

Depressioon, antidepressantravi ja tsütokiinid

Triin Eller^{1,2}, Eduard Maron^{1,3},
Veiko Vasar^{1,2} – ¹TÜ psühhiaatrikliinik,
²TÜ Kliinikumi psühhiaatrikliinik,
³PERHi psühhiaatrikliinik

Võtmesõnad: depressioon, antidepressandid, tsütokiinid, psühhoneuroimmunoloogia

Viimastel aastakümnetel on üha enam andmeid selle kohta, et tsütokiinid, väikesed glükoproteiinid, mille esmaseks ülesandeks on signaalimolekuli roll immuunrakkude vahel, osalevad kaaju bioloogilistes protsessides, põhjustades neuroendokriinseid, neuroimmuunseid ja käitumuslikke muutusi. Depressiooni kontekstis jaotatakse tsütokiinid kahte põhilisse rühma: põletikutsütokiinid ja põletikuvastased tsütokiinid. Mitmed põletikutsütokiinid suurendavad hüpotalamuse-hüpopüüsi-neerupealise telje aktiivsust, mistõttu tõuseb ka adrenokortikotroopse hormooni ja kortisooli tase veres. Samuti on leitud, et põletikutsütokiinid stimuleerivad serotoniini tagasihaaret ning langetavad serotoniini sünteesi, stimuleerides ensüüm indoolamiin-2,3-dioksügenaasi.

Patsientidel, kes saavad kas kasvajat või C-hepatiidi tõttu tsütokiinidel põhinevat immuunteraapiat, tekivad sageli depressioonilaadsed sümptomid (väsimus, tujutus, huvi puudus, isutus, psühhomotoorne pidurdatus), mida on võimalik leevendada antidepressantide abil.

Esitatud leidudel põhineb depressiooni tsütokiinidest lähtuv tekke-

teooria. Et tsütokiinid mõjutavad kesknärvisüsteemis keemilist närviülekannet, on otsitud seoseid ka tsütokiinide ja depressiooni psühhopatoloogia vahel. Selles vallas on uuringutulemused aga äärmiselt vastuolulised. Arvatakse, et erinevad depressiooni alatüübid realiseeruvad erinevate immuunmehhanismide kaudu, olgu näideteks melanhoolne depressioon ja mittemelanhoolne või atüüpiline depressioon. Palju on uuritud antidepressantide immunomoduleerivat toimet, mille tulemusena on leitud, et erinevad antidepressandid võivad immuunsüsteemile avaldada erisuunalist mõju ning see toime sõltub ka ravikuuri kestusest. Mõnedes uuringutes on leitud, et teatud tsütokiinide ravieelne tase lubab ennustada antidepressantide ravivastust.

TSÜTOKIINID

Immuunsüsteemi esmane ülesanne on kaitse bakterite ja viiruste sissetungi eest. Vastuseks sissetunginud võõrantigeenile tekib immuunvastus ja info selle kohta salvestatakse immuunsüsteemi mälu. Immuunrakkud, nagu T- ja B-lümfotsüüdid, makrofaagid, samuti endoteelirakud, sünteesivad ja vabastavad signaalimolekule, mida nimetatakse **tsütokiinideks**. Tsütokiinid osalevad arvukates immuunrakkude kasvu- ja diferentseerumisprotsessides. Neid võib klassifitseerida mitmeti, tuginedes nende molekulaarstruktuurile või toimetele, mida nad organismis esile kutsuvad (nt pürogeensed

