

Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej

Activity of selected cytokines in bipolar patients during manic and depressive episodes

Agnieszka Remlinger-Molenda¹, Paweł Wójciak¹, Michał Michalak²,
Janusz Rybakowski¹

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

² Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Moczko

Summary

Aim. The aim of the study was to examine the activity of selected cytokines in bipolar patients during manic and depressive episodes and in remission.

Method. The cytokine status was assessed in 76 bipolar patients, 35 with mania – and 41 with depression. For cytokine measurements blood samples were drawn from each patient twice – while in an acute episode and in remission. 78 healthy individuals were examined once. Serum samples were tested for concentrations of : IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ using the cytometric method. The patients' mental status was assessed with Young Mania Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale.

Results. Concentration of IL-6 was higher during the manic state as compared to control group. Additionally, IL-6 level was higher in mania than in remission. Concentration of IL-10 was higher in patients in remission after manic episodes than in healthy controls. In manic patients raising of IFN- γ level was accompanied by more severe symptoms evaluated with YMRS. In remission after mania there was a correlation between IL-6 concentration and the intensity of the manic state. IFN- γ level was higher in depressed patients comparing to remission, as well as manic patients and subjects from control group. IFN- γ in remission after depression was still higher than in the healthy controls. Concentration of IL-1 β was higher in depressed patients comparing to healthy subjects.

Conclusion. The results obtained in this study show disturbances of the immune system in bipolar patients. These disturbances have features of either decrease or pathological increase of the immune response. Cytokines' profiles were different for mania and depression. Clinical improvement seems to be connected with immunomodulation process that results in changes of cytokine levels in bipolar patients in remission.

Słowa kluczowe: cytokiny, choroba afektywna dwubiegunowa, mania, depresja

Key words: cytokines, bipolar affective disorder, mania, depression

Wstęp

Na początku lat 90. Smith [1] zaproponował tzw. makrofagową hipotezę patogenezy depresji, postulującą istotną rolę nadmiernego wydzielania cytokin przez makrofagi. W kolejnych latach zgromadzono liczne dane wskazujące, że różne cytokiny mogą wywoływać zaburzenia zachowania analogiczne do niektórych objawów depresji. Może to mieć miejsce zarówno w sytuacji podania cytokin zwierzętom doświadczalnym lub ich zastosowania w warunkach klinicznych w celach terapeutycznych. Cytokiny mogą też wywoływać zmiany neuroendokryne (m.in. hiperaktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, PPN) podobne do stwierdzanych u chorych na depresję.

W patomechanizmie chorób afektywnych cytokiny wydają się odgrywać znaczącą rolę na różnych drogach. Uczestniczą bowiem w regulacji układu neuroendokrynologicznego (oś PPN), autonomicznego układu nerwowego (adrenalina, noradrenalina) oraz neuroprzekazników (dopamina, serotonina, glutamina) [2, 3]. Mogą też przekraczać barierę krew-mózg zarówno przez miejsca o zwiększonej przepuszczalności, jak i na zasadzie aktywnego transportu [4, 5]. Zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg umożliwia przedostawanie się cytokin do ośrodkowego układu nerwowego i wyzwalanie różnych zmian psychopatologicznych [6]. Stąd wydaje się, że zmiany w zakresie cytokin mogą prowadzić do zachwiania homeostazy organizmu, wyrażającej się zaburzeniami hormonalnymi, immunologicznymi, jak i dotyczącymi neurotransmiterów oraz w konsekwencji prowadzić mogą do utraty komórek mózgowych i zmniejszenia neurogenezy [7]. W myśl najnowszych poglądów na temat patogenezy depresji, czynniki stresowe u osób predysponowanych powodują zmniejszenie ekspresji hormonów neurotropowych, atrofie komórek hipokampa (m.in. w następstwie hiperkortyzolemii uwarunkowanej nadczynnością osi PPN) oraz osłabienie neurogenezy [8]. Zaburzenia układu odpornościowego mogą zatem stanowić jeden z istotnych mechanizmów pośredniczących, przy udziale którego, w następstwie wydarzenia stresowego, może dojść do wystąpienia epizodu depresji.

Istotną rolę w patogenezie stanów depresji przypisuje się interleukinie-1 (IL-1) mającej znaczenie w regulacji wielu procesów mózgowych, m.in. snu i przyjmowania pokarmu, które w depresji ulegają zaburzeniu. Cytokina ta wpływa również na czynność osi PPN. U chorych na depresję stwierdzono istotny wzrost sekrecji IL-1 β . Istnieje wzajemna zależność o charakterze sprzężenia zwrotnego ujemnego między produkcją IL-1 β a nadczynnością osi PPN, której dysregulacja może odgrywać rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się klinicznych i biochemicznych objawów depresji [9].

