

Neuroimmunologia choroby afektywnej dwubiegunowej

Neuroimmunology of bipolar affective disorder

Agnieszka Remlinger-Molenda, Janusz Rybakowski

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

Summary

Previous neuroimmunological studies focused mostly on depression, regardless of its diagnostic category. In this paper, the studies on the immunological system in patients with bipolar affective illness, including manic episode, have been presented. Research possibilities of neuroimmunology of affective disorders using molecular-genetic methods have also been shown.

The studies on the neuroimmunology of depression have always been connected with studies on changes in the immunological system related to stress situations. Disturbances of the immunological system regulation have features of either decrease or pathological increase of the immunological system, with increased activity of pro-inflammatory cytokines (interleukin 1 and 6, interferon). Some pathogenic role for the disturbances of immunological system in depression is also played by viral infections (herpes, Borna viruses). The changes of the immunological system in mania are mostly similar to those observed during depression. An increase of activity of pro-inflammatory cytokines, connected with the lymphocyte Th1 system is especially evident. Like in depression, the role of viral infections has been pointed out (herpes, Borna, parvovirus B19). The oldest mood-stabilizing drug, lithium, has been shown to have strong action against herpes viruses. Molecular-genetic studies point to an association of some genes of the immunological system with both bipolar disorder and schizophrenia. An association of some genes with a predisposition to depression and efficacy of antidepressant drugs has also been shown.

Słowa kluczowe: neuroimmunologia, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa

Key words: neuroimmunology, depression, bipolar affective illness

Wstęp

Dotychczasowe badania neuroimmunologiczne przeprowadzone u osób z chorobami afektywnymi dotyczyły głównie depresji, niezależnie od jej przynależności diagnostycznej do choroby afektywnej.

Głównym przedmiotem niniejszego artykułu jest omówienie badań nad czynnością układu odpornościowego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, również w okresie epizodu maniakalnego. W końcowym rozdziale przedstawione zostaną także możliwości badań zagadnień neuroimmunologii chorób afektywnych za pomocą metod genetyczno-molekularnych.

Neuroimmunologia depresji

Tradycyjnie uważa się, że fenomenologia depresji stanowi psychologiczne odzwierciedlenie zjawiska utraty i takie były też początki badań jej neuroimmunologii. Już w latach 1970. Bartrop i wsp. [1] wykazali, że u świeżo owdowiałych kobiet występują zaburzenia w zakresie reakcji limfocytów na mitogen. W następnych latach opisano osłabioną stymulację limfocytów w grupie mężów kobiet z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz mniejszą aktywność komórek „natural killer” (NK) związaną z utratą członka rodziny lub z antycypacją takiej utraty [2]. Badania przeprowadzone w latach 1980. wskazują na cechy zmniejszenia się aktywności układu odpornościowego, zwłaszcza w zakresie odporności komórkowej u chorych na depresję. Wyniki podobne do uzyskanych u osób przeżywających stres związany z utratą (tj. słabszą odpowiedź na mitogen, mniejszą bezwzględną liczbę limfocytów T i B oraz zmniejszenie się zarówno liczby, jak i aktywności komórek NK) otrzymano w badaniach chorych na depresję [3].

