrostem napięcia mięśniowego, objawami katalepsji oraz działaniem przeciwdrgawkowym (podobnie jak Y5) i poprawą pamięci (hipokamp). Selektywnym antagonistą jest dla tego receptora substancja BIIIE0246 [4, 5].

**Receptor Y3:** Jest jedynym z receptorów Y, którego nie udało się sklonować, nie ma swoistych agonistów i antagonistów. Jest to receptor presynaptyczny, jego pobudzenie powoduje hamowanie uwalniania innych neurotransmiterów, hamowanie aktywności cykazy adenylanowej i wzrost stężenia  $Ca^{2+}$  wewnątrz komórki. Oprócz klinicznie ujawnianego wpływu na obniżenie ciśnienia krwi i bradykardię, upatruje się jego roli w odpowiedzi pobudzeniowej obszaru CA3 hipokampa pod wpływem agonisty receptora glutaminianergicznego (NMDA) [4, 5].

**Receptor Y4:** Spotykany jest najczęściej w tkankach obwodowych układu pokarmowego, rozrodczego, oddechowego i krwionośnego. Aktywacja receptorów Y4 hamuje cyklazę adenylanową. Efekty pobudzenia są mało poznane [4, 5].

**Receptor Y5:** Lokalizacja genu kodującego jest podobna jak dla Y1 (chromosom 4 q31-32). Ośrodkowo występuje w podwzgórze, hipokampie, rejonach kory odpowiedzialnej za węch. Są to obszary związane z regulacją przyjmowania pokarmów, a kliniczne pobudzenie Y5 nasila przyjmowania pokarmów. Pobudzenie receptorów Y5 w hipokampie powoduje wystąpienie hamującego działania presynaptycznego. Do zdefiniowanych antagonistów tego receptora należą JCF104, JCF109, CGP71683, do agonistów D-Trp<sup>34</sup>NPY oraz chimery polipeptydu trzustkowego z NPY ze zmienionymi aminokwasami w pozycji 31, 32 i 34 [4, 5].

**Receptor Y6:** U człowieka gen kodujący ten receptor zlokalizowany jest na chromosomie 5 w rejonie q31. Jego rola fizjologiczna nie została do końca poznana, przypuszcza się, że bierze udział w regulacji przyjmowania pokarmu [4, 5].

### Zjawisko kindlingu a NPY

W wielu eksperymentach wykazano, że NPY hamuje presynaptyczne uwalnianie innych neuroprzekazników oraz wyładowania napadowe [14, 15, 16, 17]. Stany drgawkowe związane są z nadmiernym uwalnianiem glutaminianu, co w efekcie może prowadzić do ekscytotoksycznej śmierci komórki nerwowej. NPY, działając hamująco na uwalnianie glutaminianu, działa przeciwdrgawkowo, a tym samym neuroprotekcynie wobec uszkodzeń wywołanych nadmierną aktywnością drgawkową. Udowodniono, że stanom drgawkowym, niezależnie od etiologii, towarzyszy wzrost stężenia NPY w strukturach limbicznych [17, 18, 19]. Drgawki powodują zwiększoną syntezę i zawartość mózgowego czynnika wzrostu (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), co jest czynnikiem stymulującym do zwiększonej produkcji NPY w tych rejonach mózgu [20]. Badania na modelach zwierzęcych z bezpośrednim podawaniem NPY również potwierdzają przeciwdrgawkowe działanie NPY [21]. Hipokamp, struktura pełniąca kluczową rolę w rozwoju zaburzeń afektywnych, jest najbardziej wrażliwą strukturą mózgu na uszkadzające działanie drgawek. Zbudowany jest w sposób bardzo uporządkowany i pobudzenia są w nim przenoszone przez kolejno ułożone neurony

glutaminianowe, tworzące 3-członową pętlę hipokampalną. Na ten układ oddziałują hamująco GABA-ergiczne interneurony hipokampa, zawierające jako kotransmitery neuropeptydy, w tym licznie występujący NPY [22].

