

# Cytokines en de depressieve stoornis: een psycho-immunologische kijk op de etiologie van de depressieve stoornis

D. VAN WEST, G. KENIS, M. MAES

**ACHTERGROND** Er zijn verschillende aanwijzingen dat affectief-emotionele stoornissen, stressvolle levensgebeurtenissen en psychiatrische stoornissen nauw verbonden zijn met het neuro-endocriene systeem en het immuunsysteem. Er is een groeiende interesse in de rol die cytokines spelen in deze interactie.

**DOEL** Het belichten van de mediërende werking van cytokines bij de pathofysiologie van de depressieve stoornis.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van PubMed (1980-2004), met als zoektermen 'cytokines', 'depression', 'stress' en 'interleukins'. Tevens werd gebruikgemaakt van de literatuurlijsten bij de aldus verkregen artikelen.

**RESULTATEN** Bij patiënten met een depressieve stoornis zal een gecombineerde disregulatie van zowel het immuunsysteem als het serotoninemetabolisme en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras een rol spelen in de etiologie van de depressieve stoornis.

**CONCLUSIE** Het psycho-immunologische model van de depressieve stoornis verschaft een verklaring voor zowel de psychosociale (externe stressfactoren) als de organische (interne stressfactoren) etiologie van depressieve stoornis: beide soorten stressfactoren geven aanleiding tot immuunactivering met een verhoogd vrijkomen van pro-inflammatoire cytokines.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 139-147]

**TREFWOORDEN** cytokines, depressieve stoornis, interleukinen, stress

Huidige verklaringen van de depressieve stoornis ('major depression') beklemtonen de pathofysiologische rol van de hyperactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) en van de disfuncties in het metabolisme van serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) of catecholaminen. De rol die cytokines spelen in de etiologie van de depressieve stoornis valt echter niet binnen deze modellen. Toch blijkt er een grote overeenkomst te bestaan tussen enerzijds de werking van deze cytokines en anderzijds de pathofysiologie van de depressieve stoornis: ten eerste wordt de depressieve

stoornis gekenmerkt door een verhoogde stressresponsactiviteit; ten tweede wordt de depressieve stoornis gekenmerkt door neuro-endocriene veranderingen, zoals activering van de HPA-as; en ten derde gaat de depressieve stoornis gepaard met neurovegetatieve veranderingen op het gebied van slaap, eetlust en libido.

**METHODE**

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd met behulp van PubMed betreffende de periode

1980 tot 2004. Gezocht werd met combinaties van de zoektermen 'cytokines', 'depression', 'stress' en 'interleukins', waarbij de in de artikelen gevonden referenties een belangrijke aanvulling vormden. Ook werden enkele handboeken geraadpleegd. Via de vermelde zoekwoorden werden 87 artikelen gevonden; 54 artikelen werden geselecteerd op basis van hun relevantie.

## RESULTATEN

**De cellen van het immuunsysteem** De belangrijkste spelers van het immuunsysteem zijn de witte bloedcellen, die onderverdeeld kunnen worden in monocytten, lymfocyten (T- en B-cellen), neutrofielen en 'natural killer-cellen' (NK-cellen). Bacteriën of virussen die het lichaam binnendringen, worden herkend door monocytten, die de pathogenen opnemen en degraderen tot kleine peptiden. Deze worden gebonden aan eiwitten van het 'major histocompatibility complex-II' (MHC-II), en het peptide-MHC-II-complex wordt op het celmembraan tot expressie gebracht. Dit proces noemt men 'antigeenpresentatie'. Naast monocytten behoren ook macrofagen (gedifferentieerde monocytten die in weefsel verblijven) tot de antigeen presenterende cellen. Neutrofielen zijn fagocyterende cellen die pathogenen en dode cellen opruimen op de plaats van infectie, terwijl de voornaamste taak van NK-cellen het opruimen van geïnfecteerde en maligne cellen is. Monocytten, macrofagen, neutrofielen en NK-cellen vormen het 'natuurlijke immuunsysteem'.