Badania nad neuroimmunologią depresji były zawsze ściśle związane z badaniami nad zmianami układu odpornościowego uwarunkowanymi stresowymi sytuacjami. Od lat 1980. za mechanizm patogenetyczny depresji uważa się dysfunkcję osi „stresowej”, czyli osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), i niemożność jej prawidłowej regulacji w następstwie sytuacji stresowych, co pociąga za sobą konsekwencje w zakresie dysfunkcji układu odpornościowego. U chorych na depresję wskazuje się na zaburzenia regulacji czynności układu odpornościowego, tj. na elementy zarówno jego osłabienia, jak i patologicznej aktywacji. To ostatnie znajduje potwierdzenie w badaniach nad zmianami w zakresie układu odpornościowego w depresji wykonanych w latach 1990. Jednym z przejawów cech patologicznej aktywacji immunologicznej jest obecność tzw. odpowiedzi ostrej fazy cechującej się wzrostem stężenia białek ostrej fazy, m.in. białka C-reaktywnego (CRP), kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) czy alfa-chymotrypsyny (ACT) oraz zmianami ich struktury (tzw. mikroheterogennością) charakterystycznymi dla stanów zapalnych. Innym elementem patologicznej aktywacji immunologicznej jest zwiększenie się sekrecji niektórych cytokin, głównie tzw. interleukin działających „prozapalnie”, takich jak interleukina-1 (IL-1) i interleukina-6 (IL-6). Zmianom w zakresie układu immunologicznego towarzyszą cechy nadmiernej aktywności osi PPN, takie jak wzmożona sekrecja kortykoliberyny (CRH) oraz hiperkortyzolemia [4, 5, 6]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu wykazano również, że czynniki stresowe działające we wczesnym okresie życia mogą zwiększać predyspozycję do wystąpienia odczynu zapalnego w depresji występującej w wieku dorosłym [7].

W myśl najnowszej teorii depresji czynniki stresowe u osób z predyspozycją do niej 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 stanowić jeden z istotnych mechanizmów pośredniczących, przy którego udziale, w następstwie wydarzenia stresowego, może dojść do wystąpienia epizodu depresji.

W świetle obecnych danych, istotna rola w patomechanizmie depresji przypada zaburzeniom w zakresie układu cytokin, zwłaszcza tzw. cytokin o działaniu proza-

palnym. Na początku lat 1990 Smith [9] zaproponował tzw. „mikrofagową” 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. Mogą one wystąpić zarówno po podaniu cytokin zwierzętom doświadczalnym, jak i po ich zastosowaniu w warunkach klinicznych w celach terapeutycznych. Cytokiny mogą też wywoływać zmiany neuroendokrynne (m.in. hiperaktywność osi PPN) podobne do stwierdzanych u chorych na depresję. Wykazano, że sekrecję cytokin może pobudzać wiele różnych stresorów, zarówno psychicznych, jak i biologicznych (m.in. infekcja wirusowa) [10].

Istotną rolę w patogenezie stanów depresji przypisuje się 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 [11]. IL-6 jest jedną z głównych cytokin działających prozapalnie. Wzrost jej stężenia u chorych na depresję stwierdza się w większości badań [12]. Zjawisku temu zwykle towarzyszy wzrost stężenia białek ostrej fazy [15]. Istnieją nawet propozycje, aby wzrost stężenia IL-6 uznać za biologiczny marker depresji [13].

Depresja stanowi najczęstsze powikłanie psychopatologiczne kuracji interferonem, stosowanej w leczeniu zapalenia wątroby typu C, stwardnienia rozsianego i chorób nowotworowych. Ostatnie badania wskazują, że w mechanizmie depresjogennego działania tej cytokiny istotną rolę odgrywa obniżenie się poziomu serotoniny uwarunkowane wpływem na metabolizm tryptofanu [14]. Na rolę układu serotonergicznego w neuroimmunologii depresji wskazują również wyniki pracy [15], w której badano ekspresję cytokin i transportera serotoniny (5HTT) w leukocytach u chorych na depresję i wykazano wzrost ekspresji IL-1beta, IL-6, IFN-gamma, TNF-alfa i 5HTT w porównaniu z osobami zdrowymi. Po kuracji fluoksetyną ekspresja IFN-gamma i 5HTT uległa zmniejszeniu.

Ostatnie badanie, które wykonali Wójciak i wsp. [16], wskazuje na istnienie u chorych na depresję cech dysregulacji układu odpornościowego. W trakcie epizodu depresji występował u nich wzrost liczby komórek CD16+ oraz stosunku CD4/CD8, natomiast spadek liczby komórek CD3+ i CD8+. W odniesieniu do cytokin stwierdzono wyższe poziomy receptora cytokiny prozapalnej sIL-2R, a niższe cytokiny przeciwzapalnej IL-4.

