

## Cytokiny IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 i IL-10 u młodzieży i młodych dorosłych ze spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej – badania wstępne

*Cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in adolescents and young adults with bipolar spectrum – preliminary results*

Aleksandra Rajewska-Rager<sup>1</sup>, Monika Dmitrzak-Węglarz<sup>2</sup>, Maria Skibińska<sup>2</sup>, Natalia Lepczyńska<sup>3</sup>, Jacek Sikora<sup>4</sup>



Received 19.12.2015  
Accepted 2.02.2016

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Uniwersytet Medyczny im. K. Marciniowskiego w Poznaniu, Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dorosłych
- 2 Uniwersytet Medyczny im. K. Marciniowskiego w Poznaniu, Katedra Psychiatrii, Zakład Genetyki w Psychiatrii
- 3 Uniwersytet Medyczny im. K. Marciniowskiego w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży
- 4 Uniwersytet Medyczny im. K. Marciniowskiego w Poznaniu, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Zakład Immunobiochemii

### KEYWORDS

- cytokines
- neuroimmunology
- bipolar disorder spectrum
- mood disorder at youth

### SŁOWA KLUCZOWE

- cytokiny
- neuroimmunologia
- spektrum choroby dwubiegunowej
- zaburzenia nastroju u osób młodych

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Aleksandra Rajewska-Rager  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marciniowskiego  
w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych  
ul. Szpitalna 27/33, 62-170 Poznań, Polska  
phone: +48 618 491 450  
email: rajrager@ump.edu.pl

### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** W ostatnich latach rośnie zainteresowanie neuroimmunologią chorób afektywnych. Cytokiny mogą okazać się potencjalnymi biomarkerami w zaburzeniach nastroju. Jednakże pomimo dość licznych badań u dorosłych z zaburzeniami nastroju do tej pory przeprowadzono jedynie kilka badań oceniających stężenia cytokin u dzieci i młodzieży z chorobą afektywną dwubiegunową. Celem pracy była ocena stężeń wybranych cytokin w surowicy krwi osób młodych z rozpoznaniem zaburzeń nastroju w różnych epizodach choroby – z uwzględnieniem zmiany diagnozy na chorobę afektywną dwubiegunową.

**Materiał i metody.** W badaniu wzięły udział 33 osoby (w wieku 14–24 lata) z rozpoznaniem zaburzeń nastroju ze spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. Diagnoza postawiona została w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV przez dwóch niezależnych lekarzy psychiatrów za pomocą ustrukturalizowanych wywiadów (KSADS-PL dla młodzieży i SCID). Ocena kliniczna (Beck, HAMD, YADRS, HCL-32) oraz analiza biochemiczna dokonywane były w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych (wizyta 0, tydzień 12., 6. miesiąc).

**Wyniki.** Uzyskane wyniki wykazały istotną statystycznie zależność pomiędzy niewystępowaniem objawów depresji a wyższymi stężeniami interleukiny 8 w 12. tygodniu badania ( $p = 0,017$ ). Natomiast w 6. miesiącu badania obserwowano wyższe stężenie interleukiny 6 w podgrupie młodych dorosłych (>18 r.ż.) w porównaniu z adolescentami ( $p = 0,030$ ). W pracy uzyskano również wyniki potwierdzające istnienie istotnej zależności pomiędzy zmianą rozpoznania (w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej) a występowaniem wyższych

stężeń interleukiny 8 w surowicy krwi w tej grupie pacjentów ( $p = 0,033$ ) w 6. miesiącu badania.

**Wnioski.** Uzyskane wstępne wyniki są obiecujące. Sugerują, że ocena stężenia cytokin może być wskaźnikiem zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową u młodzieży i młodych dorosłych, jednakże wymagane są badania replikacyjne z udziałem większej liczby chorych i z uwzględnieniem grupy kontrolnej.

#### ABSTRACT

**Objectives.** In recent years, growing interest in neuroimmunology of affective disorders is observed. Changes in concentrations of cytokines may be a potential biomarker in mood disorders. However, despite the numerous studies in adults, there have been few studies of assessment cytokines levels in young patients with bipolar disorder. The purpose of this study was to assess selected cytokines in serum of adolescents and young adults diagnosed with mood disorders in various episodes of the disease.