tsütokiinid). Psüühikahäirete uurimisega seoses kasutatakse kõige enam tsütokiinide jaotamist kahte suurde rühma. Ühte rühma kuuluvad **põletikutsütokiinid**, mida peamiselt sünteesivad ja vabastavad aktiveeritud makrofaagid, nende hulka kuuluvad näiteks interleukiin 1 β (IL-1 β), tuumorinekroosifaktor alfa (TNF- α) ja interleukiin-6 (IL-6), mis stimuleerivad omakorda teisi immuunsüsteemi rakke ja seeläbi võimendavad põletikulist immuunvastust. Teise rühma kuuluvad **põletikuvastased tsütokiinid**, mis vabanevad peamiselt T-lümfootsüütidest, näiteks interleukiin-4 (IL-4) ja interleukiin-10 (IL-10). Nende tsütokiinide peamine roll on immuunvastuse pidurdamine. Tsütokiinide retseptorid on peamiselt rakumembraaniga seotud glükoproteiinid, kuid nende mõned tüübid võivad esineda ka lahustunud vormidena vereseerumis. Sageli toimivad lahustunud retseptorid membraanireseptoritega antagonistlikult, sidudes aktiivse aine. Samuti on andmeid, et mõnede tsütokiinide puhul on moodustunud ligandi-retseptori kompleksid bioloogiliselt hoopiski aktiivsemad kui seostumata tsütokiinid (1, 2).

TSÜTOKIINID JA KESKNÄRVISÜSTEEM

Tsütokiine toodetakse ning nende retseptoreid on leitud ka erinevatel mitteimmuunrakkudel, näiteks nagu adipotsüüdid, sünoviotsüüdid, fibroblastid, osteoblastid, granulotsüüdid, endoteliaalrakud, astrotsüüdid ja neuronid, mis näitab nende olulisust mitmete füsioloogiliste protsesside regulatsioonis (3). Ajju võivad tsütokiinid sattuda teatud tingimustel läbi nõrgema hematoentsefaalbarjääriga piirkondade (näiteks *area postrema*), samuti hematoentsefaalbarjääri kahjustumise korral traumade või põletike tõttu. Kaudne toime võib kõne alla tulla uitnärvide vahendusel, mille lõpmetele võivad tsütokiinid immuunsüsteemi elundites mõju avaldada. Mikroglia rakud, astrotsüüdid ning teatud tingimustel ka neuronid on võimelised ka ise tsütokiine sünteesima (2, 3). Mõnede tsütokiinide

kohta on tõendeid, et need osalevad närvirakkude arengus, nende plastilisuse tagamisel, sünaptogeneesis ning kudede paranemisel (4, 5), samas näiteks tekitab IL-1 insuldi järel närvirakkude kahjustust (6).

Tsütokiinid mõjutavad aju monoaminergilist närviülekannet, seoseid on leitud nii serotonin-, noradren- kui ka dopaminergiliste süsteemidega. Rottidel on näidatud, et IL-1 manustamine suurendab dopaminergilist, noradrenergilist ja serotoninergilist aktiivsust hüpotalamuses, naalduvas tuumas (*n. accumbens*), limbilistes piirkondades ja hipokampuses. IL-2 toime on mitmekesisem, sõltudes sellest, kas IL-2 manustada ühekordselt või korduvalt, samuti ei ole leitud selle toimet serotoninergilisse süsteemi. IL-6 manustamise järel on kirjeldatud serotoninergilise neurotransmissiooni suurenemist hipokampuses, naalduvas tuumas ning frontaalkorteksis (4, 7, 8). Samuti on leitud, et põletikutsütokiinid stimuleerivad ajus serotoniini tagasihaaret ning vähendavad serotoniini sünteesi, stimuleerides ensüüm indoolamiin-2,3-dioksügenaasi (IDO), mis toodab trüptofaanist kinureeniini, mitte aga serotoniini. Kinureeniiniga seotud metaboolsel rajal tekivad neurotoksilised ühendid, mis võivad viia närvirakkude degeneratsioonini (4). Samuti on leitud, et IL-1, interferoon- α (INF- α), interferoon- γ (INF- γ) ja TNF- α aktiveerivad serotoniini transportvalku, vähendades nii rakuvälist serotoniini taset.

Neuroendokriinsetest toimetest on leitud, et IL-1 ja IL-6 aktiveerivad HPA-telge, mistõttu tõusevad kortikoliberiini (CRH), adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ja vasopressiini (VP) tasemed plasmas. CRH produktsioon suureneb ka tsütokiinide kaudse mõju tõttu piirkonna monoaminergilisele neurotransmissioonile. Tsütokiinide efekt hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje (HPA) aktivatsioonile on füsioloogilistes tingimustes siiski piiratud, neuroendokriinse süsteemi range tagasiside-regulatsiooni tõttu (9).

