

Ocena aktywności wybranych elementów układu odpornościowego w depresji

Evaluation of the activity of selected elements of the immune system in depression

Paweł Wójciak¹, Małgorzata Sobieska², Artur Kostrzewa²,
Janusz Rybakowski¹

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

² Katedra Biologii i Ochrony Środowiska AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. K. Wiktorowicz

Summary

Aim. The evaluation of the activity of selected elements of the immune system in depression.

Method. Lymphocyte subsets evaluation (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD4/CD8) was performed in 32 patients with depression (21 women and 11 men in the age from 21 to 66 years) using the flow cytometry method.

The cytokine evaluation (sIL-2R, IL-4, IL-6) was performed in 39 patients with depression (23 women and 16 men in the age from 21 to 66 years) using the ELISA method.

The evaluation was also performed in 32 healthy controls (16 women and 16 men in the age from 23 to 61).

Results. Statistically significant differences were observed in lymphocyte subsets between depressed patients and healthy controls (increase of CD16+, CD4/CD8, decrease of CD3+, CD8+ in depression, decrease of CD3+, CD8+, CD19+ and increase of CD4/CD8 in remission). There were no significant differences between depressed men and women in the above parameters during exacerbation and remission of depression.

Statistically significant differences were observed in cytokine concentration between patients during acute episodes of depressions and healthy controls (higher sIL-2R level, lower IL-4 level), but not in remission. Also, there were no significant differences between men and women in the above parameters during exacerbation and remission of the illness. No correlation was found between age and immunological indicators.

Conclusion. The results obtained confirm changes of immune system activity in depression, including both activation and suppression in the same time. It may suggest an immunological imbalance during depression.

Słowa kluczowe: depresja, cytokiny, populacje limfocytów

Key words: depression, cytokines, lymphocyte subsets

Wstęp

Ostatnie lata przyniosły dynamiczny rozwój badań opisujących aktywność różnych elementów układu odpornościowego w zaburzeniach afektywnych. Zaobserwowano, że ostry oraz przewlekły stres powodują supresję funkcji limfocytów oraz aktywności komórek natural killers (NK) [1]. Na początku lat 80. ukazały się doniesienia wskazujące na osłabioną odpowiedź proliferacyjną *ex vivo* limfocytów u chorych na depresję, a także zmniejszenie się bezwzględnej liczby limfocytów T i B u tych osób [2, 3]. Jednocześnie pojawiły się prace wskazujące na aktywację układu białokrwinkowego w depresji, przejawiającą się między innymi wzrostem liczby leukocytów, granulocytów obojętnochłonnych i monocytów [4, 5, 6]. Zwrócono też uwagę na udział cytokin w patogenezie depresji. Pojawiła się tak zwana makrocząściłkowa teoria depresji zakładająca wzrost poziomu cytokin prozapalnych IL-1 i IL-6 oraz udział tych cytokin w wyzwalaniu dużej części epizodów afektywnych. Teoria ta zakłada, iż obserwowane u pacjentów zmiany zachowania, zaburzenia metabolizmu neuroprzekazników i aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza są następstwem zmian immunologicznych [7].

Innym wykładnikiem aktywacji układu odpornościowego jest wzmożona odpowiedź ostrej fazy. U chorych na depresję zwraca uwagę wzrost stężenia pozytywnych białek ostrej fazy, między innymi haptoglobiny, alfa-1 kwaśnej glikoproteiny, alfa-1 antychymotrypsyny, alfa-1 antytrypsyny, hemopeksyny i ceruloplazminy [8, 9] z jednoczesnym spadkiem stężenia negatywnych białek ostrej fazy, jak na przykład albuminy i transferyny [10, 11].

Poszukując mechanizmów wywołujących wyżej wymienione procesy aktywacji, część badaczy uwagę swą skierowała na wirusy jako hipotetycznych sprawców zaburzeń immunologicznych w depresji. Szczególnie często u osób chorych na depresję stwierdza się podwyższony poziom przeciwciał przeciwko wirusowi HSV [12] oraz wirusowi choroby Borna [13].

Niektórzy badacze sugerują udział procesów autoimmunologicznych w patogenezie depresji, czego dowodem ma być obecność u chorych autoprzeciwciał antyhistonowych [14], przeciwjądrowych [15], przeciw serotoninie i gangliozydom [16], przeciw kardiolinie [16] oraz przeciw komórkom nerwowym i glejowym [17]. Zainteresowanie wielu autorów budzi także wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na stan aktywności układu immunologicznego. Wydaje się, iż leki przeciwdepresyjne wywierają wpływ immunoregulujący na parametry odporności, działając supresyjnie w przypadku jej nadmiernej aktywacji oraz aktywująco w przypadku przewagi procesów hamowania. Tę wielokierunkowość działania potwierdzają badania kliniczne, w których obserwowano między innymi spadek poziomu IL-6 po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych [18, 19], spadek podwyższonej liczby monocytów po 6 tygodniach kuracji lekami trójpierścieniowymi [20], ale także wzrost produkcji IL-1, IL-2 i IL-3 po terapii kłomipraminą w stosunku do wartości sprzed leczenia [21].

Material i metody

Osoby badane

Badaniem objęto chorych hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu. Na przeprowadzenie badania wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna przy AM w Poznaniu. Do badania włączono osoby z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową, spełniające kryteria rozpoznania dużej depresji według DSM-IV oraz epizodu depresji umiarkowanego i ciężkiego bez objawów psychotycznych według ICD-10.