**Material and methods.** The study included 33 young people aged 14–24 with a diagnosis of mood disorders

on the spectrum of bipolar disorder. The diagnosis was carried out in accordance with the diagnostic criteria of ICD-10 and DSM-IV by two independent psychiatrists, using structured interviews (KSADS-PL, SCID). Clinical evaluation (Beck, HAMD, YADRS, HCL-32) and biochemical analysis was conducted during control subsequent visits (visit 0, week 12, month 6).

**Results.** The results showed a statistically significant correlation between the lack of depression symptoms and higher concentrations of interleukin-8 in the 12th week of the study ( $p = 0,017$ ). However, the 6th month of the study revealed a higher concentration of Interleukin-6 in the subset of young adults (18 > years) compared to teenagers ( $p = 0.030$ ). In the 6th month of the study, significant relationship was present between the change of diagnosis (into the direction of bipolar disorder) and the occurrence of higher concentrations of interleukin-8 in blood serum ( $p = 0.033$ ).

**Conclusions.** Preliminary results suggest that cytokines levels may be a promising indicator for bipolar disorder in youth, although replication studies with a control group are required.

#### Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się coraz częstsze występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży. Badania retrospektywne wykazały, iż choroba jedno- i dwubiegunowa rozpoczynająca się we wczesnym okresie adolescencji zwykle dopiero po kilku latach od wystąpienia pierwszych objawów jest prawidłowo rozpoznawana i leczona. Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) w ok. 50% przypadków rozpoczyna się od epizodu depresji i dopiero wystąpienie pełnych kryteriów diagnostycznych hipomanii lub manii umożliwia klinicyście weryfikację diagnozy, w efekcie której diagnoza epizodu depresji bądź depresji nawracającej zostaje zastąpiona diagnozą ChAD. Czynniki, które mogą powodować konwersję diagnostyczną, nie są do końca poznane, jednakże wpływ na nią może mieć m.in. zjawisko kindlingu, zmiany w zakresie neuroprzekazników występujące pod wpływem kumulacji czynników stresowych, wpływ czynników immunologicznych czy też biologiczne procesy starzenia OUN. Dane epidemiologiczne pochodzące z dotychczasowych badań wskazują, iż ryzyko konwersji diagnostycznej z depresji nawracającej na chorobę afektywną dwubiegunową jest stałe i wynosi 1,5% populacji pacjentów na rok, a każdy nowy epizod depresji zwiększa ryzyko wystąpienia stanu manii lub hipomanii (Li i wsp. 2012). Polskie badanie retrospektywne u pacjentów z początkowym rozpoznaniem depresji ( $n = 122$ ) wykazało

zmianę diagnozy u 32,8% pacjentów. Zmiana diagnozy dotyczyła 1,8% przypadków na rok i była częstsza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, częstszymi epizodami choroby, częstszymi hospitalizacjami oraz u osób z depresją oporną na stosowanie leków przeciwdepresyjnych (Dudek i wsp. 2013). Biorąc pod uwagę długi okres upływający od wystąpienia pierwszych objawów choroby w okresie adolescencji do prawidłowego rozpoznania i leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej, coraz częściej podkreśla się potrzebę wyodrębnienia zespołu tzw. wczesnych markerów zaburzeń nastroju typowych dla okresu rozwojowego. Klasyfikacje diagnostyczne ICD-10 oraz DSM-IV (a także DSM-5) nie obejmują z definicji zespołów o charakterze prodromalnym, wiadomo jednak, że szczególnie w przypadku zaburzeń afektywnych i schizofrenii mają one istotne znaczenie dla rozwoju choroby. Dotychczasowe badania wykazały, iż u istotnego odsetka chorych, u których rozpoznaje się pierwszy lub kolejny epizod depresyjny, występuje tzw. dwubiegunowość podprogowa (ang. *subthreshold bipolarity*), określana jako zaburzenie ze spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. Spektrum ChAD definiowane może być na kilka sposobów. Najczęściej określane jest jako przestrzeń diagnostyczna pomiędzy ChAD a depresją nawracającą lub występowanie tzw. miękkich objawów o cechach dwubiegunowości, które nie spełniają jednak kryteriów diagnostycznych (Katzow i wsp. 2003; Rybakowski 2008). Badania przeprowadzone u młodych

