

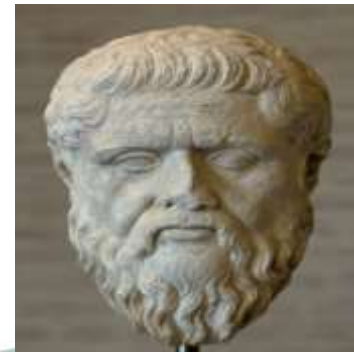
Knut A. Hestad
Høgskolen i Hedmark
Sykehuset Innlandet HF
NTNU

Depresjon ved somatisk sykdom – hvilke
rolle spiller betennelsesmekanismer?

Psyke og soma – sjel og kropp
er det en sammenheng?

Platon (428-348 f. Kr): Erkjenn deg selv : fire små sokratiske dialoger

- «Fra sjelen utgår alt, onder som goder for legemet, så vel som for hele mennesket; fra sjelen strømmer det ut, liksom det går en strøm fra hodet til øynene. Ønskes helbredelse for hodet og kroppen for øvrig, må altså først og fremst sjelen taes under behandling.».



- «.....nettopp nu for tiden er dét svakheten ved den menneskelige medisin, at man forsøker å være lege på hvert felt for seg, *enten* for sjelelig *eller* for legemlig sunnhet».

(Oversetter: Egil A. Wyller)

Spinoza (1632-1677)

- Kropp og sjel to aspekter av samme sak.





DEPRESSIV ENKELTEPISODE AV LETT, MODERAT ELLER ALVORLIG GRAD

Kriterier - ICD-10

A Generelle kriterier

- I Varighet av depressiv episode minst 2 uker
- II Ingen tidligere episode med mani/hypomani eller blandings-tilstand
- III Organisk etiologi må utelukkes

B Kjernesymptom

1. Nedtrykthet
2. Nedsatt lyst eller interesse
3. Nedsatt energi eller øket tretthet

C Ledsagende symptom

1. Nedsatt selvtillit eller selvfølelse
2. Selvbepreidelse eller skyldfølelse
3. Tanker om død eller selvmord
4. Tanke eller konsentrasjonsforstyrrelser
5. Agitasjon eller hemning
6. Søvnforstyrrelser
7. Apetitt- eller vektendring

Depresjon av lett grad:

Generelle kriterier + to kjernesymptom + to ledsagende symptom

Depresjon av moderat grad:

Generelle kriterier + to kjernesymptom + fire ledsagende symptom

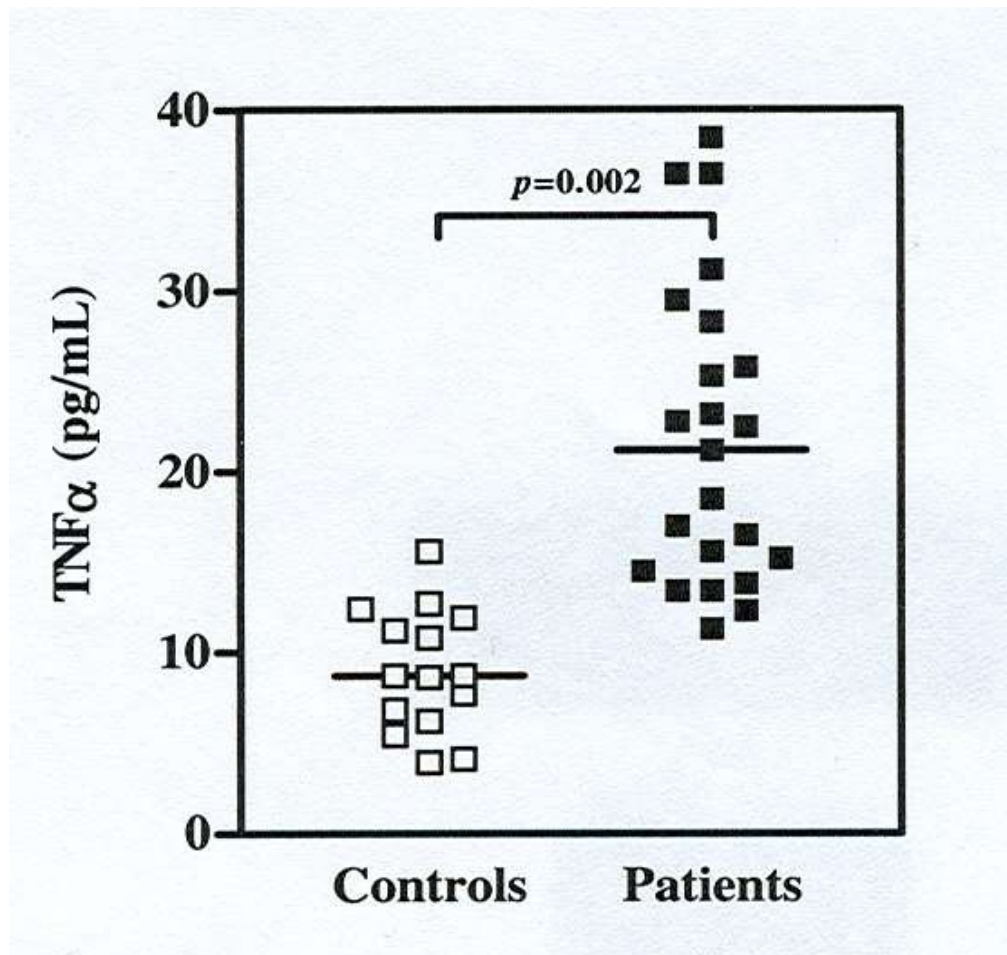
Depresjon av alvorlig grad:

Generelle kriterier + tre kjernesymptom + fem ledsagende symptom

Depresjon av alvorlig grad med psykotiske symptom:

Som depresjon av alvorlig grad + hallusinasjon, vrangforestillinger eller stupor.