Warunkiem włączenia pacjentów do badania był brak współistniejących schorzeń o podłożu autoimmunologicznym oraz schorzeń somatycznych wpływających na aktywność układu immunologicznego, a także ostrych schorzeń infekcyjnych i alergicznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem.

Wszyscy chorzy zostali poinformowani o celu i metodyce przeprowadzanych badań. W badaniu wzięły udział osoby, które wyraziły na to pisemną zgodę.

Grupę badaną, w której oznaczano cytokiny, stanowiło 39 pacjentów z zespołem depresyjnym (23 kobiety, 16 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z depresją wynosił 44 lata (mediana 45, minimum 21, maksimum 66 lat). Wśród chorych z depresją 23 osoby (13 kobiet i 10 mężczyzn) cierpiały na zaburzenia afektywne jednobiegunowe, 16 osób (10 kobiet i 6 mężczyzn) na zaburzenia afektywne dwubiegunowe.

Grupę badaną, w której oznaczano populację limfocytów, stanowiło 32 pacjentów z zespołem depresyjnym (21 kobiet, 11 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z depresją wynosił 43 lata (mediana 45, minimum 21, maksimum 66 lat). Wśród chorych z depresją 21 osób (12 kobiet i 9 mężczyzn) cierpiało na zaburzenia afektywne jednobiegunowe, 11 osób (9 kobiet i 2 mężczyzn) na zaburzenia afektywne dwubiegunowe.

Grupę kontrolną stanowiły 32 osoby (16 kobiet, 16 mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 39 lat (mediana 34, minimum 23, maksimum 61 lat). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano osoby, u których na podstawie wywiadu wykluczono istnienie schorzeń autoimmunologicznych, przewlekłych schorzeń somatycznych zaburzających funkcję układu immunologicznego oraz ostrych schorzeń alergicznych i infekcyjnych w ciągu 4 tygodni przed badaniem. Warunkiem włączenia do badań było także niewystępowanie w wywiadzie depresji oraz innych schorzeń psychicznych.

Podczas pobytu w Klinice Psychiatrii chorzy poddawani byli leczeniu farmakologicznemu. Spośród 39 badanych pacjentów 3 przyjmowało fluoksetynę, 3 sertralinę, 5 paroksetynę, 4 citalopram, 7 wenlafaksynę, 4 mirtazapinę, 3 mianserynę, 7 klomipraminę, 2 amitryptylinę i 1 imipraminę. W grupie pacjentów, u których oznaczano cytokiny, znaczącą poprawę uzyskano po średnio 59 dniach farmakoterapii; w grupie, w której oceniano populację limfocytów – po średnio 62 dniach leczenia.

Badania kliniczne

W celu zakwalifikowania do badania w grupie osób z zespołem depresyjnym dokonywano oceny chorego na podstawie skali HDRS (Hamilton Depression Rating Scale – Skala Depresji Hamiltona), wersji obejmującej 21 cech. Do badania włączeni

zostali chorzy, którzy uzyskali powyżej 18 punktów. Ponownie krew pobierano, gdy wynik HDRS spadał poniżej 7 punktów, co traktowano jako kryterium remisji. Średni odstęp czasu między ocenami wynosił dla badania cytokin 59 dni, dla populacji limfocytów 62 dni.

Badania eksperymentalne

U każdego chorego pobierano krew dwukrotnie: w momencie zaostrzenia się oraz w momencie remisji choroby; w grupie kontrolnej – jednokrotnie.

Do pomiaru cytokin pobierano 10 ml krwi „na skrzep”, z tego samego wkłucia – 2 ml krwi na wersenian dwupotasowy (K_2EDTA) do oznaczania populacji limfocytów.

Do oceny cytokin wykorzystano metodę ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay; testy immunoenzymatyczne w fazie stałej); do oceny subpopulacji limfocytów – metodę cytometrii przepływowej.

Wyniki

Tabela 1 przedstawia porównanie parametrów populacji limfocytów u osób z depresją w okresie ostrego epizodu choroby z parametrami uzyskanymi w trakcie remisji.

Tabela 1. Wartości populacji limfocytów (liczba komórek/ mm^3) u 32 chorych na depresję w okresie ostrego epizodu choroby oraz w trakcie remisji

Parametr	Depresja – ostry epizod HDRS > 18		Depresja – remisja HDRS < 7		Różnica – ostry epizod vs. remisja
	średnia	SD	średnia	SD	
limfocyty	2005	599,5	1897	486,4	n.s.
CD 3+	1454	444,7	1422	390,5	n.s.
CD 4+	947	285,9	918	271,4	n.s.
CD 8+	402	183,3	402	183,3	n.s.
CD 16+	310	165,9	275	135,6	n.s.
CD 19+	213	108,1	178	95,2	n.s.
CD 4/CD 8	2,73	1,2	2,66	1	n.s.

Nie stwierdzono istotnych różnic między parametrami populacji limfocytów u osób z depresją w ostrym epizodzie choroby i w fazie remisji.

W tabeli 2 przedstawiono porównanie wyników uzyskanych u chorych z depresją w okresie zaostrzenia się oraz remisji choroby z wynikami grupy kontrolnej osób zdrowych pod względem populacji limfocytów.