osób w wieku 14–24 lata ( $n = 488$ ) wykazały, iż u 41,4% osób, w których w trakcie badania lub w przeszłości rozpoznano epizod depresji, występowały także cechy dwubiegunowości podprogowej (Zimmermann i wsp. 2009). Podobne wyniki uzyskali Angst i wsp., którzy zaobserwowali u 31% pacjentów ze stwierdzoną depresją miękkie objawy ChAD (Angst i wsp. 2011). Polskie badania prowadzone w ramach programu TRES-DEP, przy użyciu kwestionariusza HCL-32 (ang. Hypomania Checklist-32, HCL-32) ( $n = 1\ 051$ ) wykazały, że kryteria dwubiegunowości wg HCL-32 spełniało 37,5% osób. Jako czynniki związane z uzyskiwanymi wyższymi wartościami w skali HCL-32 podawano m.in. obciążenie rodzinne, wcześniejszy początek choroby, większą liczbę epizodów depresyjnych, większą liczbę hospitalizacji oraz prób samobójczych (Rybakowski i wsp. 2012).

Najnowsze badania wskazują, iż u podłoża wczesnych zaburzeń nastroju leżą zaburzenia neurorozwojowe i neuroimmunologiczne, dlatego badania prowadzone w wieku rozwojowym wydają się szczególnie ważne dla prawidłowej diagnozy i leczenia (Goldstein i wsp. 2009). Równie istotna w patogenezie zaburzeń nastroju w tym okresie wiekowym jest rola czynników stresowych (Dantzer i wsp. 1999; Duman i wsp. 1997). Wpływ stresu na powstawanie zaburzeń nastroju wiązany jest z aktywacją osi stresu PPN (oś podwzgórze–przysadka–nadnercza) oraz z zaburzeniami regulacji czynności układu odpornościowego. W następstwie silnych reakcji stresowych dochodzi do zaburzenia prawidłowej regulacji osi PPN oraz dysfunkcji układu odpornościowego: zarówno jego osłabienia, jak i nieprawidłowej aktywacji (Pace i wsp. 2006). Jednym z przejawów patologicznej aktywacji immunologicznej jest wzrost stężenia białek ostrej fazy, m.in. białka C-reaktywnego (CRP), kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) czy alfa-chymotrypsyny (ACT), jak również zwiększenie sekrecji prozapalnych interleukin: interleukiny 1 (IL-1) i interleukiny 6 (IL-6) (Służewska i wsp. 1996; Banks i wsp. 2002; Knijff i wsp. 2006). Wykazano również, że czynniki stresowe działające we wczesnym okresie życia mogą zwiększać predyspozycję do wystąpienia depresji w wieku dorosłym. Badania przeprowadzone u osób dorosłych z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych (ang. *bipolar disorder*, BP) potwierdzają, że układ odpornościowy odgrywa szczególnie ważną rolę w zaburzeniach nastroju. Działanie cytokin na komórki mózgu stanowi istotny element neuroimmunologicznej i neurozapalnej odpowiedzi, a cytokiny mogą mieć wpływ na rozwój mózgu poprzez modulowanie procesów neurodegeneracyjnych, takich jak np. neurotoksyczność czy neuroprotekcja. Mogą również modyfikować neuroprzebieżność nerwowe poprzez wpływ na produkcję, uwalnianie i metabolizm neuroprzebieżników oraz ekspresję ich receptorów (Licinio i wsp. 1999). Cytokiny, oddziałując na układ hormonalny oraz ośrodkowy układ nerwowy, mogą modulować pracę tych układów. Zmiany ich

stężeń mogą być zatem potencjalnymi biomarkerami w zaburzeniach nastroju. Pomimo dość licznych badań stężenia cytokin w populacji osób dorosłych z zaburzeniami nastroju, do tej pory przeprowadzono jedynie kilka badań oceniających stężenia cytokin w poszczególnych epizodach choroby u dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową lub z ryzykiem zachorowania na chorobę dwubiegunową. Celem niniejszej była ocena stężeń cytokin: IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2 w surowicy u młodych pacjentów z zaburzeniami nastroju ze spektrum choroby dwubiegunowej oraz ocena ich stężenia w różnych epizodach choroby oraz przy zmianie diagnozy z choroby jednobiegunowej na dwubiegunową.