Ważnym czynnikiem powodującym zaburzenia czynności układu odpornościowego w depresji mogą być zakażenia wirusowe. Na możliwość roli zakażeń wirusowych jako czynników patogennych depresji mogą wskazywać zwiększone miana przeciwciał przeciwko niektórym wirusom, zwłaszcza grupy herpes simplex (HSV) stwierdzane u pacjentów z chorobami afektywnymi, zarówno chorobą jedno- jak i dwubiegunową. W badaniu Służewskiej i wsp. [17] wykonanym u chorych na depresję w okresie ostrego epizodu choroby stwierdzono u części z nich cechy aktywnego namnażania

się wirusów i podwyższony poziom przeciwciał, głównie przeciw HIV, oraz istotnie podwyższone miana przeciwciał HSV-1, IgG, HSV-2, IgG i HSV IgM w porównaniu z osobami zdrowymi. Występowanie wyższego miana przeciwciał przeciw wirusowym korespondowało z większym nasileniem reakcji ostrej fazy u tych chorych.

W latach 1980. badacze z uniwersytetu w Pensylwanii oraz Wistar Institute w Filadelfii, m.in. wirolog polskiego pochodzenia Hilary Koprowski, wysunęli hipotezę o możliwej roli patogenetycznej wirusa Borna w chorobach afektywnych, na podstawie stwierdzenia znacznie większego odsetka pacjentów z tymi zaburzeniami, u których występowały przeciwciała anty-BDV, w porównaniu z grupą kontrolną [za: 18]. W kilku innych badaniach wykazano, że przeciwciała przeciwko temu wirusowi występują częściej u pacjentów z chorobami afektywnymi w porównaniu z osobami zdrowymi [19, 20]. W połowie lat 1990. Bode i wsp. [21] donieśli o izolacji wirusa z komórek krwi obwodowej chorych na depresję w ostrej fazie choroby. Badacze niemieccy stwierdzili, że u chorych na depresję BDV-seropozytywnych występuje istotnie większa aktywacja osi PPN niż u chorych na depresję bez przeciwciał anty-BDV [22]. Zaproponowali hipotezę infekcyjno-immunologiczno-endokrynną depresji, w myśl której u niektórych pacjentów reaktywacja zakażenia BDV w układzie limbicznym powodowałaby aktywację układu odpornościowego i w rezultacie nadczynność osi PPN, prowadzącą do depresji [23].

Neuroimmunologia manii – możliwe odrębności choroby afektywnej dwubiegunowej

Wyniki badań neurobiologicznych wskazują, że zmiany biochemiczne w manii mogą mieć postać zmian podobnych do depresji, ale również zmian odrębnych, a nawet przeciwstawnych. Dotyczy to prawdopodobnie również zmian w zakresie układu odpornościowego. Już w 1988 roku Kronfol i House [24] wykazali w okresie manii obecność zaburzeń odporności komórkowej, polegających na zmniejszeniu się odpowiedzi limfocytów na stymulację mitogenem *in vitro*. Tsai i wsp. [25] dostarczyli dowodów na istnienie wzmożonej odpowiedzi komórkowej w manii. Wzrost proliferacji limfocytów w odpowiedzi na fitohemaglutyninę (PHA) oraz wzrost stężenia sIL-2R (ale nie sIL-6R) były istotnie większe u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w czasie epizodu manii niż po uzyskaniu przez nich remisji. Obserwowano również dodatnią korelację między stężeniem sIL-2R a nasileniem objawów maniakałnych.

Kim i wsp. [26] przedstawiają hipotezę, zgodnie z którą wzrost aktywności cytokin prozapalnych oraz zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi mogą odgrywać 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. [27]. W patomechanizmie choroby afektywnej dwubiegunowej cytokiny wydają się odgrywać znaczącą rolę, uczestniczą bowiem w regulacji układu neuroendokryнологicznego (oś podwzgórze–przysadka–nadnercza), autonomicznego układu nerwowego oraz neuroprzekazników. Mogą też przekraczać barierę krew–mózg. Jej zwiększona

przepuszczalność umożliwia przedostawanie się cytokin do ośrodkowego układu nerwowego i wyzwalanie różnych zmian psychopatologicznych [28].