Ved siden av å påvirke humøret, så er depresjon også assosiert med systemisk immunaktivering og inflammasjon, endotelial dysfunksjon og økt cerebrovaskulær sykdom og død



Hestad et al., 2003. Journal of ECT,

Dødelighet ved psykisk lidelse

- ”Alle psykiske lidelser har økt risiko for prematur død”

Harris & Barraclough, Br J Psychiatry 2000

- I åtte delstater i USA ble det funnet at pasienter med mentale lidelser hadde høyere risiko for død enn i befolkningen ellers. De døde mye tidligere enn andre og mistet tiår av livet. De fleste pasienter med slike lidelser døde av de samme naturlige årsaker som i befolkningen ellers med hjertesykdom, cerebrovaskulære lidelser, kreft, respiratoriske lidelser og lungesykdommer.

Colton, Ronald W. Manderscheid, Prev Chronic Dis. 2006

Dødelighet ved depresjon (unipolar) og bipolar lidelse

- Ca 15% lavere levealder
- Hovedårsak er Cardiovaskulær sykdom
- Også økt suicidrisiko særlig hos yngre første år etter diagnose

Øsby et al Arch Gen Psychiatry 2001. (Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden).

Surtees, Wainwright, Luben, Wareham, Bingham, Khaw, Am J Psychiatry.

2008 Apr;165(4):515-23.

- ”Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study”.
- Deres konklusjon: Alvorlig depresjon er assosiert med øket risiko for ischemisk hjertesykdom og død.

Høy dødelighet hos eldre deprimerte pasienter

- Burvill PD, Hall WD. Predictors of increased mortality in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; 9: 219-227
- Engedal K. Mortality in the elderly - a 3 year follow-up of an elderly community sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 467-71
- O'Brien JT, Ames D. Why do the depressed elderly die? *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; 9: 689-93

Også høy dødelighet blant demente pasienter som er deprimerte

- Forsell Y, Jorm AF, Winblad B. Outcome of depression in demented and non-demented elderly; observations from a three- year follow-up in a community study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; 9: 5-10.

Dør som regel av hjerte og lungesykdommer

- Relativt sterke sammenhenger mellom depresjon og hjertelidelser.

(Kop and Gottdiener, 2005)

- Tyve til 50% av pasienter som dør av hjerteinfarkt tror man er deprimerte før hjerteinfarket (Glassman , Shapiro, 1998; Greene, Goldstein, Moss, 1972; Lebovits, Shekelle, Ostfeld, Paul, 1967).

Depresjon og hjerte og-kar sykdom henger tett sammen: depresjon predikerer hjerte-og karsykdommer så vel som negativ prognose hos pasienter med kjent hjerte- og karsykdom. Kardiovaskulær risiko er avhengig av alvorlighetsgraden på depresjonen. Kardiovaskulær lidelse forverrer ofte depressive symptomer.

(Serrano Jr et al., *Vasc Health Risk Manag* 2011; Frasure-Smith, Lesperance, *Heart* 2010)

Både psykologisk og fysiologisk stress kan gi immunaktivering

- Kroniske infeksjoner (HIV) og betennelsestilstander kan gi depresjon (RA, MS)

Ved Reumatisk artritt så oppstår alvorlig depresjon hos 13-42 % av pasientene. RA-pasienter med depresjon har høyere sykdomsaktivitet (til tross for behandling sykdomsmodifiserende anti-reumatiske medisiner) og økt kardiovaskulær risiko og risiko for død enn ikke-depressive RA-pasienter. Depresjon hos RA er ofte uoppdaget og ikke behandlet.

(Margaretten, Julian, Katz, Yelin, Int J Clin Rheumatol 2011).

- RA pasienter med depresjon synes å ha en høyere risiko kardiovaskulær lidelse og død, og en svakere respons på anti- revmatisk terapi. Foruten å ha effekt på humør (mood), synes anti - depressiv behandling å redusere betennelse, kardiovaskulær sykелighet, smerter og tretthet.
- I teorien kan slik behandling også forbedre pasientenes compliance angående anti- reumatisk behandling.

Hollan et al., Autoimmun Rev 2013.

- Systemisk inflammasjon øker risikoen for depresjon, mens depresjon synes å indusere immun feilregulering, med tegn på autoimmunitet, og en kronisk pro-inflammatorisk tilstand (inkludert forhøyet TNF, IL- 1 , IL- 6 og Th17 respons og økt proliferasjon av B-celler) .

Hollan et al., 2015

- Det er altså en sammenheng mellom psykisk sykdom/psykisk lidelser og hjerte og karlidelser
- Sammenheng med betennelse?

Knyttet til immune aktivering dvs. betennelse hos deprimerte pasienter og at slike betennelsesreaksjoner som også ses hos pasienter med hjerte/karlidelser kan ligne hverandre.

KRONFOL & REMICK. Am J Psychiatry 2000; 157:683-694.

DANTZER, WOLLMAN, VITKOVIC, YIRMIYA. Mol Psychiatry 1999; 4:328-332.

CONNOR & LEONARD. Life Sci 1998; 62:583-606.