Zaburzenia afektywne są grupą schorzeń, które cechuje nawrotowość, podłoża nawrotowości zaś upatruje się w zjawisku kindlingu oraz zaburzonych rytmów biologicznych. Zjawisko kindlingu zostało opisane w 1967 roku przez Grahama Goddarda [23] na podstawie obserwacji uwrażliwienia tkanki mózgowej drażnionej wielokrotnie prądem o bardzo niskim natężeniu. Natężenie prądu było tak niewielkie, że samo w sobie nie powodowało napadów padaczkowych. Jednakże wielokrotna stymulacja sprawiała, że tkanka mózgowa stała się na tyle wrażliwa na bodźce elektryczne, iż to samo niewielkie napięcie wywoływało napad padaczkowy, a z czasem nawet obserwowano napady padaczkowe bez bodźca inicjującego. Goddard i Hargreaves opisali w późniejszym czasie także uwrażliwianie za pomocą substancji chemicznych [za: 24]. Zjawisko to współcześnie uważane jest za możliwe podłoże występowania kolejnych nawrotów chorób afektywnych, zwłaszcza z przebiegiem dwubiegunowym. Uważa się, że nie leczone epizody, początkowo wyzwalane przez bodźce stresowe, z czasem mogące ujawniać się bez bodźców inicjujących, stają się częstsze i coraz bardziej lekooporne (rapid cycling). Ze względu zaś na przeciwpadaczkowy charakter NPY można upatrywać jego protekcyjnej roli w zjawisku kindlingu i nawrotowości chorób afektywnych.

### Neuroprotecyjna rola NPY

Ekscytotoksyczność jest patologicznym procesem, w którym dochodzi do uszkodzenia neuronów przez glutaminian i podobne związki chemiczne. U jej podłoża leży nadmierna aktywacja receptorów AMPA (kw.  $\alpha$ -hydrokso-5 metyloizoksazolo-4-propionowy) i NMDA (metylo – D-asparaginianu), które przewodzą jony sodu ( $\text{Na}^+$ ), potasu ( $\text{K}^+$ ) i wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Receptory NMDA regulują napływ wapnia do komórki, co z kolei aktywuje liczne enzymy, w tym fosfolipazy, endonukleazy i proteazy, które uszkadzają struktury komórkowe, składniki cytoszkieletu, błony komórkowe i DNA [25]. Zjawisko ekscytotoksyczności występuje przy udarze mózgu, urazach mózgowia oraz chorobach neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takich jak stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne (ALS), choroba Parkinsona i choroba Huntingtona [26]. Inne stany, w których może dochodzić do nadmiernej koncentracji glutaminianu wokół neuronów, to hipoglikemia [27] i stan padaczkowy [28]. O neuroprotecyjnej roli NPY świadczy fakt przeciwdrgawkowego działania NPY poprzez hamowanie uwalniania glutaminianu. Odbywa się to za pośrednictwem receptorów Y2 i Y5. Na modelach zwierzęcych potwierdzono, że pozbawienie genu kodującego receptory Y5 powodowało większą wrażliwość drgawkową na różne bodźce, jak też brak efektu przeciwdrgawkowego po domózgowym podawaniu NPY [29]. Ponadto udowodniono, że stany drgawkowe powodują nasilenie się syntezy NPY w nieuszkodzonych obszarach hipokampa [30]. Według badań Hansela i wsp. [31] NPY pobudza proliferację neuronalnych komórek prekursorowych układu węchowego szczurów. Jednym z nielicznych innych miejsc



w obrębie oun, w którym obserwuje się możliwość proliferacji komórek nerwowych, jest hipokamp. Pozostaje nadal niewyjaśniony ewentualny wpływ NPY na proliferację neuronów w obrębie tego obszaru oun [32]. Jednakże biorąc pod uwagę, że w przebiegu długotrwałych lub nawracających epizodów depresyjnych oraz działającego stresu obserwuje się zmniejszenie objętości hipokampa, odwracalne pod wpływem litu, leków przeciwdepresyjnych i stymulacji elektrowstrząsami [33, 34, 35, 36], wydaje się ciekawe poszukiwanie potwierdzenia udziału NPY w wymienionych procesach. Interesujące jest, że neurony zawierające neuropeptyd Y są bardzo odporne na zmiany neurodegeneracyjne w przebiegu chorób takich, jak choroba Parkinsona, Alzheimer'a i Huntingtona. W badaniach pośmiertnych osób z chorobą Alzheimer'a obserwowano, że neurony zawierające NPY ulegają uszkodzeniu jako ostatnie [37].

#### Rola NPY w mechanizmach stresu, patogenezie i leczeniu depresji oraz lęku

Istnieją dowody, że neuroaktywne peptydy, a w szczególności neuropeptyd Y (NPY), odgrywają rolę w patogenezie depresji, jak również w odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi.