W licznych badaniach stwierdzono cechy aktywacji układu odpornościowego w trakcie epizodu maniakalnego. W stanie manii opisano m.in. podwyższone poziomy rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) oraz wzmożoną produkcję IFN- α [29, 31]. Zwiększoną aktywność cytokin prozapalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano także w kilku innych badaniach [31–34].

W badaniu, które wykonali Maes i wsp. [35] 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. [36] badali stężenia cytokiny prozapalnej – 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 innym badaniu [37] oznaczano stężenia w surowicy krwi IFN- γ (Th1), IL-4 (Th2) oraz TGF- β 1 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.

Najnowsze badania także wykazują, że stężenia cytokin prozapalnych IL-6 i TNF- α u pacjentów w okresie manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej są istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. W badaniu, które wykonali Kim i wsp. [26], również wykazano, że stężenie IL-4 (cytokina przeciwzapalna związana z Th2) było istotnie niższe u pacjentów z manią w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto stosunki IL-6/IL-4, TNF- α /IL-4, 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. Również w innym badaniu [38] 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. W pracy dotyczącej powikłań po kuracji interferonem Dróżdź i wsp. [39] wykazali, że kliniczny obraz depresji stanowiącej powikłanie takiej kuracji jest taki jak w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dickerson i wsp. [40] badali stężenie białka C-reaktywnego (CRP), tzw. białka ostrej fazy, będącego jednym z markerów procesu zapalnego. Stwierdzili, że u pacjentów z epizodem manii stężenie CRP jest istotnie podwyższone w porównaniu z jego stężeniem u pacjentów po uzyskaniu remisji oraz u osób bez zaburzeń psychicznych. Nie stwierdzono różnic w stężeniach CRP między pacjentami w remisji a osobami zdrowymi. Stężenie CRP w manii silnie korelowało z wynikami w skali manii

Younga i młodszym wiekiem zachorowania, natomiast nie znaleziono związku między stężeniem CRP a wynikami w skali depresji Hamiltona.

Wydaje się, że jedynymi jak dotychczas badaniami, którymi objęto pacjentów zarówno z epizodem depresji, jak i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, są badania, które wykonali O'Brien i wsp. [41] oraz Ortiz-Dominguez i wsp. [43]. W pierwszym z tych badań stwierdzono istotnie wyższe stężenia cytokin prozapalnych IL-8 (Th2) i TNF- α (Th1) w obu grupach pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. W manii stwierdzono ponadto wzrost stężenia IL-6. Stężenia cytokiny przeciwzapalnej IL-10 nie różniły się między 3 badanymi grupami. Badanie Ortiz-Dominguez i wsp. [42] wykazało u pacjentów w okresie manii podwyższone stężenie IL-4 oraz obniżone stężenia IL-1 β i IL-6 w porównaniu z pacjentami z depresją. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w stężeniach IL-2 i TNF- α między pacjentami z manią a pacjentami z depresją, ale różnice istniały (podwyższenie stężenia tych cytokin) między pacjentami w obu fazach choroby a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Badacze ci uważają, że istnieje specyficzny dla każdej z obydwu faz choroby afektywnej dwubiegunowej wzór aktywności układu neuroimmunologicznego, zwłaszcza w odniesieniu do stężeń poszczególnych cytokin (phase-specific cytokine pattern).

Autorzy holenderscy wykazali, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje zwiększona częstość specyficznych przeciwciał dotyczących enzymów związanych z określonymi narządami, m.in. tarczycą [43, 44]. Stwierdzono wzrost częstości występowania autoprzeciwciał tarczycowych (anty-TPO) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kontrolną osób zarówno bez zaburzeń psychicznych, jak i z innymi chorobami psychicznymi; przy czym aktywacja układu autoimmunologicznego tarczycy nie była związana z przyjmowaniem litu [45].