Forholdet mellom immunsystemet og depresjon er gjensidig: depresjon kan endre immunsystemet, mens en pro- inflammatorisk tilstand kan fremme depresjon (for eksempel ved negativ påvirkning av pro- inflammatoriske cytokiner på nevrotransmitter metabolisme og på hypothalamus -hypofyse- binyrebark -aksen) .

- Depressed patient display increased serum anti-serotonin receptor antibody titers (Schott et al, 1992; Sluzewska et al, 1997 Maes, et al., 2012),
- And increased serum antibodies against gangliosides which are part of the serotonin receptor (Sluzewska et al, 1997).
- The presence of such antibodies was associated with much more intensive features of immunological activation indicated by increased IL-6 and positive APP concentrations (Sluzewska et al, 1997).
- Such prevalence of anti-serotonin, and anti-serotonin receptor antibodies may indicate the presence of an autoimmune reaction against some components of the serotonergic system in depressed patients (Connor & Leonard, 1998)

Noen mekanismer som er sammenfallende ved depresjon og hjertelidelse ved dårlig prognose

- Atferdsmessige:
- Røking, dårlig kosthold, lite fysisk aktivitet, dårlig adherence til behandlingsanbefalinger



Betennelsessammenhenger Akutt hjertesyndrom

- Steptoe et al., (2013, Brain Behav Immun) så på akutt hjertesykdom kunne predikere somatiske symptomer ved depresjon 3 uker etter og 6 mndr, spesielt hos pasienter som tidligere ikke var deprimerte. (n=216)

Antall hvite celler ved henvisning

- 1). predikerte somatiske symptomer på depresjon 3 uker senere bare hos individer som tidligere ikke hadde hatt noen depresjon.
- 2). Sammenhengen ble ikke stadfestet 6 mnd senere
- 3). 6 måneder senere sammenheng med kognitive symptomer på depresjon, og angst med høyere symptomnivå hos de med større akutt betennelse
- 4). Konklusjon: studien gir i noen grad støtte til en hypotese om at øket betennelse under akutt hjerte syndrom medvirker til depresjon hos en undergruppe av pasientene, likevel «not conclusive»

- Det er en økt tendens til betennelse hos deprimerte pasienter. Imidlertid denne er ikke slik som ved infeksjoner. Mild til moderat. C-reaktiv protein (CRP) kan være forhøyet.

- Sett sammenheng mht immunaktivering [økning av intracellulær adhesionsmolekyl (ICAM)-1] postmortem deprimerte i dorsolateral prefrontal (sammenlignet med kontroller) cortex.

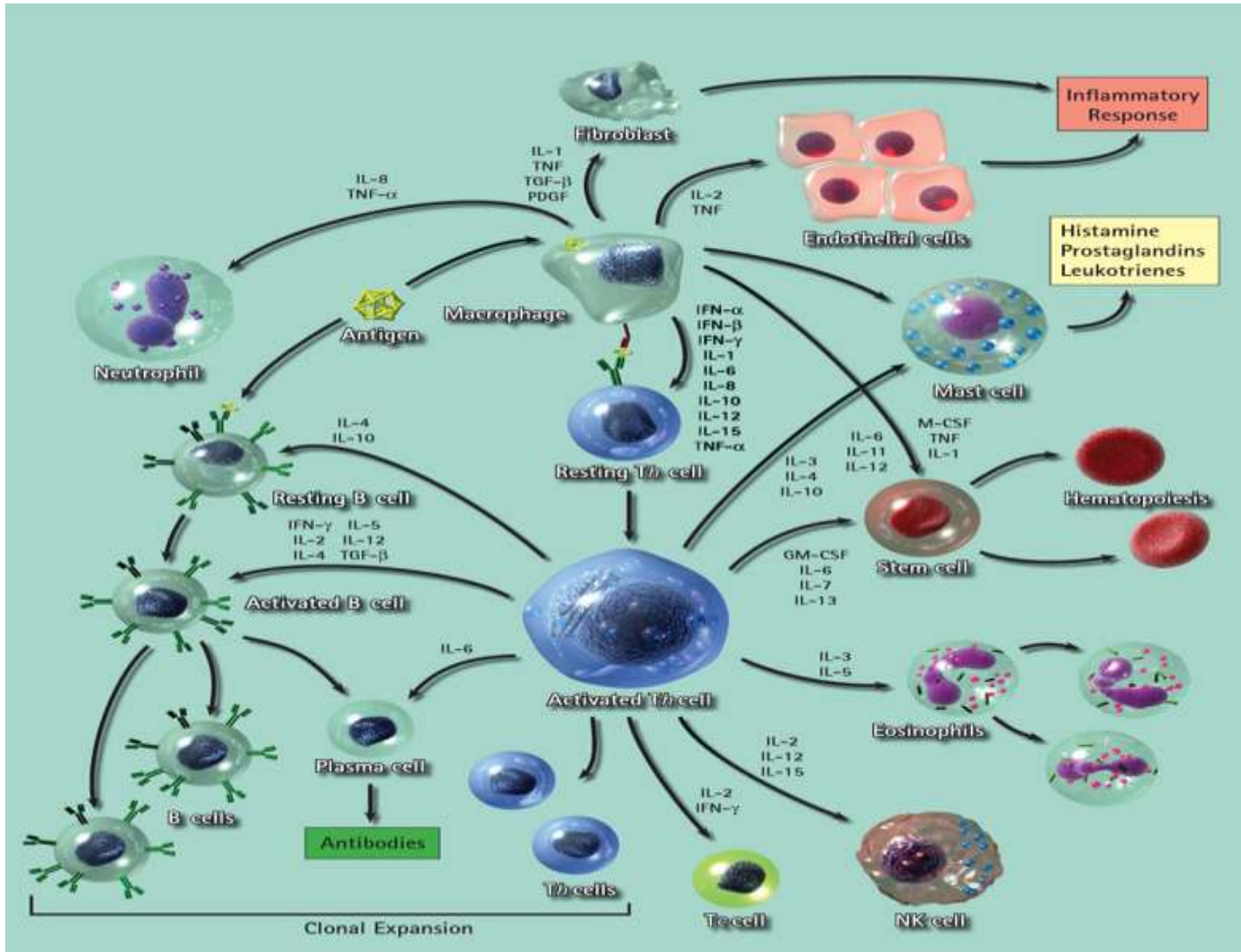
Thomas et al., 2000.