U osób z depresją w fazie zaostrzenia się choroby stwierdzono statystycznie istotny wzrost, w porównaniu z grupą kontrolną, liczby komórek CD16+ i stosunku CD4/CD8 oraz spadek liczby komórek CD3+ i CD8+. U osób z depresją w okresie remisji

Tabela 2. Wartości populacji limfocytów (liczba komórek/ mm³) uzyskane w grupie kontrolnej 32 osób oraz ich porównanie z wynikami uzyskanymi w fazie zaostrzenia się i remisji choroby

Parametr	Grupa kontrolna		Różnica grupa kontrolna vs. depresja zaostrzenie się	Różnica grupa kontrolna vs. depresja remisja
	średnia	SD		
limfocyty	2232	794,5	n.s.	n.s.
CD 3+	1763	635,7	↓	↓
CD 4+	1019	456,1	n.s.	n.s.
CD 8+	634	279,4	↓	↓
CD 16+	228	153,4	↑	n.s.
CD 19+	241	152,6	n.s.	↓
CD 4/CD 8	1,8	0,9	↑	↑

↓ wynik niższy niż w grupie kontrolnej, $p < 0,05$, test Manna–Withneya

↑ wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, $p < 0,05$, test Manna–Withneya

stwierdzono statystycznie istotny spadek, w porównaniu z grupą kontrolną, liczby komórek CD3+, CD8+ i CD19+ oraz wzrost stosunku CD4/CD8.

Ocena wpływu wieku, wieku zachorowania oraz płci pacjenta na parametry populacji limfocytów w fazie zaostrzenia się i remisji depresji nie wykazała istnienia zależności między tymi czynnikami a aktywnością układu odpornościowego. Stwierdzono dodatnią korelację między liczbą komórek CD 16+ a czasem trwania choroby dla pacjentów w okresie jej zaostrzenia się.

Tabela 3 pokazuje różnice w poziomie badanych cytokin między chorymi na depresję w okresie ostrego epizodu choroby i w trakcie remisji.

Tabela 3. Poziomy cytokin (pg/ ml) u 39 chorych na depresję w okresie ostrego epizodu choroby oraz w okresie remisji

Parametr	Depresja – ostry epizod HDRS > 18		Depresja – remisja HDRS < 7		Różnica: ostry epizod vs. remisja
	średnia	SD	średnia	SD	
sIL-2R	193,9	59,5	211,8	92,3	n.s.
IL-4	476,1	398	459,4	355,8	↓
IL-6	6,2	15,6	2,2	5,6	n.s.

↓ wynik niższy w okresie ostrego epizodu choroby, $p < 0,05$, test Manna–Withneya

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie sIL-2R i IL-6 między ostrym epizodem choroby a remisją. Osoby w fazie ostrego epizodu choroby miały niższy poziom IL-4 w stosunku do okresu remisji, różnica ta zbliżona jest do statystycznie istotnej.

W tabeli 4 przedstawiono porównanie poziomu cytokin uzyskanego u chorych z depresją w okresie zaostrzenia się oraz remisji choroby z poziomami uzyskanymi w grupie kontrolnej.

Tabela 4. Poziomy cytokin (pg/ ml) uzyskane w grupie kontrolnej 32 osób oraz ich porównanie z wynikami uzyskanymi w fazie zaostrzenia się i remisji choroby

Parametr	Grupa kontrolna		Różnica grupa kontrolna vs. depresja zaostrzenie się	Różnica grupa kontrolna vs. depresja remisja
	średnia	SD		
sIL-2R	161,9	52,9	↑	n.s
IL-4	720,4	272,8	↓	n.s
IL-6	0,53	1,5	↑	n.s

↓ wynik niższy niż w grupie kontrolnej, $p < 0,05$, test Manna–Withneya

↑ wynik wyższy niż w grupie kontrolnej, $p < 0,05$, test Manna–Withneya

U osób z depresją w okresie ostrego epizodu choroby zaobserwowano, w porównaniu z grupą kontrolną, istotnie wyższy poziom sIL-2R oraz niższy poziom IL-4. Stwierdzono także, w stosunku do grupy kontrolnej, zbliżający się do istotności wyższy poziom IL-6. Nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem poziomu cytokin między chorymi na depresję w fazie remisji a grupą kontrolną. Płeć, wiek oraz wiek zachorowania pacjenta nie wpływały na poziom cytokin w okresie zaostrzenia się i remisji depresji. Nie stwierdzono także zależności między czasem trwania choroby a poziomem cytokin.

Omówienie

Uzyskane wyniki wskazują na zmiany w zakresie badanych parametrów układu odpornościowego u chorych na depresję. W okresie zaostrzenia się depresji zaobserwowano statystycznie istotny spadek liczby limfocytów CD3+ oraz limfocytów CD8+ (będących składnikiem odpowiedzi komórkowej) w stosunku do grupy kontrolnej. Badana grupa osób z depresją charakteryzowała się też obniżoną (choć nie w sposób statystycznie istotny) średnią liczbą limfocytów CD4+, CD19+ (populacja limfocytów B) oraz całej puli limfocytów T. Jednocześnie, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano statystycznie istotny wzrost stosunku CD4/CD8, który wynika ze znaczącego obniżenia się liczby limfocytów cytotoksyczno-supresorowych CD8+.