Lymfocyten zijn de cellen van het 'verworven immuunsysteem'. Cellen van het natuurlijke immuunsysteem herkennen geconserveerde eiwitten van micro-organismen, terwijl lymfocyten gespecialiseerde receptoren hebben die het peptide-MHC-II-complex herkennen. De lymfocyten met receptoren die dit complex herkennen, worden hierdoor geactiveerd en zullen zich vermenigvuldigen en differentiëren tot 'effectorcellen'. B-lymfocyten worden zo antilichaamproducerende plasmacellen.

De twee belangrijkste groepen van T-lymfocyten zijn de T-helpercellen (Th-cellen) en de cytotoxische T-cellen (Tc-cellen). Nadat de T-celreceptor het peptide-MHC-II-complex herkend heeft, stimuleren Th-cellen andere cellen van het immuunsysteem door het synthetiseren en uitscheiden van bepaalde glycoproteïnen, de cytokines. De Th-cellen spelen dus een centrale rol in de regulatie van de immuunrespons. Tc-cellen vernietigen de cellen die geïnfecteerd zijn met virussen of intracellulaire bacteriën. De verschillende subpopulaties van lymfocyten kunnen onderscheiden worden aan de hand van specifieke eiwitten op het celmembraan, de zogenaamde CD-moleculen (*cluster of differentiation*). Zo hebben Th-cellen CD4, Tc-cellen CD8, B-cellen CD19 en geactiveerde T-cellen CD25. Op deze manier kunnen aantal en percentage van deze subpopulaties bepaald worden.

**Cytokines** Het samenspel van al deze verschillende cellen vereist een strikte regulatie en onderlinge communicatie om een immuunrespons tot een goed einde te brengen. Dit gebeurt direct door cellulair contact, maar ook indirect door het uitscheiden van cytokines. Cytokines zijn relatief kleine (15-45 kiloDalton) glycoproteïnen. Behalve door immuuncellen kunnen ze ook geproduceerd worden door endotheel- en epiteelcellen, en tevens door hersencellen. Cytokines binden met specifieke receptoren op het celmembraan van de doelcellen. Er zijn reeds een groot aantal cytokines bekend, die moeilijk te classificeren zijn door hun zeer diverse functies en eigenschappen. In het kader van het onderzoek naar de depressieve stoornis worden twee belangrijke groepen onderscheiden: de pro-inflammatoire en de anti-inflammatoire cytokines.

Geactiveerde monocytten/macrofagen produceren verschillende pro-inflammatoire cytokines, zoals Interleukine-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en IL-6. IL-1 en TNF- $\alpha$  stimuleren fagocytose door monocytten/macrofagen en neutrofielen, terwijl IL-6 voornamelijk lymfocyten activeert en B-cellen aanzet tot differentiatie in plasmacellen. IL-6 is bovendien een belangrijke

mediator van de acutefaserespons en induceert de secretie van acutefaseproteïnen door de lever, onder meer haptoglobine en C-reactive protein (CRP). Na activering produceren monocyten/macrofagen ook anti-inflammatoire cytokines, zoals IL-10 en IL-1-Receptor Antagonist (IL-1RA). IL-10 remt de activiteit van monocyten/macrofagen, lymfocyten en neutrofielen. Bovendien remt IL-10 de productie van pro-inflammatoire cytokines. IL-1RA blokkeert de biologische effecten van IL-1 door binding met de IL-1-receptor.

T-helpercellen kunnen, op basis van de cytokines die ze uitscheiden, onderverdeeld worden in twee belangrijke subpopulaties: de Th1- en de Th2-cellen. Th1-cellen produceren voornamelijk interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2 en TNF- $\alpha$ ; Th2-cellen produceren IL-4, IL-5 en IL-10. Een immuunrespons van het Th1-fenotype, met secretie van Th1-cytokines, stimuleert de cellulaire immuniteit: de Th1-cytokines activeren monocyten/macrofagen, neutrofielen en Tc-cellen, en zetten B-cellen aan tot productie van opsoniserende antistoffen (deze 'kleven' aan lichaamsvreemd materiaal). Th2-cytokines stimuleren voornamelijk de IgE-productie en activeren eosinofielen, basofielen en mestcellen. Een belangrijk aspect van het Th1/Th2-paradigma is dat elk fenotype zichzelf versterkt en de ander inhibeert. Bijvoorbeeld, IL-2 stimuleert Th1-cellen en IFN- $\gamma$  inhibeert Th2-cellen, terwijl IL-10 de activiteit van Th1-cellen en de productie van IFN- $\gamma$  remt. Op deze manier ontstaat er een polarisatie van de immuunrespons.