Badania kliniczne [38] potwierdzają zmienioną odpowiedź immunologiczną w płynie mózgowo-rdzeniowym w zakresie neuropeptydu Y (NPY-LI). Wyraźnie zmiany stężenia NPY, a także zmieniona ekspresja receptorów Y1, obserwowane były nie tylko na zwierzęcych modelach zaburzeń depresyjnych [32, 33], ale również u pacjentów depresyjnych, u których w wielu badaniach obserwowano zmniejszone stężenie NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu [6, 39]. W zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych [40] obserwowano obniżony poziom mRNA NPY. Większość badań na modelach zwierzęcych depresji potwierdza obniżony poziom NPY w obrębie hipokampa [41]. Zmniejszona ekspresja neuropeptydu w zakręcie zębatym hipokampa potwierdzać może rolę NPY w rozwoju zaburzeń depresyjnych.

Badania na modelach zwierzęcych depresji dowodzą transkrypcyjnych zmian w ekspresji niektórych neuropeptydów w poszczególnych obszarach mózgu. W zakresie NPY opisywany jest wzrost transkrypcji NPY w jądrze łukowatym podwzgórza, a obniżony w zakręcie zębatym [42]. Zwiększoną transkrypcję NPY tłumaczy się aktywacją osi przysadkowo-podwzgórzowo-nadnerczowej (PPN) w wyniku stresu, co powoduje zwiększone stężenie glukokortykoidów w surowicy, a zmniejszone stężenie insuliny [43], spadek zaś stężenia insuliny jest sygnałem dla zwiększonej ekspresji genu dla NPY [42]. Jednakże, wbrew znanemu wpływowi NPY na zwiększone łaknienie, głównie podaż cukrów [44], w depresji nie obserwujemy takich zachowań.

Badania kliniczne wykazują wysoką zależność między występowaniem silnie stresujących przeżyć w okresie dzieciństwa a późniejszym występowaniem zaburzeń depresyjnych [45]. Stres we wczesnym okresie życia powoduje zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, m.in. prowadząc do zmian w regulacji osi przysadka–podwzgórze–nadnercza, które to z kolei skutkują występowaniem zaburzeń afektywnych w późniejszych latach życia [46].

Stres wpływa na zmianę ekspresji różnych neuropeptydów, także hormonu uwalniającego kortykotropinę i somatostatynę [47], co może być neurochemicznym

mechanizmem powiązaniem z rozwojem depresji. Odpowiedź na bodźce stresowe związana jest z aktywacją osi przysadka–podwzgórze–nadnercza z nadrzędną kontrolą hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH). Odkryto, że neurony zlokalizowane w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN) zawierają NPY [48], a bezpośrednie podanie ośrodkowe NPY powoduje zwiększoną produkcję i uwalnianie CRH w PVN, co skutkuje zwiększonym stężeniem ACTH i kortykosteronu w osoczu [49, 50]. Oznacza to, że podwzgórzowy NPY zaangażowany jest w endokrynologiczną odpowiedź na bodźce stresowe. Potwierdzeniem „przeciwstresowego” działania NPY są badania przeprowadzone na zwierzętach, u których w sytuacji nadmiernej ekspresji NPY w obrębie hipokampa obserwowano zmniejszenie się wrażliwości na działanie bodźców stresujących [51]. Oba systemy neuropeptydów NPY i CRH są wzajemnie powiązane, a zaburzenie bilansu pomiędzy nimi wydaje się prowadzić do wystąpienia głównych cech epizodu depresyjnego: zaburzeń afektu, snu i wystąpienia lęku. Potwierdzeniem są zwiększone wartości CRH i zmniejszone NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją [6, 34, 52]. NPY wydaje się także nierozdzielnie związane z układem dopaminergicznym. U osobników narażonych na wczesnorozwojowy stres obserwuje się wzmożoną aktywność dopaminergiczną w obrębie prążkowie [53] przy jednocześnie obniżonym poziomie NPY w tym rejonie [52]. Autorzy spekulują, że obniżony poziom NPY może prowadzić do wzmożonej aktywności dopaminergicznej, bądź alternatywnie być jej konsekwencją [54].