Badana populacja chorych na depresję cechuje się także statystycznie istotnym wzrostem liczby komórek NK (CD16+). Może to przemawiać za istnieniem u nich utajonej infekcji wirusowej. Jednocześnie podwyższony poziom limfocytów CD16+ koreluje z obserwowanym u tych chorych podwyższonym stężeniem sIL-2R. Ten ostatni jest traktowany jako wykładnik aktywności IL-2, głównego stymulatora aktywności komórek NK. Komórki NK regulują także odpowiedź immunologiczną typu komórkowego. Regulacja ta może mieć charakter supresji. Limfocyty NK wykazują efekt cytotoksyczny w stosunku do tymocytów oraz hamują proliferację cytotoksycznych limfocytów T [22].

Uzyskane wyniki znajdują potwierdzenie w literaturze. Schleifer i wsp. [2] oraz Kronfol i House [3] obserwowali obniżoną liczbę limfocytów u chorych na depresję. Schleifer i wsp. [2] opisywali u takich chorych obniżoną liczbę limfocytów T, Maraz-

ziti i wsp. [23] oraz Maes i wsp. [24] obniżoną liczbę limfocytów CD8+, Maes i wsp. [24] oraz Darko i wsp. [25] wzrost stosunku CD4/CD8, Schleifer i wsp. [2] obniżoną liczbę limfocytów B, Seidel i wsp. [26] zaś oraz Ravindram i wsp. [27] podwyższoną liczbę komórek NK.

Wyniki badań nad aktywnością układu immunologicznego w depresji uzyskiwane w okresie dwóch ostatnich dekad przynosiły informacje zarówno o supresji, jak i o aktywacji immunologicznej u chorych. Pojawiła się hipoteza, że aktywacja i zahamowanie układu immunologicznego odpowiadają różnym populacjom pacjentów z depresją [28]. Obserwowany w pracy spadek liczby limfocytów, limfocytów T, limfocytów B oraz komórek CD4+ i CD8+ może wynikać z tych właśnie przesłanek. Według Służewskiej i wsp. [29] cechy nieswoistej aktywacji układu immunologicznego charakteryzują głównie pacjentów z depresją lekooporną, badani zaś w niniejszej pracy należeli do tak zwanej grupy „responders”, czyli osób dobrze reagujących na zastosowane leczenie przeciwdepresyjne.

Obserwowane odchylenia w zakresie populacji limfocytów zbliżone są do wyników uzyskiwanych podczas badań nad stresem [30]. Wskazuje się w nich na istnienie zarówno w depresji, jak i w stresie równoległe zachodzących procesów aktywacji i supresji układu immunologicznego, depresję traktować można więc jako model przewlekłego stresu, w którym towarzyszące chorobie zaburzenia funkcjonowania, pojawiające się problemy w życiu osobistym i zawodowym, a także niezbędna niekiedy hospitalizacja mają charakter dodatkowych, ostrych stresorów [31].

Niektórzy autorzy sugerują, iż występujące w tej chorobie zaburzenia immunologiczne oraz towarzyszące im zaburzenia zachowania mają charakter adaptacyjny w przebiegu ostrych oraz przewlekłych schorzeń ogólnoustrojowych [32], między innymi subklinicznie rozwijającej się infekcji lub reaktywacji istniejącej infekcji wirusowej. Hipotezę tę wspierają doniesienia o podwyższonym u chorych na depresję poziomie przeciwciał przeciwko wielu wirusom, głównie zaś wirusowi herpes, oraz obecność objawów przypominających depresję u osób cierpiących na zespół przewlekłego zmęczenia (CFS – Chronic Fatigue Syndrome) lub zespół zmęczenia poinfekcyjnego (PVFS – Post Viral Fatigue Syndrome) pojawiający się jako odległe powikłania infekcji wirusowej [32]. Obserwowany w pracy wzrost liczby komórek NK może być pochodną subklinicznej infekcji o charakterze wirusowym u chorych na depresję.

Obecność w badanej grupie chorych na depresję zaburzeń równowagi immunologicznej przebiegających z cechami zarówno supresji, jak i pobudzenia zdają się wspierać uzyskane wyniki w zakresie cytokin.

W porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano statystycznie istotny wzrost poziomu sIL-2R oraz spadek IL-4. Poziom IL-6 w badanej grupie był także wyższy od poziomu w grupie kontrolnej, a jego wartość zbliżała się do statystycznej istotności ($p = 0,054$). Wyniki te dokładnie powielają rezultaty uzyskane przez innych autorów. Podwyższony poziom IL-6 oraz sIL-2R opisują między innymi Frommberger i wsp. [33], Kubera i wsp. [34], Służewska i wsp. [35].

Wydaje się obecnie, że to właśnie cytokiny wykazują najbliższy związek z patogenezą depresji – zaangażowane są w liczne procesy w ośrodkowym układzie

nerwowym (między innymi sen, apetyt, zachowanie, regulację temperatury, regulację neuroendokrynną), których zaburzenia są integralnie związane z tą chorobą [36], ich poziom zaś odzwierciedla znacznie dokładniej procesy zachodzące w układzie immunologicznym niż inne parametry odporności. Dwie duże metaanalizy oceniające wyniki badań nad aktywnością układu immunologicznego w depresji [1, 37] wykazały, iż liczba takich komórek, jak monocyty, komórki NK, limfocyty B oraz T zmieniała się w bardzo szerokim zakresie między różnymi badaniami oraz że nie znaleziono jednoznacznego związku między tymi parametrami a chorobą. Związek taki wydaje się natomiast wyraźnie widoczny dla cytokin, szczególnie tak zwanych prozapalnych (a więc między innymi IL-6). Stres związany z zaostrzeniem się choroby i towarzyszącymi temu komplikacjami (na przykład hospitalizacją) jest uznawany za bardzo silny czynnik uwalniający IL-6 [38].