Põletikupuhuseid füsioloogilisi, käitumuslikke ja psühholoogilisi ilminguid kutsutakse **haiguskäitumiseks**. Tavalised nähud sel korral on palavik, isutus, kaalulangus, väsimus, unehäired, psühhomotoorne pidurdus, huvi kaotus füüsilise ja sotsiaalse ümbruse vastu, libiido langus, kognitiivsete protsesside häiritus, düsfooria või rusutud meeleolu (10). Enamikku neist sümptomitest vahendatakse hüpotalamuse talitluse muutuste kaudu. Samasugused ilmingud tekivad, manustades süsteemset tsütokiini, mis kuuluvad näiteks mõne vähivormi või C-hepatiidi raviskeemidesse (peamiselt IL-2, TNF- α ja IFN- α) (11, 12) ning need sümptomid kaovad tavaliselt pärast sellise ravi lõpetamist. Tsütokiiniravi käigus tekkinud ja idiopaatilisel depressioonil on palju sarnasusi, peamiselt erinevusteks tsütokiinidest põhjustatud depressiooni korral on raskem psühhomotoorne pidurdus ja kaalulangus, samas mitte nii tõsised süütunded (13). Fakti, et tsütokiinravi käigus tekivad paljudel haigetel depressioonisümptomid, peetakse ka üheks depressiooni tsütokiinteooria tõestuseks. Siiski ei ole täielikult selge, kas eelnevalt mainitud sümptomid on põhjustatud depressiooni patogeneesi puutuvatest neurokeemilistest muutustest või on pigem üldise intoksikatsiooni nähtudeks. Leitud on ka seoseid autoimmuunsete reaktsioonide/haiguste ning põletikutsütokiinide vahel nii loomadel kui ka inimestel (3, 4).

TSÜTOKIINID JA DEPRESSIOON

Viimastel aastakümnetel on laia kõlapinna leidnud depressiooni tsütokiinitegelik teooria, lisaks on uuritud rakulise immuunsuse rolli depressiooni patogeneesis. Depressiooni puhul on leitud fagotsüütide ja lümfotsüütide, samuti põletiku ägeda faasi proteiinide, sh C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemist veres. Kirjelatud on ka mitmete põletikutsütokiinide taseme tõusu ning põletikuvastaste tsütokiinide taseme langust seerumis (4). Kuna tsütokiinid põhjustavad ajus neurokeemi-

lisi, neuroendokriinseid, neuroimmuunseid ja käitumuslikke muutusi, siis on põhjust uurida nende rolle ka erinevate psühhopaatoloogiliste seisundite tekkes. Kuigi laialt on levinud seisukoht, et depressiooni või depressiivseid sümptomeid võib seostada põletikutsütokiinide taseme tõusuga vere-seerumis (4, 14), on pea niisama palju uuringuid, kus sellist seost näidata ei ole õnnestunud, sealhulgas ka Eesti patsientidel tehtud uuringutes (15, 16). On üldiselt teada, et umbes pooltel melanholise depressiooniga patsientidest esineb HPA üliaktiivsus koos hüpernoradrenergilise seisundiga, kuid uuemad andmed näitavad, et atüüpilise depressiooni korral on HPA ja noradrenergiline aktiivsus pigem vähenenud (17). Atüüpilisele depressioonile on iseloomulik tüüpilisele depressioonile omastele vegetatiivsetele reaktsioonidele vastandlikud ilmingud, nagu näiteks liigunisuus, söögiisu ja kaalu tõus, sageli ka tõusnud ärrituvus. Kuna põletikutsütokiinide taseme regulatsiooni on seostatud samuti HPA talitlusega, on võimalik, et ka tsütokiinide taseme muutused on seotud depressiooni erinevate alatüüpidega ja üksikute depressioonisümptomite esinemisega. Erinevate tsütokiinide tasemed veres sõltuvad paljudest depressiooniga otseselt mitte seotud teguritest: bioloogilistest rütmidest, söögist, kehakaalust, kaasuvatest haigustest ja tarvitavatest ravimitest, mida kõike ühes uuringus arvesse võtta on äärmiselt keeruline.

