

Depression og inflammation

Lasse Fisker¹, Ole Köhler-Forsberg^{1,2} & Ida Hageman¹

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center København, Afdeling O, Region Hovedstadens Psykiatri

2) Forskningsenheden for Psykoser, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V09170675

Depression er en hyppig sygdom med en livstidsrisiko for svær, medicinsk behandlingskrævende depression på 9% for mænd og 15% for kvinder [1] og med en selvmordsrate på henholdsvis 6,7% og 3,7% [2]. Sygdommen er forbundet med betydelig subjektiv lidelse og store socioøkonomiske omkostninger og er vurderet til at være en af de mest invaliderende sygdomme på verdensplan [3]. Viden om årsagsforhold og patogene mekanismer er fortsat mangelfuld, men som for andre komplekse sygdomme spiller interaktionen mellem arv og miljø en rolle. En mulig faktor, der agerer i dette felt, er inflammation. Således er en række proinflammatoriske cytokiner fundet forhøjet hos patienter med depression, uafhængigt af samtidig somatisk sygdom [4]. I denne artikel ønsker vi at give et overblik over sammenhængen mellem depression og inflammation med specifikt fokus på cytokinniveauer og muligheder for mere individualiseret antidepressiv behandling.

INFLAMMATIONSMARKØRER HOS PATIENTER MED DEPRESSION

Man har i flere studier undersøgt sammenhængen mellem depression og inflammationsmarkører, primært i blod [4], men også i cerebrospinalvæske (CSV) [5]. Mest konsistent er en række perifert cirkulerende proinflammatoriske cytokiner fundet øget hos patienter med depression sammenlignet med niveaulet hos raske kontrolpersoner: Det drejer sig især om interleukin (IL)-6, tumornekrosefaktor (TNF)- α og akutfaseproteinet C-reaktivt protein (CRP) [6, 7]. Øgede niveauer af disse cytokiner kan formentlig fremkalde og øge sværhedsgraden af især de såkaldte neurovegetative symptomer, dvs. søvn-, appetit- og vægtforstyrrelser [8]. Behandling med proinflammatoriske præparater har i forlængelse af disse fund vist sig at medføre udvikling

af depressive tilstande: En metaanalyse af studier med patienter, der havde hepatitis C uden klinisk depression, viste således, at proinflammatorisk antiviral behandling med interferon- α gennem 24 uger inducerede depression hos en fjerdedel af dem [9].

For at undersøge, om antidepressiv behandling påvirker cytokinblodniveauerne har man i andre studier undersøgt patienter, der havde depression uden fysisk eller psykisk komorbiditet, før og efter behandling: En metaanalyse viste således et fald i IL-6-niveau (*standard mean difference* (SMD) = -1,45; $p = 0,02$) efter behandling med selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) [10]. I en anden metaanalyse fandt man et fald i IL-6-niveau (SMD = -0,42; $p < 0,001$) og et marginalt signifikant fald i CRP-niveau (SMD = -0,57; $p = 0,05$) efter behandling med forskellige antidepressiva, herunder SSRI, serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere, tricykliske antidepressiva (TCA) samt lithium- og betablokkere [11]. En metaanalyse fra 2017 viste endvidere et fald i niveauerne af IL-6 (effect size (ES) = -0,45; $p < 0,001$), TNF- α (ES = -0,20; $p = 0,015$) og IL-10 (ES = -0,57; $p = 0,012$) efter SSRI-behandling [12]. IL-6 og TNF- α er begge proinflammatoriske cytokiner, hvorimod IL-10 er et antiinflammatorisk cytokin – en subanalyse viste dog, at IL-10-niveauer alene var forhøjet blandt patienter, der fik antidepressiv medicinsk behandling, hvorfor niveauerne ifølge forfatterne muligvis kan tilskrives en indirekte effekt af medicinen. I et studie har man dog fundet et fald i cytokinniveauer efter kognitiv adfærdsterapi, også uafhængigt af medicinsk behandling. Man fandt desuden kun et signifikant fald i cytokinniveauer hos patienter, som responderede på behandlingen [4]. Dette rejser spørgsmålet om, hvorvidt antidepressiva per se har antiinflammatorisk effekt, eller om denne effekt blot er en følge af et fald i depressive symptomer.