Het is duidelijk dat het concept van pro/anti-inflammatoire cytokines overlapt met dat van de Th1/Th2-cytokines. In het algemeen kan men stellen dat pro-inflammatoire cytokines de Th1-cytokines induceren en zo de cellulaire immuniteit stimuleren. Th2-cytokines zijn anti-inflammatoir en remmen de pro-inflammatoire cytokines en de Th1-cytokines.

**Cytokines en stress** Bij studenten werd aangetoond dat academische stress significant de productie verhoogt van pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-6, TNF- $\alpha$  en IFN- $\gamma$ ), en ook de

productie van het negatief immuunregulerende cytokine IL-10 (Maes e.a. 1998; Song e.a. 1999). Op psychologische stressfactoren wordt gereageerd met twee vormen van cytokineproductie. De eerste vorm wordt gekenmerkt door een verhoogde verhouding IFN- $\gamma$ /IL-10, met een hoger IFN- $\gamma$  en een lager IL-10, de tweede door een verlaagde verhouding IFN- $\gamma$ /IL-10, met een hoger IL-10 en een lager IFN- $\gamma$ . Deze bevindingen suggereren dat pro-inflammatoire cytokines betrokken zijn bij de reactie op stressfactoren en dat externe stressfactoren waarneembaar zijn door het immuunsysteem: de verhoogde secretie van pro-inflammatoire cytokines maakt deel uit van een geïntegreerde psycho-neuro-endocriene homeostatische respons (Maes 2001a).

Cytokines en neuro-endocriene veranderingen IL-1 en IL-6 hebben een grote invloed op de HPA-as door stimulering van het corticotropin releasing hormone (CRH), het adenocorticotroop hormoon (ACTH) en de bijniersteroidogenese (Berkenbosch e.a. 1987; Navarra e.a. 1991; Sapolsky e.a. 1987). Het is goed gedocumenteerd dat sommige pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-1, ongevoeligheid voor glucocorticoïden kunnen induceren. Zij beïnvloeden de expressie van de glucocorticoïdreceptor (GR) of zij blokkeren de translocatie van de GR van het cytoplasma naar de kern (Miller e.a. 1997).

Een breed spectrum van veranderingen in de hypothalamus-hypofyse-schildklieras (HPT-as) wordt gezien bij patiënten met systemische (niet-schildklier-) aandoeningen, veroorzaakt door infectie, sepsis of trauma (Kaptein 1986; Kushner 1982; Nicoloff & LoPresti 1991). In die omstandigheden worden abnormaal verlaagde serumwaarden gevonden van de totale T<sub>3</sub> (trijoodthyronine) en T<sub>4</sub> (thyroxine) en van het basale thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) (Hermus e.a. 1992; Kaptein 1986; Nicoloff & LoPresti 1991; Wartofsky & Burman 1982; Wehmann e.a. 1985). Toediening van IL-6 kan het basale TSH onderdrukken (Dubuis e.a. 1988; Fujii e.a. 1989; Hermus e.a. 1992; Nicoloff & LoPresti 1991; Spath-Schwalbe e.a. 1998).

Pro-inflammatoire cytokines hebben diepgaande effecten op de perifere en centrale serotoninerge systemen. Acute, perifere en centrale toediening van IL-1, IFN- $\gamma$  en TNF- $\alpha$  verhogen de concentraties van het extracellulaire 5-HT in verschillende hersengebieden, zoals de hypothalamus, de hippocampus en de cortex (Clement e.a. 1997). Pro-inflammatoire cytokines kunnen de activiteit van indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) activeren, een enzym dat tryptofaan, de precursor van 5-HT, omzet tot kynureninezuur en quinolinezuur. Inductie van IDO, wat voorkomt bij infectie of ontsteking, kan doorslaggevend zijn, daar het aanleiding geeft tot een verlaging van de tryptofaanplasmaconcentraties en een verminderde 5-HT-synthese in de hersenen (Heyes e.a. 1992). Tryptofaanplasmaconcentraties en de verhouding tryptofaan tot het totaal aantal aminozuren dat in competitie treedt voor hetzelfde cerebrale opnamemechanisme, zijn lager bij patiënten met een depressieve stoornis, vergeleken met normale vrijwilligers (Maes e.a. 1997c).