IL-6 jest jedną z głównych cytokin działających prozapalnie, której wzrost stężenia u chorych na depresję stwierdza się w większości badań [10]. Zjawisku temu zwykle towarzyszy wzrost stężenia białek ostrej fazy. Istnieją nawet propozycje, aby wzrost stężenia IL-6 uznać jako biologiczny marker depresji [11].

W licznych badaniach stwierdzono cechy aktywacji układu odpornościowego w okresie epizodu maniakalnego. W badaniu, które wykonano [12] u pacjentów w okresie manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz u chorych na schizofrenię stwierdzono podwyższone stężenia IL-6, rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (Sil-6R),

rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (SiL-2R) i dla receptora dla transferyny (TfR). Su i wsp. [13] badali stężenia cytokiny prozapalnej – interferonu gamma (IFN- γ ; produkowanej przez system limfocytów Th1 i komórki NK) oraz cytokiny przeciwzapalnej – IL-10 (związanej z limfocytami Th2, będącej jednym z najsilniejszych inhibitorów syntezy IFN- γ) w 3 grupach osób. Stężenie IFN- γ było istotnie niższe u pacjentów w okresie manii i po uzyskaniu przez nich remisji niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Nie obserwowano różnic w stężeniu IL-10 w żadnej z 3 badanych grup. W stanie manii opisano m.in. podwyższone poziomy rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) oraz wzmożoną produkcję IFN- γ [6, 14]. W innym badaniu [15] oznaczano stężenia w surowicy krwi IFN- γ (Th1), IL-4 (Th2) oraz TGF- β 1 (transforming growth factor beta, transformujący czynnik wzrostu beta) u pacjentów w ostrej fazie manii i po uzyskaniu przez nich remisji oraz u osób zdrowych. IFN- γ i IL-4 były znacząco podwyższone u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, po raz kolejny dowodząc istnienia wzmożonej aktywności układu Th1 w chorobie afektywnej dwubiegunowej. TGF- β 1 u pacjentów był znacząco obniżony. Również w innym badaniu stężenie IL-2 nie różniło się między pacjentami w manii a grupą kontrolną, w badaniu tym autorzy nie obserwowali także różnic w stężeniach IL-4 i IL-10 u pacjentów z manią w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast stężenie IFN- γ było znacząco niższe zarówno w manii, jak i w remisji w stosunku do grupy kontrolnej [16].

Kim i wsp. [7] przedstawili hipotezę, zgodnie z którą wzrost aktywności cytokin prozapalnych oraz zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi odgrywają znaczącą rolę w patogenezie manii, a być może również choroby afektywnej dwubiegunowej. Hipotezę nadaktywności systemu limfocytów Th1 w manii związanych z cytokinami prozapalnymi przedstawili już wcześniej Zhao i wsp. [17]. W badaniu Kim i wsp. [7] wykazano również, że stężenie IL-4 (cytokina przeciwzapalna związana z Th2) było istotnie niższe u pacjentów w manii w porównaniu z osami zdrowymi. Ponadto stosunki IL-6/IL-4, TNF- α /IL-4 (TNF, tumor necrosis factor – czynnik wzrostu nowotworów), IL-2/IL-4 i IFN- γ /IL-4 były istotnie wyższe u pacjentów w okresie manii niż w grupie kontrolnej. Stężenia IL-2 i IFN- γ nie różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną.

Celem niniejszej pracy była ocena aktywności wybranych cytokin (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 i IL-1 β) w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej oraz po uzyskaniu przez pacjentów remisji.

Material i metody

Osoby badane

Osoby biorące udział w badaniu pochodzą z populacji polskiej. Wszyscy uczestnicy po poinformowaniu ich o celu i metodyce badania udzielili pisemnej zgody na udział w niniejszym badaniu (76 pacjentów oraz 78 zdrowych ochotników).

Pacjenci

Badaniem objęto pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Rozpoznanie postawiono w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV. Warunkiem włączenia pacjentów do badania był brak współistniejących schorzeń o podłożu autoimmunologicznym oraz chorób somatycznych wpływających na aktywność układu immunologicznego, w tym ostrych schorzeń infekcyjnych, alergicznych, wszelkich stanów zapalnych w okresie 4 tygodni przed badaniem. Celem wykluczenia ww. przeprowadzono badanie somatyczne i podstawowe badania laboratoryjne. Dolną granicę wieku ustalono na 18 lat, górna granica wieku nie została zdefiniowana. Grupę badaną dla oznaczenia cytokin stanowiło 76 pacjentów z rozpoznaniem ChAD (w tym 53 kobiety i 23 mężczyzn) – 35 osób było hospitalizowanych z powodu epizodu maniakalnego (22 kobiety i 13 mężczyzn), a 41 z powodu epizodu depresji (31 kobiet i 10 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z manią wynosił 38,9 roku, w tym 41,7 roku u kobiet, a 34,1 roku u mężczyzn. Średni wiek pacjentów z depresją wynosił 44,8 roku, w tym u kobiet 43,1 roku, a u mężczyzn 50,1 roku.

Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 78 osób (43 kobiety i 35 mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 34,9 roku, odpowiednio 35,1 roku dla kobiet, dla mężczyzn 34,8 roku. Do grupy tej zakwalifikowano zdrowych ochotników, u których na podstawie wywiadu i badania stanu psychicznego wykluczono występowanie schorzeń psychiatrycznych aktualnie, jak i w przeszłości, oraz istnienie schorzeń autoimmunologicznych, a także ostrych i przewlekłych schorzeń somatycznych mogących zaburzać funkcje układu odpornościowego w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania.

Zdrowi ochotnicy zostali zrekrutowani do badania przez ogłoszenie zamieszczone w lokalnej prasie („Głos Wielkopolski”) oraz na stronie internetowej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (www.psychiatria.amp.edu.pl) w zakładce „Badania naukowe”.

Badania kliniczne

Oceny stanu psychicznego osób badanych (pacjenci i osoby z grupy kontrolnej) dokonano przy zastosowaniu skal klinicznych – 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) [18] oraz 11-punktowej Skali Manii Younga (Young Mania Rating Scale, YMRS) [19].

Do badania zostali włączeni pacjenci z maniakalnym lub depresyjnym zaostrzeniem choroby afektywnej dwubiegunowej, którzy uzyskali odpowiednio – w manii minimum 18 punktów, a w depresji co najmniej 20 punktów (epizod depresji umiarkowany/ciężki). Osoby z grupy kontrolnej nie przekroczyły w skali Younga 8 punktów, a w skali Hamiltona 7 punktów.

Tak samo za kryterium objawowej remisji dla pacjentów uznano 8 punktów dla YMRS oraz 7 punktów dla HDRS. Wtedy to po raz drugi pobierano u pacjentów krew w celu oznaczenia stężeń cytokin w surowicy. Średni odstęp czasu między ocenami/pobraniami wynosił dla pacjentów z epizodem manii 51 dni, a dla pacjentów z epi-

zodem depresji 59 dni. Osoby z grupy kontrolnej poddane były badaniom, w tym pobraniu krwi – jednokrotnie.

Badania eksperymentalne

W celu oznaczenia stężeń poszczególnych cytokin w surowicy każdy pacjent miał dwukrotnie pobieraną krew – w zaostrzeniu (epizod depresji lub manii) oraz po uzyskaniu remisji objawów. W grupie kontrolnej osoby miały krew pobieraną jednokrotnie. Krew pobierano rano (godz. 7.00) na czczo, z żyły odłokciowej, w ilości 12 ml do probówki „na skrzep”. Uzyskaną po odwirowaniu surowicę przechowywano w odpowiednich probówkach w zamrażarce w temperaturze -70°C .

Oznaczono stężenia następujących cytokin – Th1: TNF- α , IFN- γ ; Th2: IL-6, IL-10 i IL-1 β . Do oceny stężeń cytokin Th1/Th2 w surowicy krwi wykorzystano metodę cytometrii przepływowej Cytometric Bead Array (CBA) z zastosowaniem zestawu Human Th1/Th2 CBA kit oraz IL-1 beta Flex Set.

Analiza statystyczna

Dane do analizy statystycznej pochodziły ze skali interwałowej, niemniej jednak test Shapiro-Wilka wykazał brak zgodności danych z rozkładem normalnym. Dlatego obliczenia wykonano za pomocą testów nieparametrycznych. Do porównania dwóch grup niepowiązanych stosowano test U Manna-Whitneya. Do porównania dwóch grup powiązanych zastosowano test Wilcoxon.

Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $\alpha = 0,05$.

Obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 8.0 firmy StatSoft.

Moc testów oszacowano za pomocą programu G*Power v3.1.3, Frantz Faul, Universität Kiel, Germany.

Wyniki

Cytokiny w epizodzie maniakalnym

Średnie wartości punktacji w skali Younga uzyskane przez pacjentów z epizodem maniakalnym wynosiły $26,1 \pm 6,18$ punktu, a w remisji $2,58 \pm 1,86$ punktu.

Tabela 1 – *na następnej stronie* przedstawia porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej pacjentów będących w zaostrzeniu i w remisji manii oraz u osób w grupie kontrolnej.

Stężenie IL-6 u pacjentów w manii było istotnie statystycznie wyższe niż w remisji ($p = 0,03$; test Wilcoxon), a także wyższe niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej ($p = 0,02$; test U Manna-Whitneya). U pacjentów w remisji po epizodzie manii stężenie IL-10 było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej ($p = 0,02$; test U Manna-Whitneya).