Podobnie jak w depresji, w chorobie afektywnej dwubiegunowej wskazuje się na możliwą rolę infekcji wirusowej, takiej jak wirusem opryszczki i wirusem Borna. Zwiększoną częstość przeciwciał przeciw tym wirusom stwierdzono również u osób z chorobą dwubiegunową. Ostatnio Dickerson i wsp. [46] wykazali, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową infekcja wirusem opryszczki typu 1 wiązała się z gorszymi wynikami w testach badających sprawności poznawcze (głównie pamięć słowną) w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Zależności takiej nie stwierdzono u osób zdrowych.

W roku 1980 badacze z uniwersytetu w Birmingham stwierdzili, że lit hamuje replikację wirusów opryszczki [47]. Rybakowski i Amsterdam [48] przeprowadzili retrospektywne badanie porównawcze występowania nawrotów opryszczki u pacjentów z chorobami afektywnymi otrzymującymi długotrwale węglan litu, w populacji polskiej i amerykańskiej. W obu populacjach stwierdzili istotną redukcję nawrotów opryszczki w trakcie stosowania litu, natomiast brak takiego efektu – podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych. Istnieje możliwość, że działanie przeciwwirusowe litu może odgrywać rolę w mechanizmie efektu terapeutycznego tego jonu w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Hammond i wsp. [49] wysunęli hipotezę, że parwowirus B19, powszechny ludzki patogen, dzięki swojej zdolności przenikania do struktur mózgowych i wywoływania odpowiedzi immunologicznej, może być przyczyną współwystępowania choroby

afektywnej dwubiegunowej i chorób autoimmunologicznych tarczycy u kobiet. Przypuszczają oni, że złożone interakcje między czynnikami immunogenetycznymi, autoimmunologicznymi, płcią a infekcją parwowirusem B19 mogą prowadzić do wystąpienia niektórych postaci choroby afektywnej dwubiegunowej.

Badania genetyczno-molekularne neuroimmunologii chorób afektywnych

W ostatnich latach badania udziału czynników neuroimmunologicznych w patogenezie chorób afektywnych zyskały możliwość określenia udziału genów związanych z układem odpornościowym. W odróżnieniu od badań immunologicznych, choroba afektywna dwubiegunowa częściej niż depresja okresowa stanowi obiekt badań genetyczno-molekularnych. Szereg badań wskazuje na pewne podobieństwa choroby afektywnej dwubiegunowej do schizofrenii w zakresie genetyki molekularnej układu immunologicznego. Papiol i wsp. [50] wykazali asocjację polimorfizmu genów kompleksu interleukiny 1 (IL-1), takich jak IL1-beta i antagonistę receptora (IL-1Ra), z predyspozycją zarówno do schizofrenii, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. Autorzy koreańscy [51] stwierdzili natomiast asocjację polimorfizmu genu IL1RA ze schizofrenią, ale nie z chorobą afektywną dwubiegunową. Ostatnio Czerski i wsp. [52] stwierdzili też asocjację allelu -308G polimorfizmu genu TNF-alfa zarówno ze schizofrenią, jak i chorobą afektywną dwubiegunową, co stanowi potwierdzenie wyników prac innych autorów na temat TNF- α [53].

Istnieją również badania [54], w których określano ekspresję mRNA genów związanych z procesami zapalnymi. Ekspresja mRNA była istotnie większa zarówno u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, jak i u ich potomstwa, w tym potomstwa zdrowego. Najsilniejsza ekspresja mRNA dotyczyła genu dla IL-6, co może nawiązywać do badań nad stężeniem IL-6 w stanie manii, w tym i naszego.

Z badań wykonanych u chorych na depresję należy wymienić badanie genetyczno-molekularne, które przeprowadzili Hong i wsp. [55], nie stwierdzając asocjacji między predyspozycją do depresji a polimorfizmem genu IL-6. Ostatnio Wong i wsp. [56] badali związek polimorfizmu genów związanych z układem odpornościowym z predyspozycją do depresji i skutecznością leków przeciwdepresyjnych. Wykazali zależność predyspozycji do depresji od polimorfizmu dwóch genów związanych z czynnością pozapalnego układu Th1, a mianowicie PSMB4 (podjednostka proteazomu beta4) oraz TBX21. Stwierdzili również zależność między polimorfizmem kilku genów układu odpornościowego a reakcją na leki przeciwdepresyjne.