Długotrwała farmakoterapia przeciwdepresyjna, jak również leczenie elektrowstrząsami mają wpływ na układ peptydyczny. Zarówno podawanie leków przeciwdepresyjnych [35, 55, 56], jak i elektrowstrząsy [35, 55], zwiększają reaktywność immunologiczną (NPY-LI) oraz stężenie mRNA dla NPY w odpowiednich regionach mózgu. Skoro przyjmuje się, że neuropeptyd Y odgrywa rolę w rozwoju depresji i zaburzeń lękowych, można przypuszczać, że to właśnie obserwowany obniżony poziom mRNA dla NPY w strukturach układu limbicznego odpowiedzialnego za emocje i nastrój leży u podłoża patofizjologii depresji wywołanej stresem oraz genetycznych uwarunkowań do wystąpienia zaburzeń depresyjnych [57]. Co więcej, badania na depresyjnych modelach zwierzęcych z bezpośrednim podawaniem NPY do komórek mózgowych wydają się potwierdzać przeciwdepresyjny charakter NPY [35, 58]. Badania Mathé [59], Husum i Mathé [52] oraz Husum i wsp. [60] nie tylko potwierdzają, że doświadczenia stresu we wczesnym okresie rozwojowym wpływają na zmianę transmisji NPY w hipokampie, striatum i podwzgórze, co może wpływać na rozwój depresji u dorosłych osobników, ale także, że NPY odgrywa rolę w niektórych mechanizmach działania leków stosowanych w leczeniu przeciwdepresyjnym. Husum i wsp. dowodzą współdziałania NPY w mechanizmach terapeutycznych leków normotymicznych: litu [52] i topiramatu [60].

Na podstawie doniesień badawczych wiadomo, że NPY ma również działanie przeciwlękowe. Receptorem dla NPY zaangażowanym w efekt przeciwlękowy tego neuropeptydu jest głównie receptor Y1. Obniżony poziom NPY nasila odczuwanie lęku, a przywracanie do normy jego poziomu działa anksjolitycznie, co wykazano na zwierzęcych modelach doświadczalnych. Strukturą ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialną za kontrolę odczuwania lęku jest jądro migdałowe. W pracach ba-



dawczych wykazano modulujący wpływ układu glutaminergicznego na neurony NPY w ciele migdałowatym [61, 62, 63].

### **Podsumowanie**

Na podstawie przytoczonego materiału można wnioskować, że NPY odgrywa dużą rolę zarówno w patogenezie zaburzeń afektywnych, jak i w mechanizmach związanych z leczeniem przeciwdepresyjnym. Ze względu na swą nietrwałość we krwi obwodowej, sam w sobie NPY nie może stać się lekiem przeciwdepresyjnym. Jednakże jego przeciwdepresyjny i przeciwpadaczkowy profil działania, a tym samym właściwości neuroprotektyjne, mogą wyznaczać drogi poszukiwań agonistów i antagonistów odpowiednich receptorów neuropeptydowych.

### **Нейропептид Y – строение, рецепторы, действие и место в психиатрии**

#### **Содержание**

Нейропептид Y (NPY) в нервной системе исполняет функции котранмитера, нейромодулятора и нейрогормона и влияет на многие процессы, зависящие от центральной нервной системы. В настоящем литературном обзоре представлены данные, относящиеся к строению и присутствию нейропептида Y, типа рецепторов, связывающих нейропептид Y, агонистов и антагонистов тех же рецепторов. Принимая во внимание роль NPY в психиатрии обращено особенное внимание на место NPY в механизме kindlinga в контексте рецидивов аффективных болезней, а также нейропротекции функции в явлении эксцитотоксичности нервных клеток. NPY тормозит выход глутаминана и действует антиконвульсивно в том же и нейропротекционно по отношению повреждений, вызванных сильной спазматической активностью. Обсуждена также роль NPY в механизмах стресса, патогенезе депрессии, так и в ответе на лечение антидепрессивными препаратами. Обращено внимание на антифобийный профиль действия NPY в области структур центральной нервной системы. Ввиду антидепрессивного и антиконвульсивного профиля действия NPY, а тем самым его нейропротекционные особенности, интересным фактом является изыскание агонистов и антагонистов соответственных нейропептидовых рецепторов. Это положение вещей позволило бы действовать специфически на поочередные рецепторы для NPY и тем самым устанавливать контроль над некоторыми физиологическими процессами.