Vastuolulised on olnud uuringud, mis püüavad selgitada tsütokiinide näitajate ja depressiooni raskusastme seoseid. On leitud, et IL-1 β , IL-6 (18) ja TNF- α (18, 16) tasemed on seotud Hamiltoni depressiooniskaala (HAMD) skooridega, samas leidub uuringuid, mis seda ei kinnita (19, 20). Patsientide täidetava Becki depressiooniskaala (BDI) skooride ja tsütokiinide vahel seoseid leitud ei ole.

Arvatakse, et tsütokiinide tase depressiooni puhul võiks olla seotud haiguse kroonilisuse, neurovegetatiivsete muutuste,

unehäirete või melanhoolia esinemise või mitteesinemisega (21). Kliiniliselt on depressioon äärmiselt heterogeenne, arvata-vasti on varieeruv ka selle haiguse immuno- loogiline muster. Uuringutes on õnnest- tunud näidata erinevust melanhoolsete ja mittemelanhoolsete depressiivsete haigete immunoloogilistes näitajates: monotsüü- tite, leukotsüütide, lümfotsüütide ja loomu- like tappurrakkude arv ning põletiku ägeda faasi proteiinide tase plasmas oli tõusnud mittemelanhoolse depressiooni korral, samas olid need näitajad normitasemel või vähenenud melanhoolsete sümptomite esinemise korral (22). Nagu ikka, ei ole ka siin leiud konstantsed ning on uuringuid, kus immunoloogilisi erinevusi melanhool- sete ja mittemelanhoolsete haigete vahel leitud ei ole (23).

Mõnedes uuringutes on keskendutud konkreetse immuunmarkeri ja kindla sümptomi vahelistele seostele. Meie oleme leidnud, et lahustuvate interleukiin-2 retseptorite (sIL-2R) hulk oli suurem väik- sema aktiivsuse ja agitatsiooniga depres- siivsetel patsientidel, TNF- α sisalduse suurenemine oli seotud samuti uuritavate vähenenud aktiivsusega, kuid ka suitsidaal- susega (16). Selliste uuringute valguses võiks arvata, et kindlad tsütokiinid osalevad mingi kindla sümptomi väljakujunemisel. See seletaks ka leide, et samade põletiku- markerite aktiivsus võib olla suurenenud nii depressiivsetel patsientidel kui ka skiso- freeniahäigetel (1).

Sageli on depressiooniuringute valimid heterogeensed, mis võib osalt ka seletada erinevusi ja vasturääkivusi eri uuringutes. Samuti on mitmetes uuringutes kasutatud valimis läbisegi patsientide andmeid, kes saavad antidepressantravi uuringu ajal, on seda varem saanud või ei ole üldse ravimeid tarvitanud. Seegi võib olla andmete analüüsi ja tõlgendamist raskendav lisategur.

Uuringutes on leitud mitmeid geneeti- lisi tegureid, mis seostuvad depressiooni kulu ja tekkega. Muu hulgas on andmeid, et mitmed immuunsüsteemi geenide polümor-

fismid on seotud depressiooniga, näiteks muutused TNF- α , IL-1 ja IL-10 geenides suurendavad inimese vastuvõtlikkust depressioonile (24–26), kuid ka neid tule- musi ei ole alati õnnestunud korrata (27).

TSÜTOKIINID JA ANTIDEPRESSANTRAVI

Eri uuringud on näidanud, et ravil erine- vate antidepressantidega on immunomodu- leeriv toime. Mitmed *in vitro* katsed tervete vabatahtlike rakukultuuridel näitavad, et erinevad antidepressandid nagu maklobe- miid (28), klomipramiin (29, 30), sertraliin, trazodoon (31), reboksetiin, desipramiin ja fluoksetiin (32) võivad alla suruda põleti- kutsütokiinide produktsiooni. Samuti on leitud, et venlafaksiini, imipramiini ja fluok- setiini manustamisel suureneb depressioo- nihaigete veres IL-6 sisaldus, kuid ei muutu TNF- α tase (33). Praeguseks on avaldatud mitmeid depressiivsetel patsientidel erine- vate antidepressantidega tehtud töid, millest mõned kinnitavad ja mõned ei kinnita anti- depressantide moduleerivat mõju immuun- näitajatele. Uuritavate rühmad on olnud sageli suhteliselt väikesed ja heterogeensed ning sageli on ühes uuringus kasutatud erinevaid ravimeid ning ravikuurid on suhteliselt lühikesed, enamasti 4–8 nädalat, mistõttu on neid uuringuid omavahel raske võrrelda. On andmeid, et mõned immuun- süsteemi näitajad (IL-1 β , IL-6 ja INF- γ sisaldus) võivad olla suurenenud või vähe- nenud (sIL-2R hulk) ka remissioonini ravitud depressiooni korral võrreldes tervete vabatahtlikega (23, 16).