- Støtter vaskulær depresjonshypotese

Det er indikasjoner for at proinflammatoriske cytokiner som tumor necrosis faktor (TNF), interleukin (IL) -1 og interferoner (IFNs), kan spille en sykdomsfremkallende rolle ved depressive lidelser.

- *KRONFOL Z, REMICK DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry 2000; 157:683-694.*
- *DANTZER R, WOLLMAN E, VITKOVIC L, YIRMIYA R. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? Mol Psychiatry 1999; 4:328-332.*
- *CONNOR TJ, LEONARD BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. Life Sci 1998; 62:583-606.*

- økte antall aktiverte T celler og økte Th-17 celler (som også kan bidra til økt autoimmunitet), økte nivåer av neopterin og interferon- γ , økning av B-celler og økning av CRP.



TNF α er et cytokin, men hva er cytokiner?

- Polypeptid hormon.
- Kjemisk budbringer mellom immunceller.
- Sentral rolle ved betennelse og immunresponser.
- Mediator mellom immun og nerve celler.
- Påvirker derfor også nervesystemet.
- Ofte regulert i kaskader.

Forskjellig fra hormoner:

- Hormoner fra meg spesialisert vev
- Cytokiner kan produseres nær sagt fra hvilken som helst celle (Dinarello, 2000)
- Hormoner sterk og primær produkt fra celle {insulin, thyroide , adrenocorticotrofisk hormon (ACTH)}
- Cytokiner “small output” fra cellen
- Hormoner inngår i homeostatisk kontroll, ofte sirkadisk variasjon
- Cytokiner produseres vanligvis som en respons på “slem hendelse”, kan være stressrespons.

- Cytokiner kan virke på samme celle som lager den eller vev som er tett ved
- Sjeldnere på avstand, selv om det også skjer
- Cytokiner produseres vanligvis når det er bruk for dem

Cytokiner

- Både relatert til:
- Cellular immunity (cytotoxic) og humoral immunity (antibody).
- Immunrespons kan ta flere dager