### **Neuropeptid Y - Bau, Rezeptoren, Effekte und die Stelle in er Psychiatrie**

#### **Zusammenfassung**

Das Neuropeptid Y (NPY) erfüllt im Nervensystem die Funktion des Kotretransmitters, Neuromodulators und Neurohormons und beeinflusst viele Prozesse, die vom ZNS abhängig sind. In der vorliegenden Arbeit wurden aufgrund der Literatur zu diesem Thema die Angaben über den Bau und Erscheinung von NPY, Art der NPY bindenden Rezeptoren, Agonisten und Antagonisten dieser Rezeptoren gesammelt. Wenn man die Rolle vom NPY in der Psychiatrie in Betracht nimmt, konzentrierte man sich hauptsächlich auf die Stelle der NPY im Kindling - Mechanismus im Hinblick auf die Rückfälle der affektiven Krankheiten, auch auf die neuroprotektive Funktion in der Erscheinung der Excytotoxizität der Nervenzellen. Das NPY wirkt hemmend auf die Glutamatfreisetzung, hat eine Anti-Krampf- Wirkung und damit auch wirkt neuroprotektiv auf die Beschädigungen, die mit der großen Krampfaktivität hervorgerufen sind. Man besprach auch die Rolle von NPY in Stressmechanismen, Pathogenese der Depression als auch der Reaktion auf Behandlung mit Antidepressiva.

Man machte auf das angsthemmende Profil der Wirkung von NPY im Rahmen der Strukturen des ZNS aufmerksam. Wegen der antidepressiven und antiepileptischen Wirkung von NPY und auch wegen seiner neuroprotektiven Eigenschaften, scheint es interessant zu sein, die Agonisten und Antagonisten den entsprechenden Neuropeptid-Rezeptoren zu suchen, was erlauben könnte, eigenartig auf einzelne Rezeptoren für NPY einzuwirken und damit Kontrolle über einzelne physiologische Prozesse zu gewinnen.

### Le neuropeptide Y – structure, récepteurs, effet et place en psychiatrie

#### Résumé

Dans le système nerveux le neuropeptide Y (NPY) joue le rôle de co-transmetteur, du neurotransmetteur, du neurohormone qui influe sur plusieurs fonctions dépendant du système nerveux. En basant sur la littérature en question cet article présente les informations touchant : structure de ce neuropeptide, son effet, récepteurs, agonistes et antagonistes des récepteurs. En décrivant le rôle de NPY en psychiatrie on se concentre avant tout à sa place dans le mécanisme de kindling des troubles affectifs ainsi que à sa fonction de neuroprotection dans le phénomène d'excitotoxicité des cellules nerveuses. Le NPY freine la production de glutaminiane et il en résulte sa fonction anticonvulsive et à la fois neuroprotective. Les auteurs présentent encore le rôle du NPY dans les mécanismes du stress, dans la pathogénèse de la dépression, dans la thérapie des antidépresseurs et dans son effet anti anxiolytique. En tenant compte de ce profil antidépresseur, anti anxieux et anti convulsif du NPY il semble intéressant de chercher les agonistes et les antagonistes des récepteurs des neuropeptides pour pouvoir influencer sur les récepteurs particuliers et pour pouvoir contrôler certaines fonctions physiologiques.

#### Piśmiennictwo

1. Hökfelt T, Broberger C, Xu ZQ i in. *Neuropeptides – an overview*. Neuropharmacol. 2000; 39: 1337–1356.
2. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. *Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide*. Nature 1982; 296: 659–660.
3. Larhammar D. *Evolution of neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide*. Regul. Pep. 1996; 62: 1–11.
4. Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H, Doods HN i in. *XVI International Union of Pharmacology Recommendations for the Nomenclature of Neuropeptide Y, Peptide YY, and Pancreatic Polypeptide Receptors*. Pharmacol. Rev. 1998; 50, 1: 143–150.
5. Śmiałowska M. *Receptory dla neuropeptydu Y*. W: Nowak JZ, Zawilska JB, red. *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Warszawa: PWN; 2003, s. 505–524.
6. Widerlöv E, Wahlestedt C, Håkanson R, Ekman R. *Altered brain neuropeptide function in psychiatric illnesses with special emphasis on NPY and CRF in major depression*. Clin. Neuropharmacol. 1986; 9: 572–574.
7. Mathé AA, Rudorfer MV, Stenfors C i in. *Effects of electroconvulsive treatment on somatostatin, neuropeptide Y, endothelin, and neurokinin A concentrations in cerebrospinal fluid of depressed patients: A pilot study*. Depression 1996; 3: 250–256.
8. Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS. *Genetic animal models of depression and ethanol preference provide support for cholinergic and serotonergic involvement in depression and alcoholism*. Biol. Psychiatry 2001; 31: 919–936.
9. Wahlestedt C, Yanaihara N, Hakanson R. *Evidence for different pre- and post-junctional receptors for neuropeptide Y and related peptides*. Regul. Pept. 1986; 13: 307–318.
10. Herzog H, Hort Y, Ball HJ, Hayes G, Shine J, Selbie LA. *Cloned human neuropeptide Y receptor couples to two different second messenger systems*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1992; 89: 5794–5798.