Vaatamata vastuolulistele tulemustele on laialt levinud hüpotees, et eduka anti- depressantravi tulemusena põletikutsü- tokiinide arv väheneb ja põletikuvastaste tsütokiinide hulk suureneb või muutub nende omavaheline vahekord (9) sarnase- maks tervete vabatahtlike vastavate näita- jatega. Kuigi depressiooni raviga on tege- letud aastaid, on seni probleemiks, et kaugeltki mitte kõik patsiendid ei saavuta haiguse remissiooni. Depressiooni ravimi- resistenttsuse põhjuste seas on uuritud ühe

võimalusena ka immuunsüsteemi erinevaid reaktsioone antidepressantidele. Kahjuks on selles vallas küllaltki vähe avaldatud andmeid ning sageli on määratud vaid üksikuid ja teiste uuringutega mittekatuvaid tsütokiine. Meie uurimus näitas, et estsitalopraamravi suhtes resistentsetel ja mitteresistentsetel depressiivsetel haigetel muutusid sIL-2R näitajad erinevalt. Ravile hästi reageerinud patsientidel sIL-2R hulk ravi esimese 4 nädala jooksul vähenes, hiljem hakkas suurenema. Raviresistentsetel patsientidel sIL-2R ravi algul tõusis, hakates alanema alles pärast 4 ravinädalat (32). Edasine bupropiooni lisamine raviskeemi raviresistentsetel patsientidel põhjustas olulise IL-8 taseme tõusu (33). Meie uuringust selgus ka, et ravielised suuremad TNF- α väärtused ennustasid kehvemat ravivastust (32), sellist seost ei tulnud esile sIL-2R ega IL-8 veresalduse korral. Varem on IL-2R ravieliseid suuremaid väärtusi seostatud hili-sema tagasihoidlikuma ravivastusega (34). Nende kahe uuringu põhjal võib arvata, et suuremad põletikutsütokiinide väärtused seostuvad raviresistentsusega. Siiski oleks hea uuringut korrata teiste antidepressantidega ning täiendavate tsütokiinide määramisega, et saada olukorrast selgem pilt.