## Material i metody

Grupę badaną stanowiło 33 pacjentów w wieku 14–24 lata z rozpoznaniem epizodu depresji (mieszczących się w spektrum choroby dwubiegunowej) lub epizodu hipomanii/manii. Pacjenci rekrutowani byli w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Klinice Psychiatrii Dorosłych oraz Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Diagnoza zaburzeń nastroju (depresja, hipomania, mania) weryfikowana była na poszczególnych etapach badania wedle kryteriów diagnostycznych ICD-10 i DSM-IV przez dwóch niezależnych lekarzy psychiatrów, za pomocą ustrukturalizowanych wywiadów: (a) K-SADS-PL stosowanego do weryfikacji diagnozy u młodych pacjentów oraz (b) wywiadu SCID dla osób w wieku 18–24 lata. Ocena przynależności do spektrum choroby dwubiegunowej (cech dwubiegunowości) przeprowadzono m.in. przy użyciu kwestionariusza HCL-32. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili na nie pisemną zgodę. Ocena kliniczna oraz analiza biochemiczna dokonywana była w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych według następującego schematu: wizyta 0 – włączenie do badania (*baseline* = ostre objawy choroby), kontrola w 12. tygodniu oraz w 6. miesiącu w wypadku uzyskania wyrównania nastroju. Do weryfikacji nasilenia depresji lub manii użyto skali depresji: Becka i Hamiltona oraz skali manii Younga. Na każdym etapie wizyt kontrolnych dokonywano oceny klinicznej oraz pobierano materiał biologiczny i weryfikowano diagnozę, opierając się na międzynarodowych kryteriach diagnostycznych.

Pomiary stężeń wybranych cytokin dokonano z wykorzystaniem komercyjnego zestawu DIAplex firmy Diaclone dedykowanego do oznaczeń na cytometrze przepływowym. Wśród oznaczanych białek znalazły się następujące cytokiny: IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2.

Analizy statystyczne były wykonywane przy użyciu licencjonowanego pakietu statystycznego STATISTICA v. 10. Obliczeń dokonano przy użyciu nieparametrycznych testów: Kruskala–Wallisa oraz testu U Manna–Whitneya. Sprawdzono rozkład badanych zmiennych we wszystkich punktach czasowych z rozkładem normalnym testem Kołmogorowa–Smirnowa i Lilleforsa oraz Shapiro–Wilka. W celu zanalizowania występujących zależności pomiędzy zmiennymi użyto testu rangowego według Spearmana badającego istotność i siłę dowolnego związku monotonicznego między zmiennymi, z zachowaniem poziomu istotności  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Ogólna charakterystyka demograficzna badanej grupy została przedstawiona w formie tabeli (tabela 1). Średnia wieku wynosiła 17 lat. Zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na: wiek, płeć, występowanie lub brak obciążenia rodzinnego chorobami psychicznymi, zmianę diagnozy w trakcie klinicznej obserwacji (z zaburzeń depresyjnych na chorobę dwubiegunową). W badaniu oznaczano cytokiny: IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2. Dwa białka: IL-12 oraz IL-17A nie

zostały uwzględnione w analizach ze względu na stężenia poniżej progu oznaczalności w badanym materiale. Analiza porównawcza poziomów oznaczanych białek nie pozwoliła na obecnym etapie na uchwycenie istotnych różnic pomiędzy kolejnymi wizytami kontrolnymi (stan ostry objawów vs stan wyrównany i zmiana diagnozy), co może wiązać się ze zbyt małą na obecnym etapie analiz liczebnością badanej grupy. Uzyskane wartości stężeń oznaczanych białek na poszczególnych etapach badania przedstawione zostały w tabeli 2.

**Tabela 1** Charakterystyka demograficzna badanej grupy

**Table 1** Demographic characteristics of the study group

Grupa badana	Liczba osób	Wiek
Wszyscy badani	33	17,21
Płeć męska	12	17,91
Płeć żeńska	21	16,80
Wiek 14–17 lat	25	15,88
Wiek $\geq 18$ lat	8	21,37
Zmiana rozpoznania na chorobę afektywną dwubiegunową	6	20,83
Brak zmiany rozpoznania	27	16,40
Obciążenie rodzinne	22	17,45
Brak obciążenia rodzinnego	11	16,72