Det kan således tænkes, at inflammation per se kan være årsag eller medvirkende årsag til depressionsudvikling i hvert fald hos en undergruppe af patienter. I prækliniske studier er der fundet en egentlig antiinflammatorisk effekt af antidepressiv medicin, men dette er kun påvist i enkelte studier med mennesker [13]. I fremtidige longitudinelle studier bør man inddrage neuroinflammation med målinger i CSV samt bilddannende teknikker og undersøge, om cytokiner kan bruges som hjælp i en klinisk subgruppering af pa-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Inflammationsmarkører findes forhøjede hos en undergruppe af patienter med depression, mest konsistent er niveauerne af interleukin-6, tumornekrosefaktor- α og C-reaktivt protein fundet forhøjede.
- ▶ Studier har vist fald i inflammationsmarkører efter vellykket antidepressiv behandling.
- ▶ Inflammationsmarkører kan i fremtiden muligvis bruges til valg af antidepressiv medicinsk behandling og antiinflammatorisk tillægsbehandling

tienterne og deres potentiale som prædiktive markører for udvikling af depressionssygdommen.

I de omtalte studier har man ofte anvendt tværsnitsdesign og målt perifere cytokinniveauer, som ikke nødvendigvis afspejler central inflammation, hvilket gør, at det ikke er muligt at konkludere kausalt.

Kompleksiteten understreges yderligere af, at andre faktorer, såsom manglende motion, usund kost mv., ikke sjældent ses hos mennesker med depression, hvilket kan føre til afledte sygdomme, som ændrer patientens inflammationsrespons.

MEKANISMER MELLEML DET PERIFERE IMMUNSYSTEM OG CENTRALNERVESYSTEMET

Det er velkendt, at længerevarende stresspåvirkning kan fremkalde depressionssygdom [14]. Formentlig direkte relateret hertil har man fundet, at op mod 50% af alle patienter med depression har forhøjede niveauer af kortisol i blodet. Kortisol passerer let blod-hjerne-barrieren, og en hypotese er, at kortisol stimulerer mikroglia til at udskille kemokiner, der tiltrækker monocytter fra blodbanen over i CNS. Monocytterne udskiller cytokiner, som opfanges af receptorer på neuroner, hvilket initierer en intracellulær proces med neuronatrofi til følge [15, 16]. En sådan neuronatrofi er netop iagttaget i dyremodeller med høje cytokinniveauer, hvor der blev fundet atrofi i den præfrontale cortex og hippocampus – områder, som er fundet at være påvirket ved depressionssygdom [16].

En måske analog teori går på, at øgede koncentrationer af cytokiner i blodet påvirker receptorer på astrocytterne og endotelet, der udgør blod-hjerne-barrieren. Herved modificeres cellestrukturen, hvorved permeabiliteten øges, således at de perifere cytokiner kan trænge direkte ind i CNS [15, 16]. Perifere cytokiner kan muligvis endvidere få adgang til CNS via de fenestrerede kapillærer i hjernens ventrikler [15].

IDENTIFICERING AF DEPRESSIONSFÆNOTYPE VED HJÆLP AF CYTOKINER

Depressionssygdommen er en heterogen lidelse, og der pågår til stadighed forsøg på at definere undertyper med henblik på at optimere behandlingen. I studier har man således bl.a. undersøgt, om forekomst af specifikke cytokiner kunne hænge sammen med en specifik subtype af depression.

Der har som omtalt tidligere været en vis fokus på de patienter, som havde depression og fremtrædende somatiske symptomer, dvs. de neurovegetative symptomer. Et studie fra 2013 (n = 233) har vist en sammenhæng mellem sværhedsgraden af nogle af disse symptomer (primært øget appetit og vægtstigning) og øgede niveauer af CRP, IL-6 og TNF- α . Dog var kun niveauet af TNF- α stadig signifikant forhøjet efter kontrol for *body mass index* (BMI) [17]. Ligeledes fandt man i et

andet studie fra 2013 (n = 2.861) en sammenhæng mellem somatiske symptomer og øgede niveauer af CRP, IL-6 og TNF- α , som ikke forblev signifikant efter korrektion for livsstilsfaktorer (BMI, rygning, alkoholindtag og motion) [18]. I et tredje studie fra 2013 (n = 169) fandt man en sammenhæng mellem CRP og sværhedsgrad af depression, men ikke efter justering for livvidde, maksimalt O₂-optag og blodtryk [19]. I et studie fra 2017 (n = 231) fandt man dog en sammenhæng mellem CRP og sværhedsgraden af depression samt sværhedsgraden af neurovegetative symptomer efter kontrol for BMI [8]. Endelig har man i et studie fra 2012 (n = 105), hvor der også var justeret for BMI, fundet en sammenhæng mellem neurovegetative symptomer og forhøjede niveauer af det proinflammatoriske IL-2 samt lavere niveauer af antiinflammatorisk IL-4, men ikke IL-6 eller TNF- α (begge er primært proinflammatoriske) [20]. Korrektionen for BMI kan dog muligvis være en overkorrektion, da CT-studier har vist at depression var korreleret til en øget mængde intraabdominalt fedt [21], som er metabolisk aktivt og medfører *low grade*-inflammation. Dette kan muligvis forklare, at nogle resultater ikke forbliver signifikante efter korrektion for BMI.