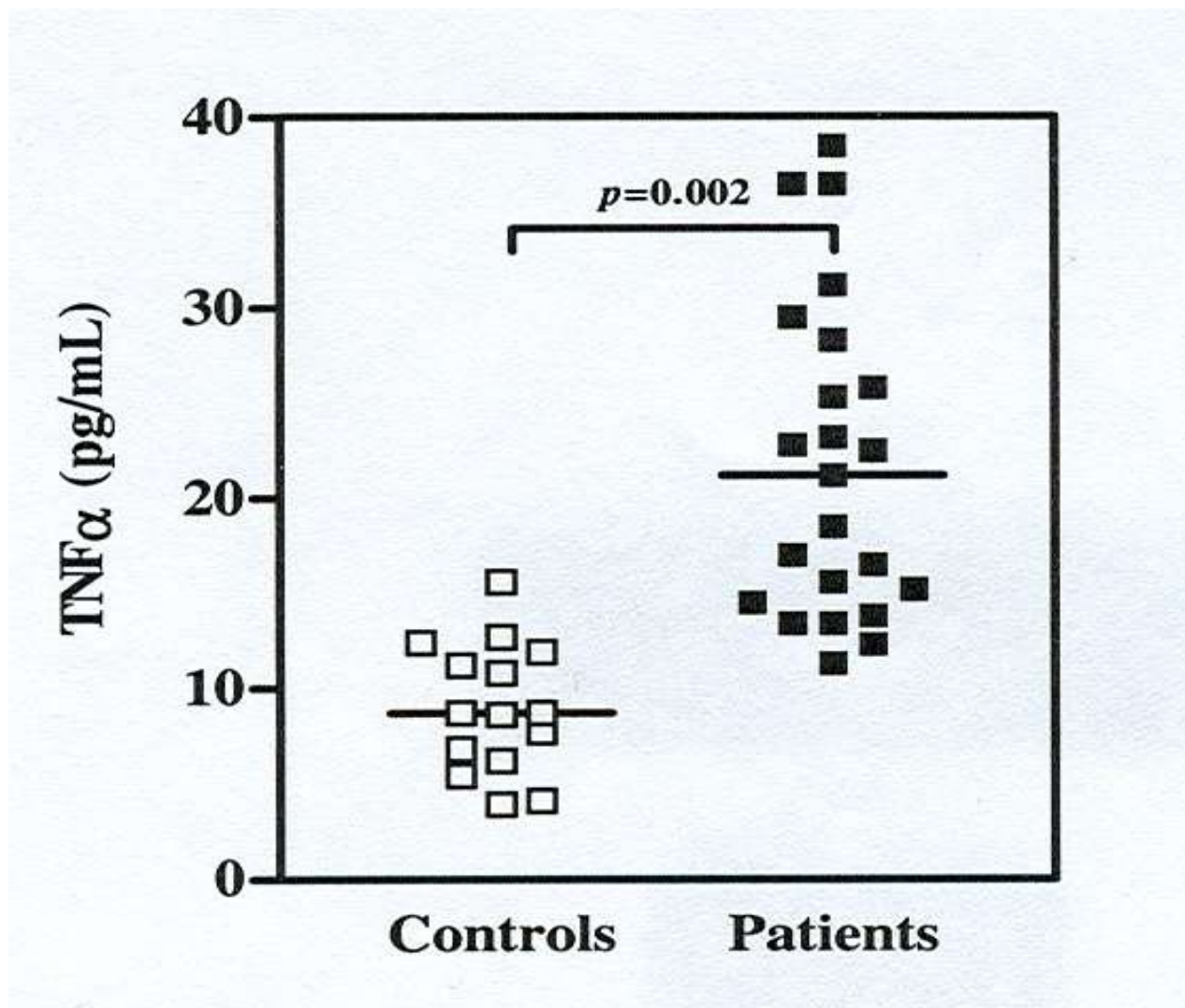
Original Article

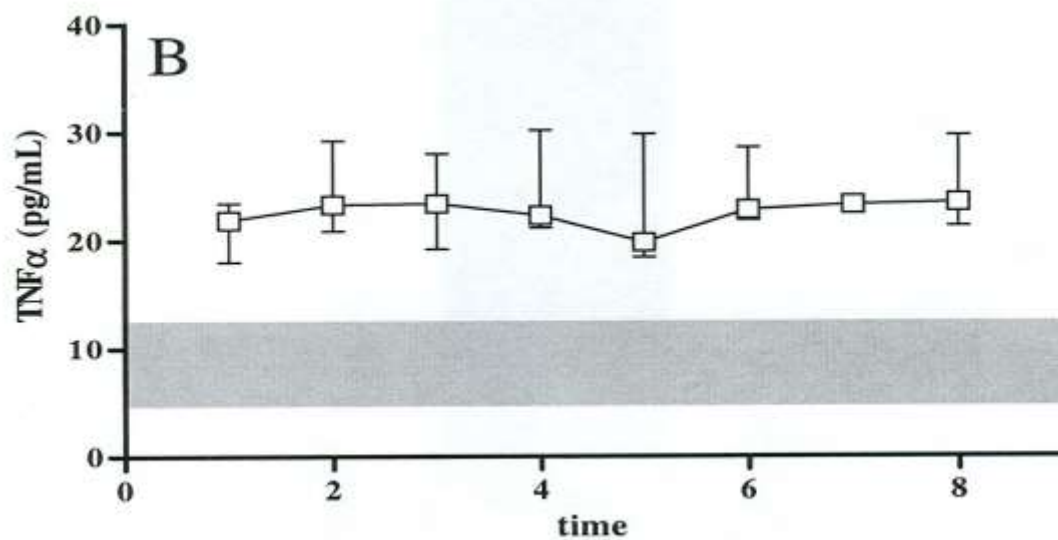
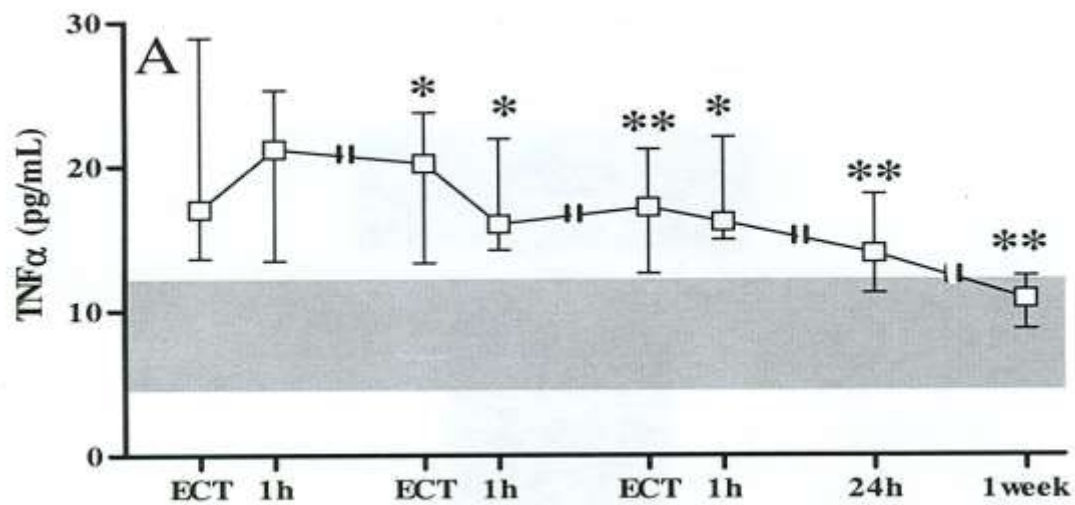
The Journal of
ECT

*Volume 19, Number 4
December 2003*

Raised Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor α in Patients With Depression Normalization During Electroconvulsive Therapy