*Cytokines en neurovegetatieve veranderingen*  
 Acute of chronische toediening van IL-1 en IL-6 aan knaagdieren kan een complex ziektebeeld uitlokken dat gekenmerkt wordt door anorexia, gewichtsverlies, slaapproblemen, teruggetrokkenheid en anhedonie – alle kernsymptomen van de depressieve stoornis (Anisman e.a. 1998; Maier e.a. 1998; Yirmiya 1997). Toediening van interferonen gaf bij proefpersonen aanleiding tot gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, overeenstemmend met die van een depressieve stoornis (Gutterman e.a. 1982). De mate waarin deze stoornissen voorkwamen, was afhankelijk van de dosis, de therapieduur en een eventuele psychiatrische voorgeschiedenis (Gutterman e.a. 1982).

*Plasmaconcentraties en productie van cytokines bij de depressieve stoornis*  
 Bij de depressieve stoornis wordt een verhoogde secretie van pro-inflammatoire cytokines gevonden, zoals IL-6 en IL-8 (Berk e.a. 1997; Frommberger e.a. 1997; Maes e.a. 1995;

Maes e.a. 1997a; Sluzewska e.a. 1995, 1996; Song e.a. 1998). Ook worden er mitogeen gestimuleerde pro-inflammatoire cytokines gevonden, zoals IL-1 $\beta$ , IL-6 en IFN- $\gamma$  (Maes e.a. 1991b; Maes e.a. 1993a; Maes e.a. 1993c; Maes e.a. 1994; Maes 2001a; Owen e.a. 2001; Seidel e.a. 1995). Pro-inflammatoire cytokines induceren een immuunrespons en acute-faserespons en er bestaan significante, positieve correlaties tussen de productie van cytokines, zoals IL-6, en indicatoren van immuunactivering, zoals een verhoogd aantal perifere monocyten. De immuunactivering bij de depressieve stoornis is dus geassocieerd met een verhoogde productie van de pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-1 $\beta$ , IL-6 en IFN- $\gamma$  (Maes e.a. 1992; Maes e.a. 1993b; Maes 1993, 1995, 1997). Gestegen serumconcentraties van de oplosbare IL-2-receptor duiden op T-celactivering bij de depressieve stoornis (Maes e.a. 1991a, 1991b; Maes e.a. 1995; Nassberger & Trakman-Bendz 1993; Sluzewska e.a. 1996). Bij patiënten met een depressieve stoornis wordt een positieve correlatie gevonden tussen de post-dexamethason-cortisolwaarden en de mitogeen gestimuleerde productie van IL-1 en IL-6, en tussen de basale cortisolwaarden en IL-6-concentraties (Maes e.a. 1993b; Maes e.a. 1993c).

*Effect van depressiebehandelingen*  
 Als een verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokines mede aan de basis ligt van de etiologie van de depressieve stoornis, dan kan men verwachten dat verschillende antidepressiebehandelingen negatieve immuunregulerende effecten hebben. Het wordt algemeen aangenomen dat tricyclische antidepressiva (TCA's), zowel in vivo als in vitro, immuunsuppressieve effecten hebben (Miller & Lackner 1989). Fluoxetine, een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), normaliseert op middellange termijn (na ongeveer 3 weken) de aanvankelijk gestegen IL-6-concentraties bij patiënten met een depressieve stoornis (Sluzewska e.a. 1995). Behandeling met TCA's en fluoxetine is op middellange termijn in staat de acute-faserespons bij de depressieve stoornis te onderdrukken (Maes e.a. 1997b).