11. Jacques D, Sader S, El-Bizri N, Chouffani S, Hassan G, Shbaklo H. *Neuropeptide Y induced increase of cytosolic and nuclear Ca<sup>2+</sup> in heart and vascular smooth muscle cells*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2000; 78: 162–172.
12. Larhammar D. *Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide*. Regul. Pept. 1996; 65: 165–174.
13. Karlsson RS, Cho JS, Cameron HA, Thorsell A i in. *The neuropeptide Y Y1 receptor subtype is necessary for the anxiolytic-like effects of neuropeptide Y, but not the antidepressant-like effects of fluoxetine, in mice*. Psychopharmacol. 2008; 195, 4: 547–558.
14. Śmiałowska M, Bijak M, Sopala M, Tokarski K. *Inhibitory effect of NPY on the picrotoxin-induced activity in the hippocampus: a behavioural and electrophysiological study*. Neuropept. 1996; 30: 7–12.
15. Klapstein GJ, Colmers WF. *Neuropeptide Y suppresses epileptiform activity in rat hippocampus in vitro*. J. Neurophysiol. 1997; 78: 1651–1661.
16. Bijak M. *Neuropeptide Y reduces epileptiform discharges and excitatory synaptic transmission in rat frontal cortex in vitro*. Neurosc. 2000; 96: 487–494.
17. Colmers WF. *Modulation of synaptic transmission in hippocampus by neuropeptide Y: presynaptic actions*. Ann. N.Y. Acad. Sc. 1990; 611: 206–218.
18. Bellmann R, Weildman R, Olenik C i in. *Enhanced rate of expression and biosynthesis of neuropeptide Y after kainic acid-induced seizures*. J. Neurochem. 1991; 56: 525–530.
19. Bendotti C, Vezzani A, Serafini R, Servadio A, Rivolta R, Samanin R. *Increased preneuropeptide Y mRNA in the rat hippocampus during the development of hippocampal kindling: comparison with the expression of preprosomatostatin mRNA*. Neurosc. Lett. 1991; 132: 175–178.
20. Vezzani A, Ravizza T, Moneta D i in. *Brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in the limbic system of rats after acute seizures and during spontaneous convulsions: temporal evolution of changes as compared to neuropeptide Y*. Neurosc. 1999; 90: 1445–1461.
21. Baraban SC. *Antiepileptic actions of neuropeptide Y in the mouse hippocampus require Y5 receptors*. Epilepsia 2002; 43: 9–13.
22. McNamara JO. *Analyses of the molecular basis of kindling development*. Psychiatry Clin. Neurosc. 1995; 49: 175–178.
23. Goddard GV. *Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity*. Nature 1967; 214: 1020–1021.
24. Cain DP, Saucier D, Hall J, EL, Boon F. *Detailed behavioral analysis of water-maze acquisition under APV or CNQX: Contribution of sensorimotor-disturbances to drug-induced acquisition deficits*. Behav. Neurosc. 1996; 110: 86–102.
25. Manev H, Favaron M, Guidotti A, Costa E. *Delayed increase of Ca<sup>2+</sup> influx elicited by glutamate: role in neuronal death*. Pharmacol. 1989; 36 (1): 106–112.
26. Kim AH, Kerchner GA, Choi DW. *Blocking excitotoxicity*. W: Marcoux FW, Choi DW, red. *CNS neuroprotection*. New York: Springer; 2002, s. 3–36.
27. Camacho A, Massieu L. *Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death*. Med. Res. 2006; 37 (1): 11–18.
28. Fujikawa DG. *Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection*. Behavior. 2005; 7, supl. 3: 3–11.
29. Marsh DJ, Baraban SC, Hloppeter G, Palmiter RD. *Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in limbic seizures*. PNAS 1999; 96: 13518–13523.
30. Lurton D, Coussemaq M, Barrow P, Sundstrom LE, Rougier A. *Widespread ectopic neuropeptide -Y immunoreactivity in contralateral mossy fibres after a unilateral intrahippocampal kainic acid injection in the rat*. Neurosc. Lett. 1996; 213: 181–184.
31. Hansel DE, Eipper BA, Ronnett GV. *Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor*. Nature 2001; 410: 940–944.