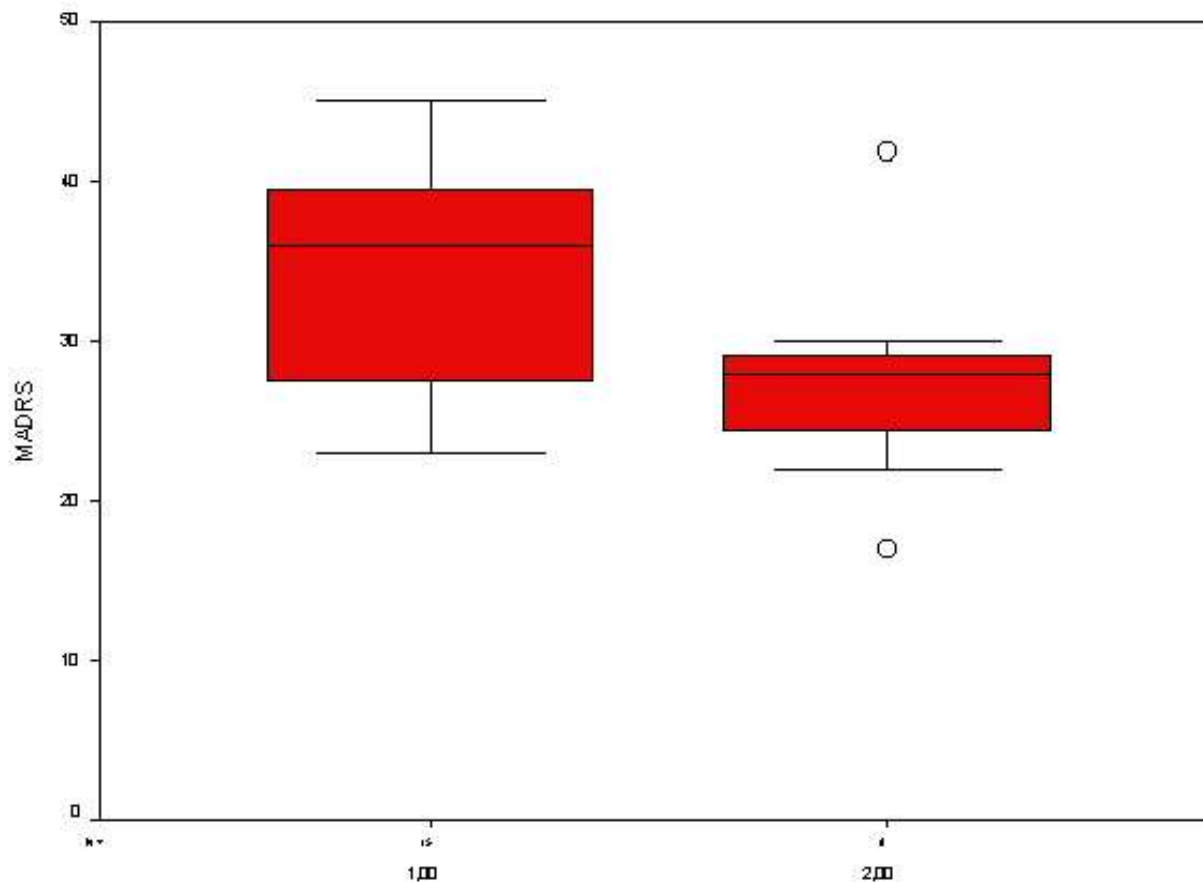
**†Knut A. Hestad, PhD, †Sverre Tønseth, MD, †Charlotte D. Støen, BS,
‡§Thor Ueland, BS, and §¶Pål Aukrust, MD, PhD*