Antidepressiva hebben ook in vitro anti-inflammatoire effecten. Clomipramine, imipramine en citalopram onderdrukken de secretie van IL-2 door gestimuleerde T-lymfocyten en die van IL-1 en TNF- $\alpha$  door gestimuleerde monocytten (Xia e.a. 1996). Dezelfde auteurs vonden dat er een neiging is tot een gedaalde secretie van IFN- $\gamma$  door geactiveerde T-lymfocyten die vooraf geïncubeerd worden met de hierboven genoemde antidepressiva. De SSRI's fluoxetine en citalopram geven op middellange termijn, afhankelijk van dosis en duur, een onderdrukking van het anti-inflammatoire IL-4 en een significant verlagend effect op de productie van IL-6 en IL-10 (Kubera e.a. 2000c). Amitriptyline geeft op middellange termijn, afhankelijk van dosis en duur een onderdrukking van IL-4 en een stijging van IL-1. Desipramine geeft op middellange termijn een stimulerend effect op de productie van IL-10 (Kubera e.a. 2000a). Clomipramine, imipramine, sertraline, fluoxetine, venlafaxine, trazodon en L-5-hydroxytryptofaan vertonen, in therapeutische plasmaconcentraties, een immuunsuppressief effect door onderdrukking van de gestimuleerde productie van IFN- $\gamma$  en door een significant stimulerend effect op de productie van IL-10 (Kubera e.a. 2001; Maes e.a. 1999a). Moclobemide en lithium hebben eveneens een immuunsuppressief effect door onderdrukking van de productie van TNF- $\alpha$  en IL-8 en door een significant stimulerend effect op de productie van IL-10 (Lin e.a. 2000; Maes e.a. 1999b).

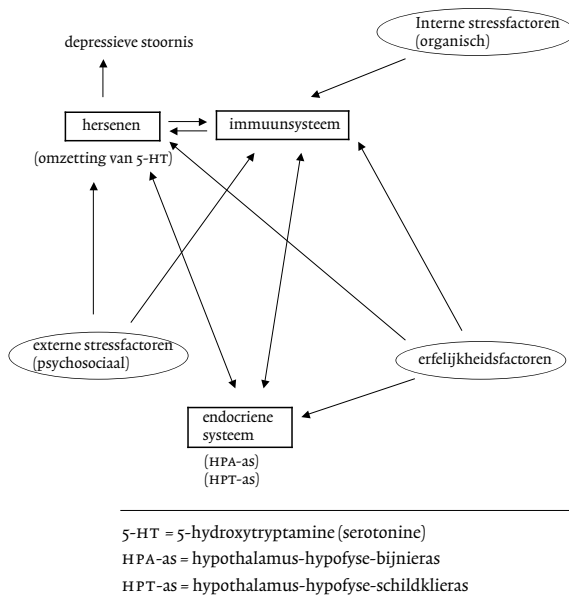
Antidepressiva, waaronder tricyclische antidepressiva, SSRI's en andere niet-tricyclische antidepressiva, kunnen dus negatieve immuunregulerende effecten hebben. Zij doen de verhouding IFN- $\gamma$ /IL-10 dalen. IFN- $\gamma$  is depressogeen en is verhoogd bij de depressieve stoornis en bij door stress geïnduceerde depressieve symptomen en angst. Een deel van de antidepressieve effecten komt waarschijnlijk dus tot stand door deze negatief immuunregulerende werking. Het precieze mechanisme is nog onbekend. Deze effecten zouden gemedieerd kunnen worden door het serotoninerige systeem. Uitputting van het intracellulaire 5-HT, verhoging van het extracellulaire 5-HT

en/of een blokkade van 5-HT-2A/2C-receptoren zouden tot negatieve immuunregulerende effecten kunnen leiden (Bengtsson e.a. 1992; Bondesson e.a. 1993; Idova & Cheido 1987; Jahnova 1994; Kubera e.a. 2000b; Nordlind e.a. 1992; Smejkal-Jagar & Boranic 1994; Young & Matthews 1995).