Prozapalne cytokiny wywierają wielokierunkowy wpływ na procesy zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowym, uruchamiają kaskadę wydarzeń prowadzących w konsekwencji do znaczącego zaburzenia równowagi neuroimmunologicznej. U osób z depresją obserwuje się słaby efekt immunosupresyjny glikokortykosteroidów. Wynika on z faktu, że cytokiny mają zdolność zaburzania funkcji receptorów dla glikokortykosteroidów. Konsekwencją tych zjawisk jest paradoksalne współistnienie u chorych na depresję hiperkortyzolemii i podwyższonego poziomu cytokin prozapalnych, a więc jednoczesowego występowania procesów hamowania i pobudzania układu immunologicznego [30, 39]. Zaznaczyć należy także, iż IL-6, której podwyższony poziom stwierdzono w niniejszym badaniu, odgrywa kluczową rolę w procesach degradacji tryptofanu, niezbędnego do syntezy serotoniny [40].

Podwyższony poziom sIL-2R także wiąże się z wyżej wymienionymi zjawiskami. Jest on uważany za wykładnik wydzielania IL-2 oraz wskaźnik opisujący aktywność różnych chorób o podłożu immunologicznym [41]. Rola sIL-2R nie jest do końca poznana, sugeruje się także jego udział w ograniczaniu aktywacji układu immunologicznego przez wiązanie krążącej IL-2 i tworzenie nieaktywnych kompleksów [42].

IL-4, należąca do tak zwanych cytokin przeciwzapalnych, wydaje się występować w obniżonym stężeniu w stosunku do stężenia w grupie kontrolnej jako wyraz przewagi cytokin prozapalnych. Jak wspomniano wcześniej, taki obraz zmian w odpowiedzi immunologicznej może sugerować obecność subklinicznej infekcji wirusowej, mogącej stanowić czynnik spustowy kaskady procesów, których efektem jest epizod afektywny. Dodać należy, iż stres oraz IL-6 uważane są za czynniki o bardzo silnym potencjale reaktywującym latentną infekcję wirusem herpes [43].

Podsumowując zaznaczyć trzeba, iż współwystępowanie cech aktywacji i supresji układu immunologicznego w stresie i depresji znajduje potwierdzenie w literaturze – ciekawym przykładem jest tutaj praca Dobbina i wsp. [44], którzy obserwowali u osób poddanych działaniu stresu podwyższony poziom IL-1 β oraz obniżoną aktywność proliferacyjną limfocytów.

Powtórna ocena parametrów układu immunologicznego w niniejszej pracy odbywała się po uzyskaniu przez chorych klinicznej poprawy stanu psychicznego (wynik w Skali Depresji Hamiltona poniżej 7 punktów). Po leczeniu statystycznie istotna różnica w parametrach między chorymi na depresję a grupą kontrolną utrzymywała

się dla komórek CD3+, CD8+ (obniżona liczba w stosunku do grupy kontrolnej) oraz stosunku CD4/CD8 (podwyższony poziom w porównaniu z grupą kontrolną). Pojawiła się statystycznie istotna różnica dla limfocytów CD19+ (obniżona liczba w porównaniu z grupą kontrolną). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla limfocytów CD16+, natomiast porównanie parametrów otrzymanych dla chorych włączonych do leczenia z parametrami uzyskanymi w momencie klinicznej remisji nie wykazało znaczącej różnicy między oboma pomiarami.

Biorąc pod uwagę uzyskane średnie wyniki nastąpił, w porównaniu z parametrami wyjściowymi (zaostrenie się choroby), spadek liczby wszystkich limfocytów, spadek liczby komórek CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ oraz zmniejszył się stosunek CD4/CD8. Dla limfocytów CD19+ spadek ten był na tyle istotny, iż pojawiła się statystycznie istotna różnica między parametrami w remisji a grupą kontrolną. Pierwotnie podwyższona liczba komórek NK w stosunku do grupy kontrolnej po zastosowaniu leczenia nadal była wyższa w zakresie wartości średnich, ale utraciła statystyczną istotność.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki zdają się świadczyć o pewnym działaniu supresyjnym leków przeciwdepresyjnych na układ immunologiczny. Działanie leków przeciwdepresyjnych wyraźniej zaznaczone było w przypadku cytokin, które wydają się bardziej swoistym i czułym wykładnikiem stanu układu immunologicznego w depresji. Zastosowane leczenie spowodowało zbliżenie się wyników osób z depresją do wyników grupy kontrolnej. Osoby chore na depresję w stadium klinicznej remisji nie różniły się już w sposób statystycznie istotny od osób zdrowych.

Istotny wydaje się fakt, iż zaobserwowano obniżanie się w trakcie leczenia poziomu IL-6 uznawanej za główną cytokinę włączoną w patogenezę zaburzeń depresyjnych. Wyniki te świadczą o supresyjnym działaniu leków przeciwdepresyjnych, a w przypadku cytokin także o normalizującym parametry immunologiczne, w stosunku do osób zdrowych, profilu ich działania.