**Tabela 2** Wartości stężeń oznaczanych białek na poszczególnych etapach badania

**Table 2** Concentrations of cytokines on selected researches stages

Punkt badania	Cytokina	N ważnych	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Rozstęp kwartylny
0	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	18	39,165	47,875	26,025	22,510
0	IL-4 (pg/mL)	23	122,072	204,657	49,740	103,510
0	IL-6 (pg/mL)	22	6,410	1,160	6,570	0,300
0	IL-8 (pg/mL)	20	35,103	38,371	24,995	32,465
0	IL-10 (pg/mL)	12	7,464	15,983	2,750	1,345
0	IL-2 (pg/mL)	25	61,508	65,023	35,510	67,240
12	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	15	51,294	63,701	29,260	40,700
12	IL-4 (pg/mL)	23	104,698	146,357	31,780	145,030
12	IL-6 (pg/mL)	22	6,657	0,535	6,505	0,440
12	IL-8 (pg/mL)	19	54,789	76,589	22,590	50,660
12	IL-10 (pg/mL)	12	6,548	11,320	2,655	5,630
12	IL-2 (pg/mL)	26	50,328	58,898	28,065	48,040
6	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	15	43,201	49,494	24,190	35,970
6	IL-4 (pg/mL)	19	119,166	147,180	59,950	210,930
6	IL-6 (pg/mL)	17	6,742	0,549	6,590	0,400
6	IL-8 (pg/mL)	16	58,143	58,093	31,710	69,740
6	IL-10 (pg/mL)	13	11,159	21,043	2,600	12,050
6	IL-2 (pg/mL)	22	72,726	71,489	41,505	110,370

**Tabela 3** Uzyskane w badaniu wyniki istotne w analizie porównawczej (analiza porównawcza testem U Manna–Whitneya)**Table 3** Significant results obtained in the study using non-parametric analysis (U Mann–Whitney test)

Badanie	Zmienna grupująca	Zmienna zależna	Średnia	Średnia	Dokładność p	Uwagi
12. tydzień	BDI: ND = brak depresji <14 pkt D = depresja ≥14 pkt	IL-8 (pg/mL)	ND N = 11 śr = 65,684	D N = 8 śr = 39,809	<b>0,017</b>	Wyższy poziom u ND
6. miesiąc	Wiek: 1 (≥ 18 r.ż.) 2 (14–17 r.ż.)	IL-6 (pg/mL)	1 N = 5 śr = 7,018	2 N = 12 śr = 6,627	<b>0,030</b>	Wyższy poziom u starszych
6. miesiąc	Zmiana rozpoznania: 1 = zmiana 2 = brak zmiany	IL-8 (pg/mL)	1 N = 2 śr = 153,630	2 N = 14 śr = 44,501	<b>0,033</b>	Wyższy poziom ze zmianą diagnozy

BDI – Skala Depresji Becka

D – osoby z depresją

ND – osoby bez objawów depresji

W 12. tygodniu badania wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy brakiem występowania objawów depresji a wyższymi stężeniami interleukiny 8 ( $p = 0,017$ ). Natomiast w 6. miesiącu badania obserwowano wyższe stężenie interleukiny 6 w podgrupie osób starszych (>18 r.ż.) ( $p = 0,030$ ). Zaobserwowano również istnienie istotnej zależności pomiędzy zmianą rozpoznania (w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej) a występowaniem wyższych stężeń interleukiny 8 w surowicy w tej grupie pacjentów ( $p = 0,033$ ) w 6. miesiącu badania. Uzyskane istotne statystycznie wyniki zostały przedstawione w tabeli 3.

## Dyskusja

Dotychczas przeprowadzono jedynie kilka badań u dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową, w których oceniano stężenia cytokin w poszczególnych epizodach choroby. Zgodnie z naszą wiedzą nie istnieje w dostępnym piśmiennictwie badanie prospektywne przeprowadzone w tej grupie wiekowej analizujące zmiany poziomów wybranych cytokin w kontekście zmiany diagnozy z depresji na chorobę dwubiegunową. W naszej pracy istotną zależność zaobserwowano w 6. miesiącu badania (w stanie wyrównanym) sugerującą związek pomiędzy zmianą rozpoznania (w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej) a występowaniem wyższych stężeń interleukiny 8 w surowicy w tej grupie pacjentów. Badania prowadzone dotychczas u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej z epizodem manii wykazały różnorodne zmiany biochemiczne. Badania Kima i wsp. sugerowały, że wzrost aktywności cytokin prozapalnych oraz zaburzenia równowagi pomiędzy cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi

mogą odgrywać znaczącą rolę w patogenezie manii (Kim i wsp. 2007). O'Brien i wsp. w badaniu osób z chorobą dwubiegunową z epizodem depresji i manii stwierdzili istotnie wyższe stężenia cytokin prozapalnych IL-8 (Th2) i TNF- $\alpha$  (Th1) w obu grupach pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej (O'Brien 2006). Badanie markerów prozapalnych w surowicy wśród młodzieży z rozpoznaniem BP ( $n = 30$ ) wykazało korelacje nasilenia objawów manii z wysokim poziomem białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o wysokiej czułości, hsCRP (ang. *high sensitivity C-reactive protein*) w osoczu, ale nie ze stężeniami IL-6 w surowicy. Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy objawami depresyjnymi a poziomami hsCRP lub IL-6 w surowicy (Goldstein i wsp. 2011), co jest zgodne z uzyskanymi przez nas wynikami. Su i wsp. oceniali stężenie IL-6 w grupie młodych mężczyzn z rozpoznaniem reaktywnej depresji, epizodu depresji oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej w porównaniu ze stężeniami u osób z grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki nie wykazały istotnych różnic w poziomach IL-6 oraz hsCRP pomiędzy pacjentami z depresją, grupą kontrolną, jak również pomiędzy pacjentami z różnymi podtypami depresji (Su i wsp. 2011). W większości dostępnych prac u osób dorosłych cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową wykazano wzrost cytokin prozapalnych, szczególnie interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) – w porównaniu z grupą kontrolną (Kim i wsp. 2007; Yang i wsp. 2007). Niektórzy autorzy postulują nawet uwzględnienie interleukiny 6 jako markera zachorowania na depresję u osób dorosłych. W naszym badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w stężeniach IL-6 pomiędzy osobami z objawami depresji, manii oraz osobami ze stanem wyrównanym. Nie zaobserwowano również różnic w poziomie IL-6 u pacjentów, u których nastąpiła zmiana rozpoznania.

Zgodnie z dostępnymi w literaturze wynikami prac wysokie stężenia IL-6 wiązane są z objawami depresji. Uzyskany w naszym badaniu brak różnic w stężeniach IL-6 u osób z epizodem depresji, manii a eutymią może być spowodowany zbyt małą grupą badaną. Jednakże zaznaczona była istotna statystycznie zależność pomiędzy starszym wiekiem pacjentów z zaburzeniami nastroju a wzrostem stężenia interleukiny 6.

Badania Su i wsp. oceniające stężenia cytokiny prozapalnej – IFN- $\gamma$  oraz cytokiny przeciwzapalnej – IL-10 wykazały istotnie niższe stężenie IFN- $\gamma$  u pacjentów w okresie manii i po uzyskaniu przez nich remisji w porównaniu z osobami zdrowymi (Su i wsp. 2002).

W naszym badaniu nie obserwowaliśmy różnic w stężeniach IL-10 pomiędzy badanymi grupami (pacjenci z epizodem depresji, hipomanii/manii, stanem wyrównanym oraz zmianą rozpoznania). Podobne wyniki uzyskał O'Brien, który również nie wykazał różnic w stężeniu IL-10 w żadnej z badanych grup (pacjenci z epizodem manii, depresji i grupa kontrolna). Dotychczasowe prace oceniające stężenie IL-4 u osób dorosłych z BP dały niejednorodne wyniki. W pracy Kima i wsp. uwzględniającej 37 pacjentów z epizodem manii w przebiegu BP oraz grupę kontrolną wykazano, że stężenie IL-4 było istotnie niższe u pacjentów z manią w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, natomiast stężenia IL-6 były wyższe w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej i zmniejszyły się po okresie 6 tygodni leczenia farmakologicznego w stosunku do wizyty *baseline* (Kim i wsp. 2004). Ortiz-Dominguez i wsp. wykazali natomiast u osób w okresie manii podwyższone stężenie IL-4 oraz obniżone stężenia IL-1 $\beta$  i IL-6 w porównaniu z pacjentami z depresją. Nie

uzyskali istotnych statystycznie różnic w stężeniach IL-2 i TNF- $\alpha$  pomiędzy pacjentami z manią a pacjentami z depresją, ale różnice istniały między pacjentami w obu fazach choroby a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej (podwyższenie stężenia tych cytokin) (Ortiz-Dominguez i wsp. 2007).