32. Gage FH. *Mammalian neural stem cells*. Science 2000; 287: 1433–1438.
33. Jiménez Vasquez PA, Overstreet DH, Mathé AA. *Neuropeptide Y in male and female brains of Flinders sensitive line, a rat model of depression. Effects of electroconvulsive stimuli*. J. Psychiatr. Res. 2000; 34: 405–412.
34. Jiménez Vasquez PA, Salmi P, Ahlenius S, Mathé AA. *Neuropeptide Y in brains of the Flinders sensitive line rat, a model of depression. Effects of electroconvulsive stimuli and damphetamine on peptide concentrations and locomotion*. Behav. Brain Res. 2000; 111: 115–123.
35. Husum H, Mikkelsen JD, Hogg S, Mathé AA, Mörk A. *Involvement of hippocampal neuropeptide Y in mediating the chronic actions of lithium, electroconvulsive stimulation and citalopram*. Neuropharmacol. 2000; 39: 1463–1473.
36. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. *Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression*. Mol. Psychiatry 2000; 5: 262–269.
37. Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford Press; 1999.
38. Nilsson C, Karlsson G, Blennow K, Heilig M, Ekman R. *Differences in the neuropeptide Y-like immunoreactivity of the plasma and platelets of human volunteers and depressed patients*. Peptides 1996; 17: 359–362.
39. Westrin A, Ekman R, Traskman-Bendz L. *Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1999; 9: 205–211.
40. Caberlotto L, Hurd YL. *Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorders*. Neurorep. 1999; 10: 1747–1750.
41. Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS. *Genetic animal models of depression and ethanol preference provide support for cholinergic and serotonergic involvement in depression and alcoholism*. Biol. Psychiatry 2001; 31: 919–936.
42. Makino S, Baker RA, Smith MA, Gold PW. *Differential regulation of neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus and locus coeruleus by stress and antidepressants*. J. Neuroendocrinol. 2000; 12: 387–395.
43. Wang J, Akabayashi A, Dourmashkin J i in. *Neuropeptide Y in relation to carbohydrate intake, corticosterone and dietary obesity*. Brain Res. 1998; 802: 75–88.
44. Brady LS, Smith MA, Gold PW, Herkenham M. *Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in foodrestricted and food-deprived rats*. Neuroendocrinol. 1990; 52: 441–447.
45. Agid O, Shapira B, Zislin J i in. *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 163–172.
46. Holsboer F. *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. Neuropsychopharmacol. 2000; 23: 477–501.
47. Palkovits M. *Stress-induced expression of co-localized neuropeptides in hypothalamic and amygdaloid neurons*. Eur. J. Pharmacol. 2000; 405: 161–166.
48. Liposits Z, Sievers L, Paull WK. *Neuropeptide-Y and ACTH-immunoreactive innervation of corticotrophin releasing factor (CRF) – synthesizing neurons in the hypothalamus of the rat. An immunocytochemical analysis at the light and electron microscopic levels*. Histochem. 1988; 88: 227–234.
49. Suda T, Tozawa F, Iwai I i in. *Neuropeptide Y increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus*. Brain Res. Mol. Brain Res. 1993; 18: 311–315.
50. Tsagarakis S, Rees LH, Besser GM, Grossman A. *Neuropeptide Y stimulates CRF-41 release from rat hypothalami in vitro*. Brain Res. 1989; 502: 167–170.