Podobne wnioski spotkać można analizując literaturę. Maes i wsp. [45] podają, iż efektywne leczenie przeciwdepresyjne, niezależnie od rodzaju stosowanego leku przeciwdepresyjnego, powoduje normalizację odchyleń w aktywności odpowiedzi tak humoralnej, jak i komórkowej. Rothermundt i wsp. [31] mówią o immunomodulującym działaniu antydepresantów, Yirmiya [32] sugeruje, iż leki przeciwdepresyjne działają w zależności od zmian w aktywności układu immunologicznego obserwowanych u chorego: w przypadku aktywacji immunologicznej wywierają wpływ hamujący, w przypadku supresji aktywują funkcje odpornościowe, u chorych zaś na depresję bez istotnych zmian w parametrach immunologicznych nie wywierają żadnego wpływu na te parametry.

Uzyskane wyniki wskazują iż wiek, wiek zachorowania i płeć nie mają istotnego wpływu na poziom poszczególnych parametrów układu odpornościowego w depresji; jest to zgodne ze spostrzeżeniami Herberta i Cohena [37] oraz Schleifera i wsp. [2].

Mimo coraz większej wiedzy na temat mechanizmów immunologicznych zachodzących w depresji oraz coraz lepszej znajomości mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych, nadal otwarte pozostaje pytanie, czy zmiany w aktywności poszczególnych parametrów odporności wynikają bezpośrednio z działania leków przeciwdepresyjnych, czy też wiążą się raczej z uzyskaną poprawą stanu klinicznego w zakresie nastroju i funkcjonowania [46].

Wnioski

1. U osób chorych na depresję, w okresie ostrego epizodu choroby oraz w okresie remisji, istnieją statystycznie istotne różnice w aktywności wybranych parametrów układu immunologicznego w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. Uzyskane wyniki świadczą o współistnieniu u chorych na depresję procesów aktywacji oraz supresji w obrębie układu odpornościowego wskazujących na zaburzenie równowagi immunologicznej.
3. Leczenie farmakologiczne wpływa immunoregulująco na aktywność układu odpornościowego u chorych na depresję. Leki przeciwdepresyjne wykazywały działanie immunosupresyjne na populacje limfocytów, ich wpływ zaś na cytokiny skutkowało normalizacją wyników w stosunku do grupy kontrolnej.
4. Wiek oraz płeć nie wpływają w sposób istotny na parametry oraz aktywność układu immunologicznego w depresji.

Оценка активности избранных элементов иммунологической системы при депрессии

Содержание

Задание. Оценка активности избранных элементов иммунологической системы при депрессии.

Метод. Проведена оценка популяции лимфоцитов (CD)3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD 4 (CD8) у 32 пациентов с депрессией (12 женщин и 11 мужчин в возрасте 21–66 лет). Для определений использован метод проточной цитометрии. Содержание цитокинов (sIL-2R, IL-4, IL-6) оценено у 39 пациентов с депрессией (23 женщины и 16 мужчин в возрасте 21–66 лет) с использованием метода ELISA. Контрольную группу составляли 32 здоровых добровольцев (16 женщин и 16 мужчин в возрасте 23–61 лет).

Результаты. Определена статистически существенная разница в радиусе популяции лимфоцитов между больными депрессией и контрольной группой / при утяжелении состояния здоровья рост CD16+, CD 4 CD8, уменьшение CD3+, CD8+. При ремиссии уменьшение CD3+, CD8+, CD 19+, увеличение CD4 (CD 8). Не отмечено существенной разницы между женщинами и мужчинами в радиусе указанных параметров в периоде обострения и ремиссии при депрессии. Найдены статистически существенные различия в радиусе содержания цитокинов между больными депрессией в периоде обострения и контрольной группой (более высокий уровень sIL-2R, высший уровень IL-4), этой зависимости не отмечено у больных при ремиссии. Не отмечено существенной разницы между женщинами больными депрессией в радиусе указанных параметров в периоде обострения и ремиссии болезни. Не отмечено разниц между возрастом и параметрами иммунологической системы.

Результаты. Полученные результаты исследований подтверждают наличие изменений активности иммунологической системы при депрессии. Отмечено также появление как черт активации, так и супрессии устойчивости, что, по-видимому, свидетельствует о нарушении иммунологического равновесия у больных депрессией.

Beurteilung der Aktivität ausgewählter Elemente des Immunsystems in Depression

Zusammenfassung

Ziel. Die Beurteilung der Aktivität des Immunsystems in der Depression.

Methode. Es wurde die Population der Lymphozyten bei 32 Patienten mit Depression (21 Frauen, 11 Männer, im Alter von 21 bis 66 Jahren) beurteilt (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD4/CD8). Zur Bestimmung wurde die Methode der Zytometrie angewandt. Der Zytokinenspiegel (sIL - 2R, IL-4, IL-6) wurde bei 39 Patienten mit der Depression mit der ELISA Methode beurteilt

(23 Frauen, 16 Männer, im Alter von 21 bis 66 Jahren). Die Kontrollgruppe bildeten 32 gesunde Probanden (16 Frauen und 16 Männer, im Alter von 23 bis 61 Jahren).