## CONCLUSIE

De depressieve stoornis gaat vergezeld van verschillende rechtstreekse en onrechtstreekse parameters van een matige activering van het immuunsysteem. Een verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-1, IL-6 en IFN- $\gamma$ , kan een cruciale rol spelen bij de immunerespons en de acutefaserespons bij de depressieve stoornis. De reciproque relaties tussen activering van het immuunsysteem en hyperactiviteit in de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, veranderingen in de hypothalamus-hypofyse-schildklieras en de beschikbaarheid van tryptofaan voor de hersenen, hebben geleid naar de hypothese dat deze neuro-endocriene veranderingen indicatoren zijn van activering van het immuunsysteem bij patiënten

FIGUUR 1 Model van interacties die een rol spelen bij de depressieve stoornis: interacties tussen de interne en externe stressfactoren en het immuunsysteem, het endocriene systeem en de hersenen



met een depressieve stoornis. Volgens deze hypothese speelt een gecombineerde disregulatie van het immuunsysteem, van het metabolisme van 5-HT en van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras een rol in de etiologie van de depressieve stoornis. Het model van activering van het immuunsysteem geeft een uitleg voor zowel de psychosociale (externe stressfactoren) als de organische (interne stressfactoren) etiologie van de depressieve stoornis (figuur 1). Antidepressiva hebben anti-inflammatoire effecten door inhibitie van de productie van pro-inflammatoire cytokines en door stimulatie van de productie van de negatief immuunregulerende cytokines, zoals IL-10.

## LITERATUUR

- Anisman, H., Kokkinidis, L., Borowski, T., e.a. (1998). Differential effects of interleukin (IL)-1beta, IL-2 and IL-6 on responding for rewarding lateral hypothalamic stimulation. *Brain Research*, 779, 177-187.
- Bengtsson, B.O., Zhu, J., Thorell, L.H., e.a. (1992). Effects of zimeldine and its metabolites, clomipramine, imipramine and maprotiline in experimental allergic neuritis in Lewis rats. *Journal of Neuroimmunology*, 39, 109-122.
- Berk, M., Wade, A.A., Kuschke, R.H., e.a. (1997). Acute phase proteins in major depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 43, 529-534.
- Berkenbosch, F., van Oers, J., del Rey, A.D., e.a. (1987). Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*, 238, 524-526.
- Bondesson, L., Nordlind, K., Liden, S., e.a. (1993). Inhibiting effects of serotonin and serotonin antagonists on the migration of mononuclear leucocytes. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 15, 243-250.
- Clement, H.W., Buschmann, J., Rex, S., e.a. (1997). Effects of interferon-gamma, interleukin-1 beta, and tumour necrosis factor-alpha on the serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *Journal of Neural Transmission*, 104, 981-991.
- Dubuis, J.M., Dayer, J.M., Siegrist-Kaiser, C.A., e.a. (1988). Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats. *Endocrinology*, 123, 2175-2181.
- Frommberger, U.H., Bauer, J., Haselbauer, P., e.a. (1997). Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247, 228-233.
- Fujii, T., Sato, K., Ozawa, M., e.a. (1989). Effect of interleukin-1 (IL-1) on thyroid hormone metabolism in mice: stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity (type I) in the liver. *Endocrinology*, 124, 167-174.
- Gutterman, J.U., Fine, S., Quesad, J., e.a. (1982). Recombinant leukocyte A interferon: pharmacokinetics, single-dose tolerance, and biologic effects in cancer patients. *Annals of Internal Medicine*, 96, 549-556.
- Hermus, R.M., Sweep, C.G., van der Meer, M.J., e.a. (1992). Continuous infusion of interleukin-1 beta induces a nonthyroidal illness syndrome in the rat. *Endocrinology*, 131, 2139-2146.
- Heyes, M.P., Saito, K., Crowley, J.S., e.a. (1992). Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 115, 1249-1273.
- Idova, G.V., & Cheido, M.A. (1987). [Stimulation of the immune response during blockade of serotonin receptors by cyproheptadine] (Russisch). *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, 103, 440-442.
- Jahnova, E. (1994). [The role of serotonin in the regulation of the immune response] (Russisch). *Bratislavské Lekárske Listy*, 95, 181-184.
- Kaptein, E.M. (1986). Thyroid hormone metabolism. In G. Henneman, *Thyroid hormone metabolism in illness* (pp. 297-334). New York: Marcel Dekker.
- Kubera, M., Holan, V., Mathison, R., e.a. (2000a). The effect of repeated amitriptyline and desipramine administration on cytokine release in C57BL/6 mice. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 785-797.
- Kubera, M., Kenis, G., Bosmans, E., e.a. (2000b). Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of interferon-gamma and interleukin-10. *Neuropsychopharmacology*, 23, 89-98.
- Kubera, M., Lin, A.H., Kenis, G., e.a. (2001). Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 199-206.
- Kubera, M., Simbirtsev, A., Mathison, R., e.a. (2000c). Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL/6 mice. *Psychiatry Research*, 96, 255-266.
- Kushner, I. (1982). The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389, 39-48.
- Lin, A., Song, C., Kenis, G., e.a. (2000). The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 58, 69-74.