Tabela 1. Stężenia cytokin (pg/ml) w surowicy krwi żyłnej w zaostrzeniu i remisji manii oraz w grupie kontrolnej

	mania śr. ± odch. std	remisja śr. ± odch. std	kontrola śr. ± odch. std
IL-6	1,61 ± 4,16 ^{1,2}	0,62 ± 1,17	1,09 ± 5,38
IL-10	1,40 ± 1,49	1,94 ± 1,95 ³	1,13 ± 1,66
TNF-α	0,57 ± 1,25	0,38 ± 0,96	0,49 ± 1,74
IFN-γ	0,86 ± 1,89	1,36 ± 2,11	1,20 ± 3,65
IL-1β	1,78 ± 0,78	1,62 ± 0,37	1,49 ± 0,35

¹ Wynik wyższy niż w remisji, p = 0,03, test Wilcoxon; Moc testu (1-β) = 59,2%

² Wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, p = 0,02, test U Manna-Whitneya; Moc testu (1-β) = 15,8%

³ Wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, p = 0,02, test U Manna-Whitneya; Moc testu (1-β) = 50,9%

Cytokiny w epizodzie depresyjnym

Średnie wartości punktacji w skali Hamiltona u pacjentów z epizodem depresji wynosiły 23,1 ± 4,26 punktu, po uzyskaniu remisji natomiast 4,2 ± 1,58 punktu.

Tabela 2 przedstawia porównanie stężeń poszczególnych cytokin w surowicy krwi żyłnej pacjentów będących w zaostrzeniu i w remisji depresji oraz u osób w grupie kontrolnej.

Tabela 2. Stężenia cytokin (pg/ml) w surowicy krwi żyłnej w zaostrzeniu i remisji depresji oraz w grupie kontrolnej

	depresja śr. ± odch. std.	remisja śr. ± odch. std.	kontrola śr. ± odch. std.
IL-6	0,58 ± 1,03	0,54 ± 1,46	1,09 ± 5,38
IL-10	1,98 ± 2,29	1,46 ± 2,06	1,13 ± 1,66
TNF-α	0,59 ± 1,01	0,64 ± 1,13	0,49 ± 1,74
IFN-γ	3,06 ± 2,66 ^{1,2}	1,60 ± 1,83 ³	1,20 ± 3,65
IL-1β	1,90 ± 0,52 ⁴	1,56 ± 0,50	1,49 ± 0,35

¹ Wynik wyższy niż w remisji, p = 0,01, test Wilcoxon; Moc testu (1-β) = 69,8%

² Wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, p < 0,01, test U Manna-Whitneya; Moc testu (1-β) = 97,9%

³ Wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, p = 0,01, test U Manna-Whitneya; Moc testu (1-β) = 22,3%

⁴ Wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, p = 0,01, test U Manna-Whitneya; Moc testu (1-β) = 81,3%

U pacjentów w depresji stężenie IFN-γ było istotnie statystycznie wyższe niż po uzyskaniu przez nich remisji (p = 0,01; test Wilcoxon) oraz wyższe niż u osób w grupie kontrolnej (p < 0,01; test U Manna-Whitneya). Stężenie IFN-γ u pacjentów w remisji po epizodzie depresji nadal było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej (p = 0,01; test U Manna-Whitneya). Stwierdzono również, że stężenie IL-1β w depresji było istotnie statystycznie wyższe niż u osób zdrowych (p = 0,01; test U Manna-Whitneya). Stężenie IL-10 u pacjentów z epizodem depresji było wyższe niż w grupie zdrowych ochotników, chociaż nie osiągnęło istotności statystycznej (p = 0,06; test U Manna-Whitneya).

Porównanie stężeń cytokin między manią a depresją

Tabela 3 przedstawia porównania stężeń poszczególnych cytokin u pacjentów z epizodem manii i depresji, oddzielnie dla zaostrzenia i remisji.

Tabela 3. P – wartości testu U Manna-Whitneya dla porównania stężeń cytokin między manią a depresją, osobno dla zaostrzenia i dla remisji

	mania śr. ± odch. std	depresja śr. ± odch. std	p
IL-6z	1,61 ± 4,16	0,58 ± 1,03	0,120
IL-6r	0,62 ± 1,17	0,54 ± 1,46	0,516
IL-10z	1,40 ± 1,49	1,98 ± 2,29	0,478
IL-10r	1,94 ± 1,95	1,46 ± 2,06	0,208
TNF-αz	0,57 ± 1,25	0,59 ± 1,01	0,605
TNF-αr	0,38 ± 0,96	0,64 ± 1,13	0,276
IFN-γz ¹	0,86 ± 1,89	3,06 ± 2,66	0,0001
IFN-γr	1,36 ± 2,11	1,6 ± 1,83	0,410

z – zaostrzenie, r – remisja

¹ Wynik wyższy w depresji w porównaniu z manią, $p < 0,01$, test U Manna-Whitneya; Moc testu ($1-\beta$) = 97,2%

W badaniu stwierdzono, że stężenie IFN-γ było wyższe u pacjentów w depresji w porównaniu z pacjentami z epizodami manii ($p < 0,01$; test U Manna-Whitneya).