51. Thorsell A, Michalkiewicz M, Dumont Y, Quirion R, Caberlotto L, Rimondini R, Mathé AA, Heilig M. *Behavioral insensitivity to restraint stress, absent fear suppression of behavior and impaired spatial learning in transgenic rats with hippocampal neuropeptide Y overexpression.* Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2000; 97: 12852–12857.
52. Husum H, Mathé AA. *Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in adult rat brain. Lithium treatment modifies these changes.* Neuropsychopharmacol. 2002; 27: 756–764.
53. Matthews K, Dalley JW, Matthews C, Tsai TH, Robbins T. *Periodic maternal separation of neonatal rats produces region and gender-specific effects on biogenic amine content in postmortem adult brain.* Synapse 2001; 40: 1–10.
54. Lindfors N, Brené S, Herrara-Marschitz M, Persson H. *Neuropeptide gene expression in brain is differentially regulated by midbrain dopamine neurons.* Exp. Brain Res. 1990; 80: 489–500.
55. Mathé AA, Gruber S, Jimenez PA, Theodorsson E, Stenfors C. *Effect of electroconvulsive stimuli and MK-801 on neuropeptide Y, neurokinin A, and calcitonin gene-related peptide in rat brain.* Neurochem. Res. 1997; 22: 629–636.
56. Husum H, Jiménez-Vasquez PA, Mathé AA. *Changed concentrations of tachykinins and neuropeptide Y in brain of the rat model of depression: Lithium treatment normalizes tachykinins.* Neuropsychopharmacol. 2001; 24: 183–191.
57. Sergejev V, Fetissov S, Mathé AA. *Neuropeptide expression in rats exposed to chronic mild stresses.* Psychopharmacol. 2005; 178: 115–124.
58. Gruber SHM, Efendic S, Mathé AA. *Neuropeptide Y has antidepressant properties in a rat model of depression.* Nord. J. Psychiatry. 2004; 58:97
59. Mathé AA. *Neuropeptides and electroconvulsive treatment.* J. ECT 1999; 15: 60–75.
60. Husum H, van Kammen D, Termeer E, Bolwig TG, Mathé AA. *Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in Flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: Implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects.* Neuropsychopharmacol. 2003; 28, 7: 1292–1299.
61. Karlsson RM, Choe JS, Cameron HA, Thorsell A. *The neuropeptide Y Y1 receptor subtype is necessary for the anxiolytic-like effects of neuropeptide Y, but not the antidepressant-like effects of fluoxetine, in mice.* Psychopharmacol. 2008; 195: 547–558.
62. Wierońska JM, Brański P, Pałucha A, Śmiałowska M. *The effect of competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists, ACPC and MK-801 on NPY and CRF-like immunoreactivity in the rat brain amygdala.* Neuropept. 2002; 35: 8.
63. Śmiałowska M, Wierońska JM, Domin H, Zięba B. *The effect of intrahippocampal injection of group II and III metabotropic glutamate receptor agonists on anxiety; the role of neuropeptide Y.* Neuropsychopharmacol. 2007; 32: 1242–1250.

Praca finansowana z grantu UM w Łodzi nr 502-15-804.

Adres: Kinga Bobińska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi  
91-224 Łódź, ul. Aleksandrowska 159

Otrzymano: 3.04.2008  
Zrecenzowano: 28.05.2008  
Przyjęto do druku: 25.07.2008

# PSYCHOTERAPIA

NR 3 (146) 2008

## SPIS TREŚCI

### **Jakub Przybyła**

Narodziny nieświadomego. Historia i znaczenie pojęcia

### **Brian V. Martindale**

Zastosowania podejścia psychodynamicznego  
we wczesnej interwencji w psychozach

### **Małgorzata Janas-Kozik, Ewa Stachowiak**

Objawy obsesyjno-kompulsyjne, depresyjność i lęk w przebiegu jądłowstrętu  
psychicznego. Propozycja ich rozumienia w perspektywie adolescencji

### **Małgorzata Starzomska**

Egosyntoniczność jako patognomiczny objaw anoreksji

### **Maryla Sawicka, Anna Osuchowska, Joanna Waniek, Joanna Meder**

Zjawisko podwójnej diagnozy w świetle teorii przywiązania  
— studium przypadku

### **Agata Brzozowska, Agnieszka Wzorek**

Wielopokoleniowy przekaz wzorca zaburzeń więzi i krzywdzenia jako czynnik  
ryzyka trudności w terapii dziecka leczonego z powodu nadpobudliwości  
psychoruchowej (ADHD) oraz opozycyjno-buntowniczych zaburzeń zachowania  
(ODD) — studium przypadku