- Maes, M. (1995). Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19, 11-38.
- Maes, M. (1997). The immune pathophysiology of major depression. In A. Honig & H.M. van Praag, *Depression: neurobiological, psychopathological and therapeutic advances* (pp. 197-215). London: John Wiley.
- Maes, M. (2001a). Interleukin-1beta and the etiology of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103, 161-162.
- Maes, M. (2001b). Psychological stress and the inflammatory response system. *Clinical Science*, 101, 193-194.
- Maes, M. (1993). A review on the acute phase response in major depression. *Reviews in the Neurosciences*, 4, 407-416.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., e.a. (1997a). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, 9, 853-858.
- Maes, M., Bosmans, E., Meltzer, H.Y., e.a. (1993a). Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *American Journal of Psychiatry*, 150, 1189-1193.
- Maes, M., Bosmans, E., Suy, E., e.a. (1991a). Antiphospholipid, antinuclear, Epstein-Barr and cytomegalovirus antibodies, and soluble interleukin-2 receptors in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 21, 133-140.
- Maes, M., Bosmans, E., Suy, E., e.a. (1991b). Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 379-386.
- Maes, M., Delange, J., Ranjan, R., e.a. (1997b). Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Research*, 66, 1-11.
- Maes, M., Lambrechts, J., Bosmans, E., e.a. (1992). Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychological Medicine*, 22, 45-53.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., e.a. (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 34, 301-309.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H.Y., e.a. (1993b). Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression. *Biological Psychiatry*, 34, 690-701.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H.Y., e.a. (1993c). Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Research*, 49, 11-27.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H.Y., Okayli, G., e.a. (1994). Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Research*, 54, 143-160.
- Maes, M., Song, C., Lin, A.H., Bonaccorso, S., e.a. (1999a). Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*, 20, 370-379.
- Maes, M., Song, C., Lin, A.H., De Jongh, R., e.a. (1998). The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, 10, 313-318.
- Maes, M., Song, C., Lin, A.H., Pioli, R., e.a. (1999b). In vitro immunoregulatory effects of lithium in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 143, 401-407.
- Maes, M., Verkerk, R., Vandoolaeghe, E., e.a. (1997c). Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247, 154-161.
- Maier, S.F., & Watkins, L.R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105, 83-107.
- Miller, A.H., & Lackner, C. (1989). Tricyclic antidepressants and immunity. In H. Miller, *Depressive Disorders and Immunity* (pp. 85-104). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Miller, A.H., Spencer, R.L., Pearce, B.D., e.a. (1997). 1996 Curt P. Richter Award. Effects of viral infection on corticosterone secretion and glucocorticoid receptor binding in immune tissues. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 455-474.
- Nassberger, L., & Traskman-Bendz, L. (1993). Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 48-52.
- Navarra, P., Tsagarakis, S., Faria, M.S., e.a. (1991). Interleukins-1 and -6 stimulate the release of corticotropin-releasing hormone-41 from rat hypothalamus in vitro via the eicosanoid cyclooxygenase pathway. *Endocrinology*, 128, 37-44.
- Nicoloff, J.T., & Lopresti, J.S. (1991). Nonthyroidal illness. In L.E. Braverman & R.D. Utiger, *The thyroid: a functional and clinical text* (pp. 357-367). New York: J.B. Lippincott Company.
- Nordlind, K., Sundstrom, E., & Bondesson, L. (1992). Inhibiting effects of serotonin antagonists on the proliferation of mercuric chloride stimulated human peripheral blood T lymphocytes.