Korelacje i porównania

U pacjentów z manią stwierdzono, że wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie IFN-γ, a wyższemu stężeniu IFN-γ wyższe stężenie IL-4 oraz wyższa punktacja w Skali Manii Younga. Po uzyskaniu przez pacjentów remisji niższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło niższe stężenie IL-2 oraz niższa punktacja w skali manii Younga.

W trakcie epizodu depresji wyższemu stężeniu IFN-γ towarzyszyło wyższe stężenie IL-10 oraz TNF-α, natomiast w remisji obserwowano, że wyższemu stężeniu IL-6 towarzyszyło wyższe stężenie TNF-α, a temu ostatniemu wyższe stężenie IFN-γ. Ponadto stężenie IFN-γ dodatnio korelowało ze stężeniem IL-1β.

W niniejszym badaniu u starszych pacjentów w manii obserwowano wyższe stężenia IL-1β, a w remisji po epizodzie maniakalnym wraz z wiekiem pacjentów rosło stężenie TNF-α. Wraz z wiekiem pacjentów z depresją rosło stężenie IL-6, pacjenci ci osiągnęli też wyższą punktację w Skali Depresji Hamiltona.

Porównując stężenia cytokin między kobietami a mężczyznami w badanych grupach zaobserwowano, że stężenie TNF-α ($p = 0,08$) i IL-1β ($p = 0,09$) u kobiet w manii było wyższe niż u mężczyzn, choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Stężenie IL-6 w depresji było wyższe u mężczyzn niż u kobiet ($p = 0,05$).

Uwzględniając wszystkich pacjentów zaobserwowano, że im osoby były starsze, tym czas do uzyskania remisji był dłuższy. Ponadto dłuższym epizodom choroby zarówno depresyjnym, jak i maniakalnym, towarzyszyło wyższe stężenie IL-1 β , a dłuższemu czasowi trwania epizodu depresji towarzyszył wzrost stężenia IL-10.

Analiza mocy testów wykazała, że w niektórych wypadkach przy uwzględnieniu liczby badanych osób moc ta nie była wystarczająca. Dotyczyło to w największym stopniu porównania IL-6 mania vs kontrola oraz INF- γ remisja po depresji vs kontrola. Wynikało to z dużej zmienności międzyosobniczej poziomu tych cytokin.

Omówienie

W przeprowadzonym badaniu głównym wynikiem uzyskanym u pacjentów w stanie manii był wzrost stężenia IL-6 w porównaniu z osobami zdrowymi, a także znamienne wyższe stężenie tej cytokiny w manii w stosunku do remisji. Potwierdza to rezultaty, które opisywali w swoich badaniach Maes i wsp. [12] oraz Kim i wsp. [7]. W niniejszym badaniu podwyższonemu stężeniu IL-6 w manii towarzyszył wzrost również prozapalnego INF- γ . Z kolei wzrostowi tej ostatniej cytokiny towarzyszyło większe natężenie objawów klinicznych wyrażające się wyższą punktacją w Skali Manii Younga. W badaniu autorów w remisji manii stężenie IL-10 nadal pozostawało wyższe w porównaniu ze stężeniem u osób zdrowych. Dane na temat cytokin przeciwzapalnych zarówno w manii, jak i w depresji są rzadsze i mniej spójne niż dla cytokin prozapalnych. W dwóch badaniach, w których oceniano stężenie IL-10 w manii [13, 16] nie stwierdzono różnic między badanymi grupami.

W myśl wysuniętej przez Zhao i wsp. [17] hipotezy nadaktywności układu Th1 wielu autorów opisuje w manii wzrost stężenia INF- γ [6, 13, 14, 15]. Jednak dane na temat stężenia tej cytokiny są sprzeczne. W badaniu Liu [16] INF- γ był niższy w manii niż w remisji, a w badaniu Kim z 2007 [7] stężenie INF- γ nie różniło się istotnie między badanymi grupami, tzn. pacjentami w manii, w remisji a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. W przeprowadzonym badaniu ze względu na podwyższone stężenia IL-6 i IL-10 w manii raczej należy rozważać nadaktywność układu Th2 niż Th1. W obecnym badaniu nie stwierdzono wzrostu stężenia TNF- α u pacjentów w manii, jedynie zaobserwowano, że stężenie TNF- α było wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

W badaniu tym w remisji manii odnotowano kilka istotnych statystycznie korelacji; obniżaniu się stężenia IL-6 towarzyszyła niższa punktacja w Skali Manii Younga. Obniżaniu się stężenia TNF- α towarzyszyło mniejsze stężenie INF- γ , a wraz ze spadkiem stężenia INF- γ malało stężenie IL-1 β . Wykazano ponadto, że w manii wraz z wiekiem pacjentów stężenie IL-1 β rosło, w remisji pozytywnie korelowało z wiekiem stężenie TNF- α .