Ergebnisse. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Bereich der Population der Lymphozyten zwischen den Depressionskranken und der Kontrollgruppe festgestellt (in der Exzerbation die Steigerung von CD16+, CD4/CD8, Senkung von CD3+, CD8+, in der Remission Senkung von CD3+, CD8+, CD19+, Steigerung von CD4/CD8). Es wurde kein bedeutender Unterschied zwischen den Frauen und den Männern im Hinblick auf die genannten Parameter in der Zeit der Exzerbation und Remission festgestellt. Es wurden statistisch signifikante Unterschiede im Hinblick auf den Zytokinenspiegel zwischen den Depressionskranken in der Zeit der Exzerbation und der Kontrollgruppe bemerkt (höherer sIL-2R Spiegel, niedrigerer IL-4 Spiegel); diese Abhängigkeit wurde bei den Kranken in der Remissionszeit nicht bemerkt. Es wurde kein bedeutender Unterschied zwischen den depressionskranken Frauen und Männern im Hinblick auf die obigen Parameter in der Zeit der Exzerbation und Remission bemerkt.

Es wurden keine Zusammenhänge zwischen dem Alter und den Parametern des Immunsystems festgestellt.

Schlussfolgerungen. Die erzielten Ergebnisse bestätigen die Veränderungen der Aktivität des Immunsystems in der Depression. Es wurde aber gleichzeitiges Auftreten sowohl der Aktivierungseigenschaften als auch Suppression der Immunität bemerkt, was von der Störung des immunologischen Gleichgewichts bei den Depressionskranken zeugt.

L'évaluation de l'activité des éléments choisis du système immunologique pendant la dépression

Résumé

Objectif. Evaluer l'activité des éléments choisis du système immunologique pendant la dépression.

Méthode. On examine le sous-ensemble des lymphocytes (CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, CD4/CD8) des 32 patients souffrant de la dépression (21 femmes et 11 hommes, âgés – 21–66 ans) en utilisant la méthode de la cytométrie. Le niveau des cytosines (sIL-2R, IL-4, IL-6) est mesuré avec la méthode ELISA chez 39 patients dépressifs (23 femmes, 16 hommes, âgés – 21–66 ans). Le groupe de contrôle – 32 personnes saines (16 femmes, 16 hommes, âgés – 23–61 ans).

Résultats. On observe la signifiante différence du sous-ensemble des lymphocytes des patients dépressifs et du groupe de contrôle (pendant l'aggravation on note l'augmentation de CD16+, de CD4/CD8 et la diminution de CD3+, de CD8+, pendant la rémission on note la diminution de CD3+, de CD8+, CD19+ et on note l'augmentation de CD4/CD8). Les hommes et les femmes ne diffèrent point quant à ces paramètres.

On constate l'existence de signifiantes différences du niveau des cytosines des patients et du groupe de contrôle (le niveau plus élevé de sIL-2R, le niveau moins élevé de IL-4), cette corrélation n'est pas observée pendant la rémission. Les hommes et les femmes ne diffèrent point aussi quant à ces paramètres. On ne note non plus de corrélation de l'âge et des paramètres du système immunologique.

Conclusions. Ces résultats attestent les changements de l'activité du système immunologique pendant la dépression. On observe en même temps l'activation et la suppression. Cela suggère le trouble de l'équilibre du système immunologique des patients dépressifs.

Piśmiennictwo

1. Irwin M. *Immune correlates of depression*. Adv. Exper. Med. Biol. 1999; 461: 1–24.
2. Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin D, Davis KL, Stein M. *Lymphocyte function in major depressive disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1984; 41: 484–486.
3. Kronfol Z, House DJ. *Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls*. Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80: 142–147.