## Podsumowanie

Analiza poziomów cytokin u młodych osób z zaburzeniami nastroju jest obiecującym i interesującym kierunkiem badań, zwłaszcza iż w populacji dzieci i młodzieży mającej zaburzenia ze spektrum choroby dwubiegunowej nadal brakuje dostatecznej ilości badań oceniających stężenia cytokin prozapalnych, zwłaszcza w poszczególnych epizodach choroby. Szczególnie interesująca wydaje się ocena cytokin w momencie zmiany diagnozy z depresji na chorobę afektywną dwubiegunową, co mogłoby okazać się pomocne w wytypowaniu potencjalnych biomarkerów choroby dwubiegunowej. W prezentowanej pracy uzyskano istotną statystycznie zależność pomiędzy zmianą rozpoznania (w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej) a występowaniem wyższych stężeń interleukiny 8 w surowicy w tej grupie pacjentów.

Głównym ograniczeniem prezentowanej pracy była mała liczebność badanej grupy oraz brak grupy kontrolnej. Autorzy są świadomi konieczności badań replikacyjnych na większej grupie pacjentów, z uwzględnieniem dostosowanej wiekowo grupy kontrolnej. Prezentowane badanie ma charakter wstępny, planowana jest kontynuacja z uwzględnieniem większej grupy chorych. ■

**Informacja o grantach.** Praca została zrealizowana w ramach projektu sfinansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki, przyznanych na podstawie decyzji nr 2011/03/D/NZ5/06146.

Conflict of interest non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: AR-R –zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja / basic conceptual work, data collection and interpretation; MD-W – analiza statystyczna i przygotowanie wyników badań do analizy, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania / statistical analysis, preparation for analysis of the research results, acceptance of the final manuscript version; MS – wkład w projekt pracy, prace redakcyjne /conceptual work

and editorial work; NL – zebranie danych / data collection; JS – przygotowanie wyników badań do analizy statystycznej / preparation for analysis of the research results

## References / Piśmiennictwo

1. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A i wsp. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68: 791–798.
2. 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.
3. Dudek D, Siwek M, Zielińska D, Jaeschke R, Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *J. Affect. Disord.* 2013; 144: 112–115.
4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; 54: 597–606.
5. Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, Marsland AL, Gill MK, Axelson DA, Birmaher B. Preliminary findings regarding

- proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 479–84.
6. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1078–1090.
  7. Katzow JJ, Hsu DJ, Ghaemi SN. The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disord.* 2003; 5 (6): 436–42.
  8. Kim YK, Jung HG, Myrint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2007; 104 (1–3): 91–5.
  9. 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.
  10. Knijff EM, Breunis MN, van Geest MC, Kupka RW, Ruwhof C, de Wit HJ, Nolen WA, Drexhage HA. A relative resistance of T cells to dexamethasone in bipolar disorder *Bipolar Disord.* 2006; 8 (6): 740–50.
  11. Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY i wsp. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br. J. Psychiatry* 2012; 200: 45–51.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Rybakowski JK. Koncepcja spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria* 2008; 5 (3): 75–82.
  20. Rybakowski JK, Dudek D, Pawłowski T, Łojko D, Siwek M, Kiejna A. Use of the Hypomania Checklist-32 and The Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1,051 patients with major depressive disorder. *Eur. Psychiatry* 2012; 27: 577–581.
  21. Służewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression *Psychiatry Res.* 1996 Oct 16; 64 (3): 161–7.
  22. 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.
  23. Su SC, Sun MT, Wen MJ, Lin CJ, Chen YC, Hung YJ. Brain-derived neurotrophic factor, adiponectin, and proinflammatory markers in various subtypes of depression in young men. *Int J Psychiatry Med* 2011; 42: 211–226.
  24. Yang K, Xie G, Zhang Z, Wang C, Li W, Zhou W, Tang Y. Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1beta, tumour necrosis factor-alpha and leptin and their correlation in depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41 (3): 266–73.
  25. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU i wsp. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 1341–1352.