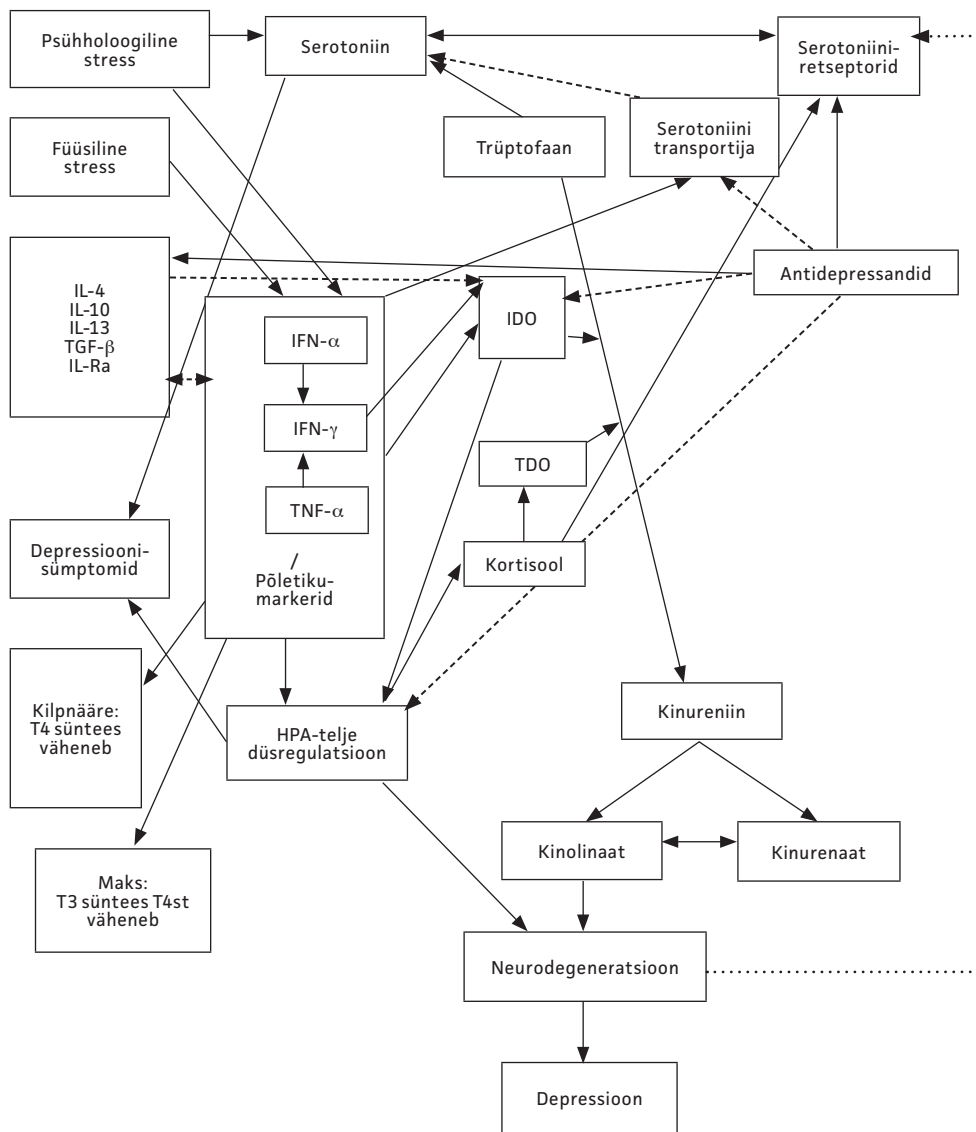
Hernandez kolleegidega näitas, et ravi erinevate serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega 52 nädala vältel tekitab erinevate tsütokiinide produktsioonis erinevaid muutusi: mõnede tsütokiinide süntees muutub suhteliselt kiiresti, päevade jooksul pärast ravi alustamist (INF- γ), samas teiste tsütokiinide sekretsioon muutub alles ravi hilisemates järkudes (IL-2, IL-1 β) (35). See uuring näitab selgelt, et pikemaajased uuringud ning erinevate tsütokiinide ja nende retseptorite korduv määramine ravi käigus on äärmiselt vajalikud, et sellesse valdkonda enam selgust tuua. Oluline on ka standardse raviskeemi kasutamine, kuna erinevate antidepressantide ja manustamiskeemide puhul võib nende immunomoduleeriv efekt olla erisugune (36).

KOKKUVÕTTEKS

Tsütokiinid on laialdaselt kaasatud psüühiliste protsesside reguleerimisse. Neid on uuritud depressiooni, bipolaarse häire, skisofreenia, Alzheimeri tõve ja mitmete teiste psüühikahäirete korral. Vaatamata paljudele uurimustele, on selles valdkonnas siiski mõndagi ebaselget, mis vajab edaspidiseid uuringuid ja selgitusi. Selgeks on saanud, et mitmete psühhotropsete ravimite kasutamine võib immuunsüsteemi aktiivsust muuta. Praeguse seisuga on tehtud vähe uuringuid, milles on kasutatud standardset ravi kindla ravimi ja ravimianustega ning hoopis vähe on juhuslikustatud platseeboga kontrollitud uuringuid. Samuti ei ole selge, kuidas immuunsüsteemi regulaatorainete produktsioon muutub pikema aja vältel. Psühhoneuroimmunoloogiliste uuringute tulemuste tõlgendamisel on oluline silmas pidada, et kliinilise depressiooni ravi kestab sageli kuid ja isegi aastaid, kuid immuunmarkerite uuringud on sageli korraldatud vaid 4–8nädalaste perioodidena. Ei ole ka selge, kas muutused, mida uuringud on näidanud, on püsivad või taanduavad remissiooni ajal, olles kas haiguse olemasolu või seisundi näitajateks.