W obecnym badaniu głównym wynikiem uzyskanym u pacjentów w stanie depresji był wzrost stężenia INF- γ oraz IL-1 β w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Wzrost stężenia IL-1 w depresji opisywali już w swoim badaniu Licinio i Wong [9]. W niniejszym badaniu stężenie INF- γ było też znacząco wyższe w depresji w porównaniu z remisją i w porównaniu z manią. W remisji po epizodzie depresji stężenie INF- γ nadal utrzymywało się na wyższym poziomie niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej.

Wzrostowi stężenia IFN- γ towarzyszył wzrost prozapalnego TNF- α oraz przeciwzapalnej IL-10. Odnotowano też, że dłuższemu czasowi trwania epizodu depresji towarzyszył wzrost stężenia IL-10. Stężenie IL-10 u pacjentów z depresją w porównaniu z grupą kontrolną było wyższe, choć nie osiągnęło istotności statystycznej.

W przeprowadzonym badaniu, w przeciwieństwie do badań innych autorów [10, 11, 20], nie stwierdzono u pacjentów z depresją wzrostu stężenia IL-6. Zaobserwowano natomiast, że u mężczyzn stężenie IL-6 było wyższe niż u kobiet. Zarówno stężenie IL-6, jak i nasilenie objawów klinicznych w depresji pozytywnie korelowały z wiekiem. W remisji depresji stężenie IFN- γ pozytywnie korelowało ze stężeniem IL-1 β , a stężenie TNF- α ze stężeniem IFN γ .

Dotychczas w niewielu badaniach oceniano związki między stężeniami poszczególnych cytokin, a zajmowano się raczej takimi danymi demograficznymi jak czas trwania choroby, płeć czy wiek. Autorzy tych prac nie stwierdzili żadnych istotnych zależności między ww., ale też sami wskazywali na ograniczenia metodologiczne w ich badaniach, które być może leżą u podstawy takich wyników [15, 21, 22, 23]. W ostatnim czasie pojawiają się jednak dane sugerujące istnienie dymorfizmu płciowego w kontekście odpowiedzi immunologicznej w chorobach afektywnych. Wskazuje się tu na fakt występowania w zależności od płci niektórych polimorfizmów genów dla cytokin prozapalnych związanych z zaburzeniami nastroju [24, 25, 26]. Na istnienie charakterystycznego dla danej płci wzorca odpowiedzi immunologicznej oraz wpływie na nią typu stresora i czasu jego działania wskazują w swoich badaniach Darnall i Suarez [27] oraz Edwards [28].

Na podstawie wyników uzyskanych w niniejszym badaniu można stwierdzić, że stężenia cytokin u pacjentów z remisją po ostrym epizodzie choroby nadal różnią się od tych uzyskiwanych u osób zdrowych. W remisji po epizodzie manii utrzymywało się podwyższone stężenie IL-10 w porównaniu z osobami zdrowymi. Natomiast w remisji po epizodzie depresji na podwyższonym poziomie utrzymywało się stężenie IFN- γ w stosunku do osób zdrowych. Jak widać, ustąpienie objawów psychopatologicznych mierzonych skalami klinicznymi nie wiąże się z normalizacją stężeń cytokin, która wymaga dłuższego czasu.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy można powiedzieć, że zarówno w depresji, jak i w manii obserwuje się wzrost stężeń cytokin prozapalnych, głównie IL-6 i TNF- α , świadczący o nadmiernej aktywacji odpowiedzi immunologicznej zarówno typu Th1, jak i Th2. W okresie remisji następuje tendencja do normalizacji stężeń cytokin. Można zatem powiedzieć, że zaburzenia układu immunologicznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej mają charakter zależny od fazy choroby. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych danych, by stężenia cytokin móc uznać za wiarygodne biomarkery ChAD.

Dotychczasowe badania nie przyniosły też odpowiedzi na pytanie, czy zmiany w stężeniach cytokin w ostrym epizodzie choroby wynikają z ich roli w patofizjologii ChAD. Uwzględniając wpływ zaburzeń snu i aktywności fizycznej na produkcję cytokin, można przypuszczać, że zmiany w stężeniach cytokin w zaostrzeniach ChAD mogą być wtórne do fizjologicznych objawów manii czy depresji [29, 30]. Niezależnie od stanu faktycznego relacja ta ma charakter dwukierunkowy, a same cytokiny zaos-

trząją objawy choroby. Stąd stosowanie leczenia immunomodulującego w ostrej fazie choroby pozwoli przerwać mechanizm błędnego koła.

Wydaje się, że do rozwoju postępu wiedzy na temat immunopatofizjologii ChAD niezbędne są duże, prospektywne badania zmiennych immunologicznych we wszystkich fazach choroby afektywnej dwubiegunowej w grupie tych samych pacjentów.