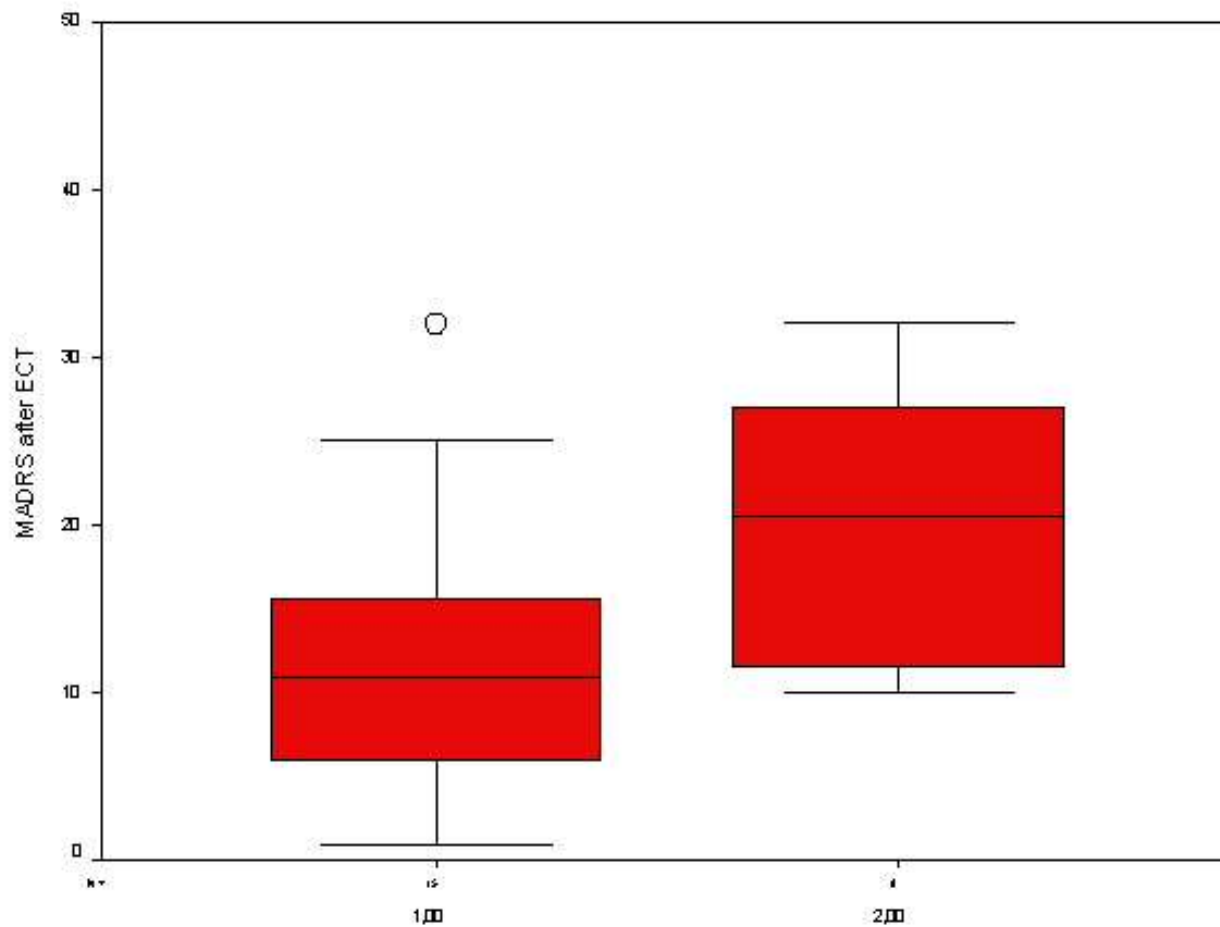
Depressed patients before ECT MADRS



Depressed patients before ECT, Depressed without ECT



MADRS after ECT



Depressed patients ECT, Depressed patients without ECT

- Mange sykdomstilstander behandles med cytokiner

Behandling med betennelsesdrivende cytokiner som IFN α og IL-2 ved kreft, MS, hepatitt mm. er blitt forbundet med utvikling av depresjon, manier, og bipolar symptomer, noe som ytterligere styrker teorien om sammenhengen mellom betennelse og depresjon.

- *RENAULT, HOOFNAGLE, PARK H et al. Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. Arch Intern Med 1987; 147:1577-1580.*
- *JANNSEN, BROUWER, VAN DER MAST, SCHALM. Suicide associated with α -interferon therapy for chronic viral hepatitis. J Hepatol 1994; 21:241-343.*
- *DENICOFF KD, RUBINOW DR, PAPA MZ et al. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. Ann Intern Med 1987; 107:293-300.*

I første fase utviklet pasientene “sykdomsatferd”
senere utviklet 1/3 av pasientene depresjon

Depression may be treated with paroxetine,
but not sickness behavior, which may be
more related to dopamine than serotonin.

(Capuron et al., 2002; 2004; 2005, Juengling et al., 2000)

Cytokines may reduce 5-HT by reducing tryptophan via the enzyme indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO)

- IDO degrades tryptophan to kynurenine
- And quinolinic acid
- Result less tryptophan and 5-HT

Men biologien som psykologien kan vise seg ikke alltid å stemme med kartet

- Milde til moderate betennelsesreaksjoner forkommer ved en rekke lidelser hvor psykologiske faktorer kan være involvert som Fibromyalgi og Myalgisk encefalopati.



Table I Demographic characteristics

Demographics, distinctive measurements, and medication	Neurological group	Depression group	P-value
Age	47.9 (13.9)	44.7 (15.1)	0.41
Sex (female/male)	14/7	23/21	0.27
MMSE ^a	29.2 (1.0)	28.3 (1.8)	0.02
BDI-II ^a	6.5 (6.7)	31.1 (12.6)	<0.0001
MADRS ^a	8.1 (5.9)	28.0 (8.0)	<0.0001
Antidepressive drugs	1 (4.8%)	30 (68.2%)	<0.0001
Antipsychotic drugs	0 (0%)	14 (31.8%)	0.004

**Table 2** Comparison of the cytokine serum (pg/mL) levels for the two study groups

Cytokine	Neurological group (mean, SD), N=21	Depression group (mean, SD), N=44	P-value*
IL-1 β	1.4 (0.2)	1.3 (0.3)	0.10
IL-1Ra	188 (41)	164 (42) ^a	0.01
IL-2	4.9 (5.4)	3.5 (2.7) ^a	0.21
IL-4	2.6 (0.5)	2.5 (0.5)	0.02
IL-5	0.7 (0.1)	0.8 (0.9)	0.76
IL-6	6.4 (1.7)	6.1 (2.3)	0.28
IL-7	4.1 (1.4)	3.6 (1.4)	0.02
IL-8	12 (2.9)	13 (3.0)	0.57
IL-9	20 (5.6)	22 (10) ^a	0.30
IL-10	4.4 (1.8)	3.5 (1.9)	0.05
IL-12 p70	19 (10)	17 (9.9)	0.35
IL-13	3.4 (1.7)	2.7 (0.7)	0.02
IL-15	1.1 (0.5)	1.1 (0.9) ^a	0.20
IL-17A	122 (35)	122 (32)	0.52
Eotaxin	92 (49)	103 (76)	0.51
FGF-basic	52 (13)	53 (15)	0.96
G-CSF	67 (17)	64 (20)	0.32
GM-CSF	8.3 (4.6)	7.2 (5.0)	0.16
IFN- γ	61 (13)	55 (11)	0.09
IP-10	506 (244)	585 (316)	0.70
MCP-1	40 (16)	36 (11)	0.06
MIP-1 α	2.3 (0.5)	2.2 (0.9)	0.72
MIP-1 β	117 (61)	129 (45)	0.96
PDGF-BB	4,090 (1,727)	3,756 (1,067)	0.21
RANTES	53,647 (32,113)	68,501 (122,517)	0.78
TNF α	31 (4.3)	30 (5.5)	0.07
VEGF	45 (35)	41 (24)	0.24