Depressioon on äärmiselt heterogeenne haigus: tegelikult ei ole ühtki haigussümptomit, mis kindlasti peab esinema, et võiks diagnoosida depressiooni. Ka immuunsüsteemi uuringud näitavad, et seal esinevad nihked ei ole alati ühesuunalised. Oluline oleks leida need tegurid, mis depressiooni korral määravad immuunsüsteemi aktiivsiooni või siis supressiooni. See eeldaks uuringuid hoolikalt määratletud kliiniliste sümptomitega rühmades. Kõige selle juures tuleks veel arvesse võtta patsiendi kehalist tervist, lisaravimite tarbimist, proovide võtmise aega, sugu, aastaaega, toitumist ning see teeb usaldusväärsete võrdlusandmete saamise väga keeruliseks. Joonisel 1 on esitatud lihtsustatud skeem depressiooni tsütokiinidel põhinevast patogeneesist.

triin.eller@kliinikum.ee



Joonis 1. Tsütokiinide osa depressiooni patogeneesis. Pideva joonega nooled tähistavad aktiveerivat või esilekutsuvat mõju ning katkendliku joonega nooled pärssivat mõju.

Kroonilise psühholoogilise stressi (kujutatud skeemil vasakul ülemises nurgas) tagajärjel väheneb trüptofaani tase veres, seejärel alaneb ka serotoniini hulk ning muutub ka serotoniini retseptorite ekspressioon. Selliste muutuste alusel, sõltuvalt ka sellest, kuidas inimene stressiga toime tuleb, võivad tekkida depressioonile omased sümptomid. Pikaajase psühholoogilise ja füüsilise stressi korral võib tõusta põletikutsütokiinide tase veres, mis omakorda põhjustavad nihkeid hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje (HPA) regulatsioonis, tõuseb kortisooli tase ning neid muutusi seostatakse ka depressiivsete sümptomite ilmnemisega. Neid muutusi püüab organism tasakaalustada põletikuvastaste tsütokiinide abil. Lisaks HPA düsregulatsioonile mõjutavad põletikutsütokiinid ka serotoniini transportija aktiivsust, vähendavad kilpnäärme hormoonide sünteesi ning aktiveerivad ensüüm indoolamiin-2,3-dioksügenaasi (IDO), mille toimel tekib trüptofaanist kinureniin, mitte aga serotoniin. Samasuunaliselt toimib trüptofaan-2,3-dioksügenaas (TDO), mida indutseerib liigne kortisool. Kinureniini ainevahetusraja metaboliitidel on aga neurodegeneratiivne toime, mida toetab ka krooniline HPA üleaktiivsus. Kui neurodegeneratiivne protsess ületab neuroprotektiivse, hakkavad ilmnema degeneratiivsed muutused, eestkätt stressiga toimetulekus ning mälu protsessides osalevates ajupiirkondades, näiteks hipokampus (37). Neurodegeneratsiooni tagajärjel häiruvad toimetulekumehhanismid veelgi, mille tulemuseks on kliiniline depressioon, samuti seostatakse neid muutusi raviresistentse depressiooniga (37). Antidepressantide mõjul põletikutsütokiinide tase langeb ja põletikuvastaste tsütokiinide oma tõuseb, väheneb IDO aktiivsus, samuti taastub serotoniini retseptorite ekspressioon.