Wnioski

U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową istnieją wykładniki nieprawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego noszące cechy zarówno aktywacji, jak i supresji odpowiedzi immunologicznej.

W przeprowadzonym badaniu odnotowano korelacje między natężeniem objawów choroby a stężeniami poszczególnych cytokin. W manii wyższemu stężeniu IFN- γ towarzyszyło większe natężenie objawów choroby wyrażające się wyższą punktacją w Skali Manii Younga. W remisji manii niższe stężenie IL-6 korelowało z mniejszym natężeniem objawów klinicznych.

Profil cytokin, których stężenia osiągnęły istotność statystyczną, różnił się dla manii i depresji. W manii obserwowano podwyższone stężenie IL-6 w stosunku do osób zdrowych, a w depresji w stosunku do osób zdrowych podwyższone było stężenie IFN- γ , IL-1 β i IL-10.

Uzyskanie poprawy klinicznej związane jest ze zmianami w stężeniach poszczególnych cytokin. Po poprawie stanu manii zmniejszyło się istotnie stężenie IL-6. W remisji po epizodzie depresji odnotowano znamienne obniżenie się stężenia IFN- γ .

Оценка некоторых цитокинов при маниакальном и депрессивным эпизодах двухполюсной аффективной болезни

Содержание

Задание. Заданием работы была оценка активности избранных цитокинов при маниакальном и депрессивном эпизодах двухполюсной аффективной болезни, а также при их ремиссии.

Метод. У 76 пациентов (35 госпитализированных по поводу эпизода мании, 41 по поводу депрессии) два раза (при обострении и ремиссии) исследована кровь и при помощи проточной цитометрии проведено определение в сыворотке крови концентрации ИЛ-6 (интерлейкин), ИЛ-10, ИЛ-1 β , TNF- α (фактор некроза опухолей) и ИФН- γ (интерферон). Также два раза оценено утяжеление болезненных симптомов, при использовании клинических шкал мании Юнга и шкалу депрессии Гамильтона. У 78 лиц контрольной группы выше указанные исследования проведены один раз.

Результаты. Концентрация ИЛ-6 при мании была статистически более высокой, чем при ремиссии и в контрольной группе. Концентрация ИЛ-10 при ремиссии после эпизода мании была статистически более высокой, нежели у здоровых добровольцев. При мании найдена высокая корреляция между утяжелением болезненных симптомов и концентрацией ИФН- γ , а при ремиссии после мании между ИЛ-6 а пунктацией в шкале мании Юнга. Концентрация ИФН- γ при депрессии было статистически существенно высшей, чем при ремиссии, мании и в контрольной группе. Концентрация ИФН- γ при ремиссии после эпизода депрессии была, статистически существенно высшей чем в контрольной группе. Концентрация ИЛ-1 β при депрессии была статистически существенно высшей, чем в контрольной группе.

Выводы. Полученные исследовательские результаты подтверждают существование показателей неправильного функционирования иммунологической системы у пациентов

с двухполюсной аффективной болезнью с чертами так активизации, как и иммунологической супрессии. Профиль пцитокин, концентрация которых при остром эпизоде достигает статистическую значимость, отличался при мании и депрессии. Получение клинического улучшения было связано с изменениями в концентрации отдельных цитокин.

L'analyse de l'activité des cytokines choisies pendant l'épisode de manie et de la dépression au cours des troubles bipolaires

Résumé

Objectif. Analyser l'activité des cytokines choisies pendant l'épisode de manie et de la dépression au cours des troubles bipolaires et durant la rémission.

Méthode. On examine 76 patients (35 hospitalisés à cause de l'épisode de manie, 41 à cause de l'épisode de la dépression) ; en usant la cytométrie en flux on examine la concentration de : IL – 6, IL – 10, IL – 1 β , TNF – α , IFN- γ deux fois, la première pendant l'épisode de maladie, la seconde – durant la rémission. La sévérité des symptômes est analysée avec Young Mania Rating Scale et avec Hamilton Depresson Scale. 78 personnes du groupe de contrôle sont examinées une seule fois.

Objectif. Analyser l'activité des cytokines choisies pendant l'épisode de manie et de la dépression au cours des troubles bipolaires et durant la rémission.

Méthode. On examine 76 patients (35 hospitalisés à cause de l'épisode de manie, 41 à cause de l'épisode de la dépression) ; en usant la cytométrie en flux on examine la concentration de : IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ deux fois, la première pendant l'épisode de maladie, la seconde - durant la rémission. La sévérité des symptômes est analysée avec Young Mania Rating Scale et avec Hamilton Depresson Scale. 78 personnes du groupe de contrôle sont examinées une seule fois.