Hos suidale patienter er der også fundet øgede niveauer af cytokiner: I en metaanalyse af 18 studier har man fundet øgede niveauer af IL-1 β og IL-6 hos patienter med unipolar lidelse, bipolar lidelse eller skizofrenilidelse sammenlignet med niveauerne hos både ikke-suidale patienter og raske kontrolpersoner [22]. I samme studie undersøgte man patienter, der havde fuldbyrdet selvmord, og fandt ligeledes øgede niveauer af cytokiner i udvalgte depressionsspecifikke hjerneområder [22]. Disse fund er gjort uagtet den psykiatriske diagnose. Det rejser spørgsmålet om, hvorvidt øgede niveauer af cytokiner er et uspecifikt respons på stress, og hvorvidt inflammation hænger sammen med specifikke symptomer i højere grad end definerede sygdomme.

Ovennævnte fund tyder således på, at cytokinstatus muligvis vil kunne medvirke til en subgruppering af depressionssygdommen. Større kliniske studier bør dog gennemføres for at undersøge, om øgede cytokinniveauer per se hænger sammen med en subtype af depression, evt. domineret af neurovegetative og/eller suidale symptomer, eller om disse fund skyldes andre sameksisterende faktorer, specielt livsstilsfaktorer.

INDIVIDUALISERET BEHANDLING

En patogenetisk sammenhæng mellem depressionssygdommen og cytokinstatus kunne give håb om i højere grad at kunne individualisere antidepressiv behandling. I et interessant studium (n = 241) har man således fundet, at patienter med et *baseline*-niveau af CRP < 1 mg/l havde en bedre effekt af 12 ugers behandling

med SSRI'et escitalopram end patienter med et højere CRP-niveau, mens gruppen med *baseline*-niveau af CRP ≥ 1 mg/l havde en bedre effekt af TCA'et nortriptylin end patienter med et lavere CRP-niveau [23].

Ud fra samme teoretiske overvejelser er en række medikamina med antiinflammatorisk potentiale blevet undersøgt for deres antidepressive effekt, både som monoterapi og som tillægsmedicin til traditionelle antidepressiva. De hyppigst undersøgte præparater er non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og monoklonale antistoffer. I en metaanalyse fra 2014 af 14 kliniske studier ($n = 6.262$) fandt man, at antidepressiva tillagt NSAID signifikant øgede den antidepressive effekt mere end antidepressiva tillagt placebo (SMD = $-0,27$; $p < 0,001$; I2 = 68%). Især den selektive cyclooxygenase-2-hæmmer celecoxib havde betydelig adjuverende antidepressiv effekt (SMD = $0,82$; $p < 0,001$; I2 = 0%). NSAID har dog velkendte bivirkninger, specielt ved længerevarende behandling, hvilket kunne begrænse brugen i depressionsbehandling. I den omtalte metaanalyse kunne man imidlertid ikke påvise forekomst af alvorlige bivirkninger (dog rapporterede man ikke i alle de inkluderede studier om bivirkninger) [24]. I en anden metaanalyse undersøgte man monoterapi med monoklonale antistoffer, hvilket gav en signifikant antidepressiv effekt sammenlignet med placebo (SMD = $0,40$; $p < 0,001$; I2 = 73%) [25]. Endelig har man i studier fundet, at statiner, der har en relativt favorabel bivirkningsprofil, nedsætter CRP-niveauet og har direkte effekter på immunsystemet [26], samt at statiner har udvist additive antidepressive effekter [27]. Interessant er også, at specifikke kosttilskud med antiinflammatoriske effekter er blevet undersøgt for deres antidepressive effekt. I en metaanalyse fra 2012 har man påvist, at omega-3-fedtsyrer som monoterapi eller adjuvans til antidepressiv behandling havde effekt hos patienter med depression eller depressive symptomer, men kun hvis omega-3-fedtsyrebehandlingen bestod af mere end 60% eicosapentaensyre [28]. I et studie fra 2016 ($n = 155$) har man fundet, at patienter med øgede inflammationsmarkører havde signifikant antidepressiv effekt af omega-3-fedtsyrer, og at effekten var større, jo mere udtalt inflammationen var [29]. Endelig har man i et studie fundet, at patienter med CRP-niveau > 5 kan have gavnlig effekt af antiinflammatorisk medicin [30]. Dette kunne tyde på, at man i fremtiden vha. biomarkører som CRP vil kunne forudsige det antidepressive behandlingsrespons ved antiinflammatorisk medicinering.