Нейроиммунология аффективной двухполюсной болезни

Содержание

Известные в литературе иммунологические исследования аффективных болезней, концентрировались, г.о., на депрессии, независимо от ее диагностической принадлежности. В настоящей работе обсуждены исследования над функцией иммунной системы у пациентов двухполюсной аффективной болезнью, также и в периоде маниакального эпизода. Представлены также исследовательские возможности нейро-иммунологии аффективных болезней при помощи генетически-молекулярных методов.

Исследования над нейроиммунологией депрессии были всегда тесно связаны с исследованиями над изменениями иммунной системы, обусловленными стрессовыми ситуациями. Нарушения регуляции иммунной системы при депрессии носят характер или ослабления или же патологического увеличения иммунной системы, в которой на особенное внимание нужно обратить на рост активности, т.н. поствоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 и 6, интерферон). Определенную патогенную роль при нарушениях функции иммунологической системы при депрессии могут играть также и вирусные инфекции (вирус герпеса, вирус Борна). Нейроиммунологические изменения при мании, в большинстве случаев, похожи до таковых же, присутствующих при депрессии. В таких случаях появляется уровень активности цитокинов после воспалений, связанных с системой лимфоцитов Th1. При двухполюсной аффективной болезни присутствует большая частота специфических антител, например противочитовидных. Подобно как при депрессии, указывается на значение вирусных инфекций (вирус герпеса, вирус Борна, паравирус B19). Ион лития, самое старое нормотимное лекарство, оказывает сильное действие против вируса герпеса. Генетично-молекулярные исследования указывают на связь некоторых генов иммунологической системы в предрасположенности так до аффективной болезни, как двухполюсного течения, как и шизофрении. Показаны также корреляции таких генов с предрасположенностью до депрессии и эффективностью антидепрессивных лекарств.

Neuroimmunologie der affektiven zweipoligen Krankheit

Zusammenfassung

Bisherige neuroimmunologische Studien an den affektiven Krankheiten fokussierten hauptsächlich auf die Depression, unabhängig von ihrer diagnostischen Zugehörigkeit. Im vorliegenden Artikel wurden die Studien an dem Immunsystem bei den Patienten mit der affektiven zweipoligen Krankheit besprochen, auch in der Zeit der manischen Episode. Es wurden auch die wissenschaftlichen Möglichkeiten der Neuroimmunologie der affektiven Krankheiten mit Hilfe der genetisch-molekularen Methoden vorgestellt.

Die Studie an der Neuroimmunologie der Depression waren immer eng mit den Studien an den Veränderungen des Immunsystems verbunden, die mit den Stresssituationen bedingt waren. Die Störungen der Regulation des Immunsystems in der Depression wirken abschwächend oder intensivieren pathologisch die Reaktion des Immunsystems, in der auf die Steigerung der Aktivität der sogenannten proentzündlichen Zytokine (Interleukin 1 und 6, Interferon) besonders aufmerksam gemacht wird. Eine gewisse pathogenetische Rolle in den Störungen des Immunsystems in der Depression können auch die Virentzündungen spielen (Herpes, Borna Virus). Die neuroimmunologische Veränderungen in der Manie sind meistens denen in der Zeit der Depression ähnlich. Es geht hier besonders um die Steigerung der Aktivität von proentzündlichen Zytokinen, die mit den Th1 Lymphozyten verbunden sind. In der zweipoligen affektiven Krankheit treten häufiger die eigentümlichen Antikörper auf. Ähnlich wie in der Depression betont man die Bedeutung von Virentzündungen (Herpes, Borna Virus, Parvovirus B19). Lithiumion, das älteste normothymische Medikament, hat eine starke Aanti-Herpes Wirkung. Die genetisch-molekularen Studien weisen auf den Zusammenhang mancher Gene des Immunsystems mit der Veranlagung zur affektiven zweipoligen Krankheit und Schizophrenie hin.