- International Archives of Allergy and Immunology*, 97, 105-108.
- Owen, B.M., Eccleston, D., Ferrier, I.N., e.a. (2001). Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103, 226-228.
- Sapolsky, R., Rivier, C., Yamamoto, G., e.a. (1987). Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, 238, 522-524.
- Seidel, A., Arolt, V., Hunstiger, M., e.a. (1995). Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian Journal of Immunology*, 41, 534-538.
- Sluzewska, A., Rybakowski, J., Bosmans, E., e.a. (1996). Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research*, 64, 161-167.
- Sluzewska, A., Rybakowski, J.K., Laciak, M., e.a. (1995). Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 762, 474-476.
- Smejkal-Jagar, L., & Boranic, M. (1994). Serotonin, serotonergic agents and their antagonists suppress humoral immune reaction in vitro. *Research in Experimental Medicine*, 194, 297-304.
- Song, C., Kenis, G., van Gastel, A., e.a. (1999). Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Research*, 85, 293-303.
- Song, C., Lin, A., Bonaccorso, S., e.a. (1998). The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *Journal of Affective Disorders*, 49, 211-219.
- Spath-Schwalbe, E., Hansen, K., Schmidt, F., e.a. (1998). Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1573-1579.
- Wartofsky, L., & Burman, K.D. (1982). Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocrine Reviews*, 3, 164-217.
- Wehmann, R.E., Gregerman, R.I., Burns, W.H., e.a. (1985). Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *The New England Journal of Medicine*, 312, 546-552.
- Xia, Z., DePierre, J.W., & Nassberger, L. (1996). Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology*, 34, 27-37.
- Yirmiya, R. (1997). Behavioral and psychological effects of immune activation: implications for depression due to a general medical condition. *Current Opinion in Psychiatry*, 10, 470-476.
- Young, M.R., & Matthews, J.P. (1995). Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function. *Immunology*, 84, 148-152.

## AUTEURS

D. VAN WEST was ten tijde van het schrijven van dit artikel als arts-assistent in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie te Antwerpen en als assistierend academisch personeel aan de Universitaire Instelling Antwerpen. Momenteel is hij als kinder- en jeugdpsychiater werkzaam aan het Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie te Antwerpen.

G. KENIS is biochemisch ingenieur en als onderzoeker verbonden aan de vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie van het Academisch Ziekenhuis te Maastricht.

M. MAES is psychiater en verbonden aan de vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie van het Academisch Ziekenhuis te Maastricht; daarnaast is hij verbonden aan het Department of Psychiatry, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA en aan het IRCSS, Fateabenefratelli, Brescia, Italië.

Correspondentieadres: dr. D. van West, Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie Antwerpen (UCKJA), Universiteit Antwerpen, Lindendreef 1, 2020 Antwerpen. Tel.: +32 3 2804900.

Fax: +32 3 2804914.

E-mail: dvanwest@pandora.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-9-2004.



## SUMMARY

Cytokines and depression: a psychological-immunological look at the etiology of major depression – D. van West, G. Kenis, M. Maes –

**BACKGROUND** There is considerable evidence to support the notion that mood disturbances, stressful life events, and psychiatric disorders are closely connected with the neuroendocrine and immune systems. Increasing interest is being shown in the role that cytokines play in these interactions.

**AIM** An attempt is made to cast light on the modulating function of cytokines in the pathophysiology of major depression.

**METHOD** Pubmed was used to review the literature published between 1980-2004 on the basis of the key words 'cytokines', 'depression', 'stress' and 'interleukins'. Additional information was obtained via the bibliographic references attached to the articles concerned.

**RESULTS** In depressed patients a combined dysfunction of the immune system, serotonin turnover and the hypothalamic-pituitary adrenal axis seems to form part of the etiology of depression.

**CONCLUSION** This model, which associates depression with the immune system, can explain both the organic etiology (internal stressors) and the psychosocial etiology (external stressors) of major depression; both types of stressors cause depression by activating the immune system and increasing the release of pro-inflammatory cytokines.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 139-147]

**KEY WORDS** cytokines, depression, interleukins, stress