**Table 3** Comparison of cytokine cerebrospinal fluid levels (pg/mL) for the two study groups

Cytokine	Neurological group (mean, SD), N=21	Depression group (mean, SD), N=44	P-value*
IL-1 β	0.4 (1.1)	0.2 (0.3)	0.21
IL-1Ra	0.8 (0.3)	0.8 (0.3)	0.13
IL-2	0.7 (0.4)	0.5 (0.4)	0.30
IL-4	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.27
IL-5	0.2 (0.1)	0.3 (0.4)	0.65
IL-6	3.3 (1.3)	4.0 (3.2)	0.75
IL-7 ^a			
IL-8	36 (13)	38 (15)	0.49
IL-9	3.3 (1.1)	3.3 (0.9)	0.21
IL-10	1.6 (0.4)	1.5 (0.3)	0.40
IL-12 p70 ^a			
IL-13	4.6 (7.3)	5.8 (12)	0.70
IL-15	5.4 (1.5)	5.4 (1.8)	0.57
IL-17A	6.3 (3.9)	6.2 (3.7)	0.56
Eotaxin	3.7 (5.7)	3.1 (8.5)	0.45
FGF-basic	7.0 (3.7)	6.0 (3.4)	0.34
G-CSF ^a			
GM-CSF	45 (7.7)	45 (7.7)	0.69
IFN- γ	3.9 (9.0)	2.9 (8.1)	0.58
IP-10	670 (399)	693 (424)	0.50
MCP-1	287 (130)	286 (116)	0.87
MIP-1 α	1.0 (0.3)	1 (0.3)	0.29
MIP-1 β	17 (6.6)	14 (4.7)	0.06
PDGF-BB	3.7 (2.7)	4.3 (3.9)	0.24
RANTES	2.7 (2.2)	3.6 (6.5)	0.13
TNF α	1.6 (0.9)	1.4 (0.8)	0.29
VEGF	15 (5.5)	15 (5.4)	0.16

Farup og Hestad, 2015

TABLE 1: Patient characteristics and comparisons between the “Neurological” and “Depression” groups.

Patient characteristics	“Neurological”	“Depression”	Statistics
Gender (female/male)	12 (63%)/7 (37%)	25 (53%)/22 (47%)	$p = 0.59$
Age (years)	47.3 (14.5)	44.7 (14.0)	$p = 0.51$
Education (years)	13 (10–17)	13 (10–17)	$p = 0.15^*$
IBS	6 (32%)	27 (57%)	$p = 0.07$
IBSSS	113 (88)	200 (103)	$p = 0.003$
BDI-II	5 (0–26)	29 (10–54)	$p < 0.001^*$
MADRS	8.1 (5.9)	27.5 (8.1)	$p < 0.001$
MMSE	29 (27–30)	29 (23–30)	$p = 0.12^*$
Trail Making A (simple)	34 (20–145)	45 (22–153)	$p = 0.01^*$
Trail Making B (complex)	71 (45–181)	88 (49–361)	$p = 0.02^*$
Grooved Pegboard Test (dominant hand)	70 (54–112)	78 (53–176)	$p = 0.14^*$
Grooved Pegboard Test (not dominant hand)	74 (55–135)	87 (61–228)	$p = 0.02^*$
HVLT immediate total recall	26 (10–29)	23 (11–34)	$p = 0.29^*$
HVLT delayed recall	10 (1–12)	9 (10–12)	$p = 0.37^*$
BVMT immediate total recall	20.7 (5.4)	19.7 (6.9)	$p = 0.51$
BVMT delayed recall	8.6 (2.3)	7.7 (2.5)	$p = 0.19$
WAIS-III Vocabulary	43.0 (6.7)	44.0 (8.5)	$p = 0.65$
WAIS-III Digit Symbol	60.3 (15.1)	51.8 (16.9)	$p = 0.06$
WAIS-III Symbol Search	28.1 (8.7)	25.0 (8.2)	$p = 0.19$
Stroop 1 (Word)	32 (25–45)	38 (25–67)	$p = 0.003^*$
Stroop 2 (Colour)	26 (20–39)	29.0 (19–52)	$p = 0.17^*$
Stroop 3 (Interference)	54 (39–118)	61 (43–141)	$p = 0.36^*$
COWAT (Words on F, A, and S)	27 (18–75)	33 (13–69)	$p = 0.31^*$
COWAT (Cloths)	19.4 (4.9)	17.6 (5.1)	$p = 0.21$
COWAT (Animals)	22.8 (6.2)	18.6 (5.4)	$p = 0.008$

The results are given as the number (proportion in per cent), mean (SD), and median (range) and analysed with exact unconditional table analyses, t -test, and Mann-Whitney U test (marked with *).

Diskusjon:

Depresjon kan i noen grad ha en sammenheng med et aktivert immunforsvar og betennelse.

Det kan en del andre lidelser også fremvise som for eksempel Fibromyalgi.

Det er en sammenheng mellom betennelse, depresjon hjertelidelser og flere andre somatiske lidelser.

Sammenhengen er ikke enkel.

Det kan være to prosesser som nesten er sammenfallende i tid, men ikke helt.

Depresjon i tillegg til hjertelidelse gir en dårlig prognose.

Alvorlig depresjon er assosiert med øket risiko for ischemisk hjertesykdom og død.

Kardiovaskulær lidelse forverrer ofte depressive symptomer.

Vi har enda ikke forstått hvordan dette henger sammen.