Résultats. La concentration d'IL-6 est plus grande durant la manie que durant la rémission ainsi que dans le groupe de contrôle. La concentration d'IL-10 est plus grande durant la rémission après la manie que dans le groupe du contrôle. Durant la manie on note la corrélation positive de la sévérité des symptômes et de la concentration d'IFN- γ , durant la rémission après la manie - d'IL-6 et des scores de l'échelle de Young. La concentration d'IFN- γ est plus grande durant la dépression que pendant la rémission, la manie et dans le groupe de contrôle. La concentration d'IFN- γ est plus grande pendant la rémission après la dépression que dans le groupe de contrôle. La concentration d'IL-1 β est plus grande pendant la dépression que dans le groupe de contrôle.

Conclusions. Ces résultats montrent l'existence des perturbations dans le système immunologique des patients souffrant des troubles bipolaires. Le profil des cytokines est autre durant la manie que durant la dépression. L'amélioration de l'état clinique se lie avec les changements des concentrations des cytokines particulières.

Piśmiennictwo

1. Smith RS. *The macrophage theory of depression*. Med. Hypotheses 1991; 35: 298–306.
2. Barkhudaryan N, Dunn AJ. *Molecular mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis*. Neurochem. Res. 1999; 24: 1169–1180.
3. Gaillard RC, Spinedi E, Chautard T, Pralong FP. *Cytokines, leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000; 917: 647–657.
4. Banks WA, Kastin AJ. *Relative contributions of peripheral and central sources to level of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: assesment with species-specyfic enzyme immunoassays*. J. Neuroimmunol. 1997; 79: 22–28.
5. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. *Cytokine to brain communication: a new review and analysis of alternative mechanisms*. Life Sci. 1995; 57: 1011–1026.
6. Schaefer M, Schmidt F, Neumer R, Scholler G, Schwarz M. *Interferon-alpha, cytokines and possible implication for mood disorders*. Bipolar Disord. 2002; 4: 111–113.

7. Kim YK, Jung HG, Myrint AM, Kim H, Park SH. *Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2007; 104 (1–3): 91–95.
8. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 597–606.
9. Licinio J, Wong ML. *The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 317–327.
10. Maes M, Bosmans E, De Jongh R. *Increased serum IL-6 and IL-1-R antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression*. Cytokine 1997; 9: 853–858.
11. Mössner R, Mikova O, Kuotsilieri E, Saoud M, Ehliis AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. *Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression*. World J. Biol. Psychiatry 2007; 8: 141–174.
12. Maes M, Bosmans E, Calabrese C, Smith R, Meltzer HY. *Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilisers*. Biol. Psychiatry 1995; 29: 141–152.
13. Su KP, Leu SYL, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SYM. *Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 bipolar mania and subsequent remission*. J. Affect. Disord. 2002; 71: 205–209.
14. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA. *High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2003; 53: 157–165.
15. Kim YK, Myrint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, Steinbush HWM. *T-helper types 1, 2 and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients*. Psychiatry Res. 2004; 129: 267–272.
16. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. *Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder*. J. Neuroimmunol. 2004; 150: 116–122.
17. Zhao RZ, Chen X, Yao Q, Chen C. *TNF-alpha induces interleukin-8 and endothelin-1 expression in human endothelial cells with different redox pathways*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 37: 985–992.
18. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
19. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br. J. Psychiatry 1978; 133: 429–435.
20. Tsao C-W, Lin Y-S, Chen C-C, Bai C-H, Wu S-R. *Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30: 899–905.
21. Knijff EM, Breunis MN, van Geest MC, Kupka RW, Ruwhof C, de Wit HJ, Nolen WA, Drexhage HA. *A relative resistance of T cells to dexamethasone in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2006; 8: 740–750.
22. Pae CU, Lee KU, Han H, Serretti A, Jun TY. *Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population*. Psychiatry Res. 2004; 125: 65–68.
23. Rapaport MH. *Immune parameters in euthymic bipolar patients and normal volunteers*. J. Affect. Disord. 1994; 32: 149–156.
24. Clerici M, Arosio B, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell’osso B, Vergani C, Trabattoni D, Altamura AC. *Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders*. CNS Spectrums 2009; 14: 419–425.
25. Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. *Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression*. Neuropsychobiol. 2005; 52: 202–205.

26. Wong M-L, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. *Polymorphism in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response*. Mol. Psychiatry 2008; 13: 800–812.
27. Darnall BD, Suarez EC. *Sex and gender in psychoneuroimmunology research: past, present and future*. Brain Behav. Immun. 2009; 23: 595–604.
28. Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C. *Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women*. Brain Behav. Immun. 2006; 20: 159–168.
29. Moldovenau AI, Shephard RJ, Sheck PN. *The cytokine response to physical activity and training*. Sports Med 2001; 31: 115–144.
30. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Redline S. *Sleep duration and biomarkers of inflammation*. Sleep 2009; 32: 200–204.

Adres: Agnieszka Remlinger-Molenda
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 27.12.2011
Zrecenzowano: 3.06.2012
Otrzymano po poprawie: 25.06.2012
Przyjęto do druku: 27.06.2012
Adiustacja: A.K.