Es wurde auch die Korrelation solcher Gene mit der Veranlagung zur Depression und Wirksamkeit der antidepressiven Medikamente gezeigt.

La neuroimmunologie de la maladie affective bipolaire

Résumé

Les recherches neuroimmunologiques précédentes concernant les maladies affectives se concentrent à la dépression avant tout, indépendamment de sa classification diagnostique. Cet article parle des recherches touchant le système immunologique des patients avec les maladies affectives bipolaires, y compris les épisodes de manie. Les auteurs décrivent encore les possibilités des recherches avec les méthodes génétiques-moléculaires.

Les recherches neuroimmunologiques de la dépression se lient toujours avec les recherches des changements du système immunologique causés par le stress. Les troubles de la régulation du système immunologique consistent à la diminution ou à l'augmentation pathologique des réactions du système immunologique ; et en particulier il faut accentuer l'accroît d'activité des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 et 6, interféron). Les infections des virus (herpes, virus de Borne) peuvent jouer aussi le rôle pathogénique dans les troubles du système immunologique. Les changements neuroimmunologiques durant la manie ressemblent à ceux de la dépression. Il s'agit surtout de l'accroît de l'activité des cytokines pro-inflammatoires liées avec le système des lymphocytes Th 1. Pendant la maladie affective bipolaire on observe le plus grand nombre des anticorps spécifiques. On y souligne aussi l'importance des infections des virus (herpes, de Borne, parvovirus B19). Le lithium, médicament le plus ancien, réagit fortement contre les herpes. Les recherches génétiques-moléculaires soulignent les relations de certains gènes du système immunologique et de la prédisposition à la schizophrénie et aux maladies affectives bipolaires. On note aussi la corrélation de ces gènes et de la prédisposition à la dépression et de l'efficacité des médicaments antidépresseurs.

Piśmiennictwo

1. Bartrop R, Luckhurst E, Lazarus L. *Depressed lymphocyte function after bereavement*. Lancet 1977; 1: 834–836.
2. Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M. *Suppression of lymphocyte stimulation after bereavement*. J. Am. Med. Ass. 1983; 250: 374–377.
3. Irvin M, Daniels M, Bloom E. *Life events, depressive symptoms and immune functions*. Am. J. Psychiatry 1987; 144: 437–441.
4. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M. *Increased levels of alpha-1-acid glycoprotein and interleukin-6 in refractory depression*. Depress. 1995; 3: 170–175.
5. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M. *Concentration and micro-heterogeneity glycoforms of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder*. J. Affect. Disord. 1996; 39: 149–155.
6. Song C, Leonard BE. *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.; 2000.
7. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O. *Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress*. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 1630–1633.
8. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 597–606.
9. Smith RS. *The macrophage theory of depression*. Med. Hypoth. 1991; 35: 298–306.
10. Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L. *Cytokines, stress and depression: conclusion and perspectives*. W: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, red. *Cytokines, stress and depression*. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 1999, s. 317–329.
11. 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.
12. 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.
13. Mössner R, Mikova O, Kuotsilieri E, Saoud M, Ehls 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.
14. Capuron L, Neurater G, Musselman DL. *Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 906–914.