4. Irwin M. *Depression and immune function*. Stress Med. 1998; 4: 95–103.
5. Służewska A, Wiktorowicz K, Mackiewicz SH, Rybakowski JK. *The effect of short-term treatment with lithium and carbamazepine on some immunological indices in depressed patients*. Lithium 1994; 5: 41–46.
6. Maes M, Stevens W, Peeters D, De Clerck L, Scharpe S, Bridts C, Schotte C, Cosyns P. *Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia : hallmarks of severe depression*. J. Psychiatr. Res. 1992; 26: 125–134.
7. Smith RS. *The macrophage theory of depression*. Med. Hypoth. 1991; 35: 298–306.
8. Healy D, Calvin J, Whitehouse AM. *Alpha-1 – acid glycoprotein in major depressives and eating disorders*. J. Affect. Disord. 1991; 22: 13–20.
9. Maes M, Scharpe S, Van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, Suy E. *Higher alpha-1 – antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression. Futher evidence for existence of an inflammatory response during that illness*. J. Affect. Disord. 1992; 24: 183–192.
10. Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT. *Elevated levels of acute phase proteins in major depression*. Biol. Psychiatry 1992; 32: 1035–1041.
11. Song C, Dinan T, Leonard BE. *Changes in immunoglobulines, complement and acute phase protein levels in depressed patients and normal controls*. J. Affect. Disord. 1994; 30: 283–288.
12. Cappel R, Gregoire E, Thiry L, Sprecher S. *Antibody and cellmediated immunity to herpes simplex virus in psychotic depression*. J. Clin. Psychiatry 1978; 39: 266–268.
13. Bode L, Durnwald R, Rantam FA, Ferszt R, Ludwig H. *First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders*. Mol. Psychiatry 1996; 1: 200–212.
14. Villemain F, Magnin M, Feuillet-Fieux MN, Zarifian E, Loo H, Bach JF. *Antihistone antibodies in schizophreria and affective disorders*. Psychiatr. Res. 1988; 24: 53–60.
15. Deberdt R, Van Hooren J, Biesbrouk M, Amery W. *Antinuclear factor positive in mental depression : a single disease entity?* Biol. Psychiatry 1976; 11: 69–74.
16. Schott K, Batra A, Klein R, Bartels M, Koch W, Berg PA. *Antibodies against serotonin and gangliosides in schizophreria and major depressive disorders*. Eur. Psychiatry 1992; 7: 209–212.
17. Shima S, Yamo K, Sugiura M, Tokunaga Y. *Anticerebral antibodies in funcional psychoses*. Biol. Psychiatry 1991; 29: 322–328.
18. Xia Z, DePiere JW, Nassberger L. *Tricyclic antidepressants inhibit IL-6 and TNF release in human blood monocytes and IL-2 and interferon in T cells*. Immunopharmacol. 1996; 34: 27–37.
19. Służewska A, Rybakowski J, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine*. Ann. NY Acad. Sc. 1995; 762: 474–476.
20. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Major depressive disorder is associated with the elevated monocyte counts*. Acta Psychiatr. Scand. 1996; 94: 198–204.
21. Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti J, Djaldetti M, Bessler H. *Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment*. Biol. Psychiatry 1994; 35: 42–47.
22. Lasek W. *Cytotoksyczność komórkowa naturalna i zależna od przeciwciał*. W: Jakubisiak M, red. *Immunologia*. Warszawa: PWN; 1995, s. 320–321.
23. Marazziti D, Ambrogio F, Vanacore R, Mignani V, Savino M, Palego L, Cassano GB, Akiskal MS. *Immune cell imbalance in major depressive and panic disorder*. Neuropsychobiol. 1992; 26, 1–2: 23–26.
24. Maes M, Stevens W, DeClerck L, Bridts C, Peeters D, Schotte C, Cosyns P. *Immune disorders in depression: higher T helper/T supsressor cytotoxic cell ratio*. Acta Psychiatr. Scand. 1992; 86, 6: 423–431.
25. Darko DF, Lucas AH, Gillin JC, Risch SC, Golshan S, Hamburger RN, Silverman MB, Janowsky DS. *Cellular immunity and the hypothalamic-pituitary axis in major affective disorder: a preliminary study*. Psychiatry Res. 1988; 25: 1–9.
26. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirschner H. *Increased natural killer cells and related cytokines in major depression*. Clin. Immunol. Immunopathol. 1996; 78, 1: 83–85.

27. Ravindram AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. *Circulating lymphocyte subsets in major depression and dysthymia with typical and atypical features*. Am. J. Psychiatry 1998; 84 (2): 218–222.
28. Miller AH. *Rola układu immunologicznego w depresji*. WPA Bull. Depr. 2000; 4, 20: 3–6.
29. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Zmiany immunologiczne a oporność w leczeniu depresji*. Post. Psychiatr. Neurol. 1995; 4: 231–237.
30. Raison ChL, Miller A. *The neuroimmunology of stress and depression*. Semin. Clin. Neuropsychiatry 2001; 6, 4: 277–294.
31. Rothermundt M, Volker A, Peters M, Fenker J, Gutbrodt H, Kirchner H. *Immunocompetent cells in melancholic and non-melancholic major depression*. Psychoneuroimmunology. Hypotheses and current research. Adv. Biol. Psychiatry 2001; 20: 87–97.
32. Yirmiya R. *Cytokines, „depression due to a general medical condition”, and antidepressant drugs*. W: Danzer R i in. *Cytokines, stress and depression*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999, s. 283–306.
33. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. *Interleukin-6 plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1977; 247: 228–233.
34. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zięba A, Dudek D, Nowak G, Maes M. *Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in depression. Comparison between the acute state and after remission*. Pol. J. Pharmacol. 2000; 52: 237–241.
35. Służewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. *Indicators of immune activation in major depression*. Psychiatry Res. 1996; 64: 161–167.
36. 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*. Molec. Psychiatry 1999; 4: 317–327.
37. Herbert TB, Cohen S. *Depression and immunity. A meta-analytic review*. Psychol. Bull. 1993; 113: 472–486.
38. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. *Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Endocrinol. 1993; 2523–2530.
39. Connor TJ, Leonard BE. *Depression, stress and immunological activation. The role of cytokines in depressive disorders*. Life Scienc. 1998, 62, 7: 583–606.
40. Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R. *Cytokines and depression: fortuitous or causative association?* Mol. Psychiatry 1999; 4: 328–332.
41. Caruso C, Condore G, Cigna D, Colucci AT, Madica MA. *Biological significance of soluble IL-2 receptor*. Med. Inflamm. 1993; 2: 3–21.
42. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin LA, Yarchoan R, Nelson DL. *Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro*. J. Immunol. 1985; 135: 3172–3177.
43. Służewska A. *Indicators of immune activation in depressed patients*. W: Dantzer R i in. *Cytokines, stress and depression*. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 1999, s. 59–70.
44. Dobbin JP, Harth M, McGain GA. *Cytokine production and lymphocyte transformation during stress*. Brain Beh. Immun. 1991; 5: 339–348.
45. Maes M, Wauters A, Neels H, Scharpe S, Van Gastel AD, Hondt P, Peeters D, Cosyns P, Desnyder R. *Total serum protein and serum protein fractions in depression: relationship to depressive symptoms and glucocorticoid activity*. J. Affect. Disord. 1995; 34: 61–69.
46. Kronfol Z, Remick DG. *Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 683–694.

Adres: Paweł Wójciak
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 11.07.2006
Zrecenzowano: 2.10.2006
Przyjęto do druku: 15.05.2007