KIRJANDUS

1. Schwarz MJ, Chiang S, Müller N, et al. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 2001;15:340–70.
2. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2006;157:683–94.
3. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiology* 2008;85:1–74.
4. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29:201–17.
5. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, et al. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science* 2002;295:2282–5.
6. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun*. 2002;16:513–24.
7. Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Central monoamine activity following acute and repeated systemic interleukin-2 administration. *Neuroimmunomodulation* 2000;8:83–90.
8. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience* 1999;88:823–36.
9. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:397–403.
10. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:389–99.
11. Capuron L, Miller AH. Cytokines and Psychopathology: lessons from interferon- α . *Biol Psychiatry* 2004;56:819–24.
12. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24–31.
13. Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, et al. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord* 2009;119:181–5.
14. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995;18:301–9.
15. Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:638–43.
16. Eller T, Aluoja A, Maron E, et al. Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:971–7.
17. Antonijevic IA. Depressive disorders – is it time to endorse different pathophysiologicals? *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:1–15.
18. Leo R, Di Lorenzo G, Tesaro M, et al. Association between enhanced soluble CD40 ligand and proinflammatory and prothrombotic states in major depressive disorder. Pilot observation on the effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1760–6.
19. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, et al. Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 2001;43:59–62.
20. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, et al. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacol* 2003;170:429–33.
21. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002;16:513–24.
22. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord* 2001;63:93–102.
23. Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez WV, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2007;41:152–9.
24. Jun TY, Pae CU, Chae JH, et al. Report on IL-10 gene polymorphism at position -819 for major depression and schizophrenia in Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:177–80.
25. Jun TY, Pae CU, Hoon H, et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet* 2003;13:179–81.
26. Traks T, Koido K, Eller T, et al. Polymorphisms in the interleukin-10 gene cluster are possibly involved in the increased risk for major depressive disorder. *BMC Med Genet* 2008;16:9:111.
27. Koido K, Eller T, Kingo K, et al. Interleukin 10 family gene polymorphisms are not associated with major depressive disorder and panic disorder phenotypes. *J Psychiatr Res*. 2010;44:275–7.
28. Lin A, Song C, Kenis G, et al. The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers. *J Affect Disord* 2000;58:69–74.
29. Maes M, Song C, Lin AH, et al. Negative Immunoregulatory Effects of Antidepressants: Inhibition of Interferon- γ and Stimulation of Interleukin-10 Secretion. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:370–9.
30. Diamond M, Kelly JP, Connor TJ. Antidepressants suppress production of the Th1 cytokine interferon- γ , independent of monoamine transporter blockade. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:481–90.
31. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, et al. Stimulatory effect of antidepressant on the production of IL-6. *International Immunopharmacology* 2004;4:185–92.
32. Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:445–50.
33. Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. Effects of bupropion augmentation on pro-inflammatory cytokines in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2009;23:854–8.
34. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, et al. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:203–8.
35. Hernández ME, Mendieta D, Martínez-Fong D, et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:917–24.
36. Kast RE. Anti- and pro-inflammatory considerations in antidepressant use during medical illness: bupropion lowers and mirtazapine increases circulating tumor necrosis factor-alpha levels. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:495–6.
37. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 2003;61:519–25.

SUMMARY

Depression, antidepressive treatment and cytokines

Key words: depression, antidepressants, cytokine, psychoneuroimmunology

There is growing evidence that cytokines are responsible for several important aspects of brain functioning, including neuroendocrinological, neuroimmune and behavioural regulation. In the context of depression, cytokines are divided into pro-inflammatory and anti-inflammatory groups, while some pro-inflammatory cytokines are associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and, particularly, with rise in the adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels. It has also been reported that pro-inflammatory cytokines may stimulate serotonin reuptake and decrease the synthesis of serotonin by influencing indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme. This is in good line with clinical evidence demonstrating high prevalence of depressive symptoms (e.g. fatigue, dysphoria, loss of interest, anorexia, psychomotor retardation, and fever) among patients with cancer or hepatitis-C who are receiving cytokine-

based immunotherapy. These symptoms are known to be targeted and quite successfully resolved by antidepressant medications. Furthermore, the cytokine hypothesis of depression proposes that immunological disturbances may cause significant deterioration in mood through affecting certain neurotransmitters in the central neural system, including serotonin. However, relevant available data are still conflicting. There is also well recognized opinion that different neuroimmunological mechanisms may underlie different subtypes of depression, for example, melancholic versus non-melancholic or atypical depression. On the other hand, the effect of antidepressant medications on immune activation may vary in different ways and depend on their pharmacological properties. Some preliminary reports have also demonstrated that treatment response to antidepressants could be predicted by levels of certain cytokines.