15. Tsao C-W, Lin Y-S, Chen C-C, Bai C-H, Wu S-R. *Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression*. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30: 899–905.
16. Wójciak P, Sobieska M, Kostrzewa A, Rybakowski J. *Ocena aktywności wybranych elementów układu odpornościowego w depresji*. *Psychiatr. Pol.* 2007; 41: 637–649.
17. Służewska A, Rybakowski J, Suwalska A. *Viral reactivation in relation to immune activation in major depression*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998; 8 (supl. 2): 187–188.
18. Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W. *Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders?* *Arch. Gen. Psychiatry* 1985; 42: 1093–1096.
19. Bode L, Herszt R, Czech G. *Borna disease virus infection and affective disorders in man*. *Arch. Virol.* 1993; 7 (supl.): 159–167.
20. Sauder C, Muller A, Cubitt B. *Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of hulam blond-derived BDV RNA*. *J. Virol.* 1994; 68: 7713–7724.
21. Bode L, Durrwald R, Rantam FA. *First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders*. *Mol. Psychiatry* 1996; 1: 200–212.
22. Deuschle M, Bode L, Schitzler P. *Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system activity in depression and infection with Borna disease virus and Chlamydia pneumoniae*. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 469–470.
23. Dietrich DE, Schedlowski M, Bode L. *Viro-psycho-immunological disease-model of a subtype affective disorder*. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 77–82.
24. Kronfol Z, House D. *Immune function in mania*. *Biol. Psychiatry* 1998; 24: 341–343.
25. Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, Leu SJ. *Activation on indices of cell-mediated immunity in bipolar mania*. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 989–994.
26. 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; doi:10.1016/j.jad.2007.02.018
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. O'Brien SM, Scully P, Scott LV. *Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients*. *J. Affect. Disord.* 2006; 90: 263–267.
31. 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.
32. Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. *Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment*. *J. Psychiatr. Res.* 1999; 33: 335–340.
33. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. *Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania*. *J. Affect. Disord.* 2001; 64: 185–193.
34. Kupka RW, Breunis MN, Knijff E, Nolen WA, Drexhage HA. *Immune activation, steroid resistance and bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2002; 4 (supl. 1): 73–74.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Drózdź W, Borkowska A, Halota W. *The majority of affective disorders induced with interferon- α + ribavirin therapy in chronic hepatitis C are depressive mixed states.* Bipolar Disord. 2008; 10 (supl. 1): 40.
40. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. *Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder.* Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31: 952–955.
41. O'Brien SM, Scully P, Scott LV. *Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients.* J. Affect. Disord. 2006; 90: 263–267.
42. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L. *Immune variations in bipolar disorder: phasic differences.* Bipolar Disord. 2007; 9: 596–602.
43. Kupka RW, Nolen WA, Post RM. *High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure.* Biol. Psychiatry 2002; 51: 305–311.
44. Padmos RC, Bekris L, Knijff EM. *A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder.* Biol. Psychiatry 2004; 56: 476–482.
45. Kupka RW, Breunis MN, Knijff E, Ruwhof C, Nolen WA, Drexhage HA. *Immune activation, steroid resistancy and bipolar disorder.* Bipolar Disord. 2002; 4 (supl. 1): 73–74.
46. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C. *Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder.* Biol. Psychiatry 2004; 55: 588–593.
47. Skinner GR, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. *The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus.* Med. Microb. Immun. 1980; 168: 139–148.
48. Rybakowski JK, Amsterdam JD. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections.* Lithium 1991; 2, 43–47.
49. Hammond CJ, Hobby JA. *Parvovirus B19 infection of brain: possible role of gender in determining mental illness and autoimmune thyroid disorders.* Med. Hypoth. 2007; 69 (1): 113–116.
50. Papiol S, Rosa A, Guitierrez B, Martin B, Salgado P, Catalan R, Arias B, Fananas L. *Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder.* J. Med. Genet. 2004; 41: 219–223.
51. Kim SJ, Lee HJ, Koo HG i in. *Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder.* Psychiatr. Genet. 2004; 14: 165–167.
52. Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Słopeń A, Skibińska M, Kaczmarkiewicz-Fass M, Hauser J. *Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population.* Neuropsychobiol 2008; 57: 88–94.
53. Pae CU, Lee KU, Han H i in. *Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population.* Psychiatry Res 2004; 125: 65–68.
54. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM i in. *A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes.* Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 395–407.
55. Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. *Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression.* Neuropsychobiol. 2005; 52: 202–205.

56. Wong M-L, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. *Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response*. Mol. Psychiatry 2008; 13: 800–812.

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

Otrzymano: 27.11.2008
Zrecenzowano: 11.02.2009
Otrzymano po poprawie: 27.08.2009
Przyjęto do druku: 9.09.2009