Ovenstående lovende fund skal dog ses i lyset af, at de fleste randomiserede, kontrollerede studier har haft ret begrænset opfølgningstid, hvorfor langtidseffekten af antiinflammatoriske lægemidler på depressive symptomer ikke kendes. I fremtidige studier bør man i et randomiseret og prospektivt design undersøge, om

antiinflammatorisk behandling kan anvendes til specifikke subgrupper af patienter med depression, formentlig vejledt af symptomatologi, cytokinniveauer og risiko for bivirkninger.

KONKLUSION

Inflammation synes at spille en vis rolle ved depression, muligvis alene for subtyper af sygdommen. Der er således fundet forhøjede proinflammatoriske cytokinniveauer hos subgrupper af patienter med depression, og symptom billedet er præget af neurovegetative og suidale symptomer. Samspillet mellem uhensigtsmæssig livsstil med tilhørende inflammation og depression er kun dårligt belyst, og kausaliteten er ukendt. Hovedparten af de studier, hvor man har undersøgt sammenhængen mellem depression og cytokinniveauer har haft tværnsnitsdesign, og man har alene undersøgt blodniveauer.

Desværre opnår ikke alle patienter med depression fuld remission, og måling af inflammationsmarkører kan muligvis i fremtiden bruges som hjælp til i højere grad at individualisere og dermed øge effekten af antidepressiv behandling.

SUMMARY

Lasse Fisker, Ole Köhler-Forsberg & Ida Hageman:

The relation between depression and inflammation
Ugeskr Læger 2018;180:V09170675

Accumulating evidence suggests, that inflammatory processes contribute to the pathophysiology of major depressive disorder. Subgroups of patients have elevated plasma levels of pro-inflammatory cytokines, which seem to normalise in response to conventional antidepressive treatment. In this review of the current studies on the relation between depression and inflammation we discuss possible future directions for individualised treatment of major depressive disorder.

KORRESPONDANCE: Lasse Fisker. Email: lssfisker@gmail.com

ANTAGET: 7. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:573-81.
2. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1058-64.
3. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3:171-8.
4. Dahl J, Ormstad H, Aass HC et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 2014;45:77-86.
5. Endres D, Perlov E, Dersch R et al. Evidence of cerebrospinal fluid abnormalities in patients with depressive syndromes. *J Affect Disord* 2016;198:178-84.
6. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
7. Köhler CA, Freitas TH, Maes M et al. Peripheral cytokine and chemokine

- alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373-87.
8. Kohler-Forsberg O, Buttenschon HN, Tansey KE et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun* 2017;62:344-50.
 9. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-38.
 10. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452-9.
 11. Hiles SA, Baker AL, de Malmarche T et al. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:2015-26.
 12. Kohler CA, Freitas TH, Stubbs B et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 13. jun 2017 (e-pub ahead of print).
 13. Abdel-Salam OM, Nofal SM, El-Shenawy SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol Res* 2003;48:157-65.
 14. Kendler KS, Gardner CO. Depressive vulnerability, stressful life events and episode onset of major depression: a longitudinal model. *Psychol Med* 2016;46:1865-74.
 15. Hodes GE, Kana V, Menard C et al. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci* 2015;18:1386-93.
 16. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:497-511.
 17. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:692-9.
 18. Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1573-85.
 19. Krogh J, Benros ME, Jørgensen MB et al. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain Behav Immun* 2014;35:70-6.
 20. Yoon HK, Kim YK, Lee HJ et al. Role of cytokines in atypical depression. *Nord J Psychiatry* 2012;66:183-8.
 21. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH et al. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997;41:1140-2.
 22. Black C, Miller BJ. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiatry* 2015;78:28-37.
 23. Uher R, Tansey KE, Dew T et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry* 2014;171:1278-86.
 24. Kohler O, Benros ME, Nordentoft M et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1381-91.
 25. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 2018;23:335-43.
 26. Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:33-41.
 27. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S et al. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016;200:235-42.
 28. Martins JG, Bentsen H, Puri BK. Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder: a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012;17:1144-9, 1163-7.
 29. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 2016;21:71-9.
 30. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013;70:31-41.