

Συναισθηματικές Διαταραχές σε Βαρέως Πάσχοντες Ασθενείς Σχετιζόμενες με Μεταβολές στα Επίπεδα της Ιντερλευκίνης 6 (IL-6)

Αικατερίνη Κουκά,¹ Αντώνιος Σταματάκης²

Mood Disorders related to Alterations in Critically Patients

Abstract at the end of the article

¹MSc, Κλινική Νοσηλεύτρια ΠΕ, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Επίκουρος Καθηγητής Βιολογίας-Βιολογίας
Συμπεριφοράς, PhD, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εργαστήριο Βιολογίας-Βιοχημείας,
ΕΚΠΑ, Αθήνα

Υποβλήθηκε: 6.1.2012
Επανυποβλήθηκε: 10.4.2012
Εγκρίθηκε: 23.4.2012

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αντώνιος Σταματάκης
Επίκουρος Καθηγητής Βιολογίας-Βιολογίας
Συμπεριφοράς
Εργαστήριο Βιολογίας-Βιοχημείας
Τμήμα Νοσηλευτικής
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Παπαδιαμαντοπούλου 123
115 27 Αθήνα
Τηλ.: 210 74 61 453
e-mail: astam@nurs.uoa.gr

Οι ιντερλευκίνες (ILs) ασκούν πλειοτροπική δράση σε διάφορα συστήματα του οργανισμού, ενώ έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση ευρημάτων σχετικών με την αλληλεπίδραση της IL-6 με το σύστημα της σεροτονίνης, καθώς και το ρόλο της IL-6 στην κατάθλιψη και το παραλήρημα (delirium) στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Με βάση τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, η αύξηση της IL-6 μπορεί να προκαλέσει έμμεση μείωση στη σύνθεση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο με συνέπεια την εμφάνιση δυσθυμίας ή και καταθλιπτικής συνδρομής σε ασθενείς με ή χωρίς συνοδό πάθηση. Επιπλέον, τα επίπεδα της IL-6 είναι υψηλά σε ασθενείς κατά τη διάρκεια εμφάνισης delirium. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων της IL-6 σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς ενδέχεται να τους επηρεάσει συναισθηματικά και σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης αλλά και delirium. Η κατανόηση από το νοσηλευτικό προσωπικό του παθοφυσιολογικού μηχανισμού εκδήλωσης συναισθηματικών διαταραχών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς μπορεί να βελτιώσει την παροχή ολοκληρωμένης, ολιστικής και εξατομικευμένης φροντίδας.

Λέξεις ευρητηρίου: Βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ιντερλευκίνη-6, κατάθλιψη, παραλήρημα, σεροτονίνη

Εισαγωγή

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, εκκρίνοντας διάφορους διαβιβαστές πρωτεϊνικής ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσης, που ονομάζονται κυτταροκίνες. Ανάμεσα στις κυτταροκίνες, οι ιντερλευκίνες (ILs) παράγονται τόσο από λευκά αιμοσφαίρια όσο και από άλλους τύπους κυττάρων¹ και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση, στην ανάπτυξη, στον πολλαπλασιασμό και στο διαχωρισμό των

Τ-λεμφοκυττάρων.² Είναι γνωστό, ότι οι ILs ασκούν πλειοτροπική δράση εκτός από το ανοσοποιητικό σύστημα,^{3,4} και σε άλλα συστήματα του οργανισμού, όπως το κεντρικό νευρικό,⁵⁻⁷ το νευροενδοκρινικό,⁸ το αναπνευστικό,^{9,10} το καρδιαγγειακό,^{11,12} το ουροποιητικό,^{13,14} καθώς και στο δέρμα.^{15,16}

Στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), τα επίπεδα των ILs μεταβάλλονται ανάλογα με την κλινική κατάσταση των ασθενών. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, τα επίπεδα των IL-6, IL-8 και IL-10 κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ, σχετίζονται με τη θνητότητά τους.¹⁷⁻¹⁹ Επίσης στη ΜΕΘ, η σήψη επηρεάζει έως και το 40% των ασθενών,²⁰ κατάσταση κατά την οποία αυξάνονται τα επίπεδα της IL-1 και της IL-6.²¹ Επιπλέον, αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια,²² σε ασθενείς με πολυοργανική δυσλειτουργία και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας,²³ στους πολυτραυματίες²⁴ και σε ασθενείς μετά από κακώσεις του εγκεφάλου ή και εγκεφαλική αιμορραγία.^{25,26}

Ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις ενδέχεται να νοσηλευτούν είτε σε χειρουργικές είτε σε γενικές ΜΕΘ. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, μετά από χειρουργικές επεμβάσεις έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται²⁷ και μάλιστα άμεσα μετά από καταστροφή ιστού.²⁸ Έχει δειχθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση του χειρουργικού τραύματος τόσο υψηλότερες είναι και οι τιμές της IL-6.²⁸ Στη μελέτη των *Buvanendran et al*²⁹ παρατηρήθηκε αύξηση της IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από χειρουργική επέμβαση ισχίου. Επιπλέον, η IL-6 περιέχεται σε μεγάλες ποσότητες στο υγρό που παροχετεύεται από το χειρουργικό τραύμα³⁰ και έχει σχετιστεί με την ένταση του πόνου.³¹ Επίσης, μετά από χειρουργεία καρδιάς που έχουν διεξαχθεί με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας έχει παρατηρηθεί αύξηση στην IL-6, αλλά και στις IL-8 και IL-10.^{32,33}

Το έγκαυμα είναι μια επιπλέον αιτία, για την οποία ασθενείς νοσηλεύονται σε ΜΕΘ (ΜΕΘ εγκαυμάτων). Στους ασθενείς με έγκαυμα, τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται ανάλογα με την έκταση του τραύματος (μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με μεγαλύτερης έκτασης εγκαύματα).³⁴ Επίσης, οι Rodriguez et al³⁵ διαπίστωσαν μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-6 στο αίμα, τις βρογχικές εκκρίσεις και την εγκαυματική περιοχή των ασθενών συγκριτικά με μη εγκαυματίες ασθενείς.

Καθώς οι ιντερλευκίνες έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στη συναισθηματική κατάσταση,^{36,37} σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση (α) της αλληλεπίδρασης των ιντερλευκινών, και ειδικά της IL-6 με το σύστημα της

σεροτονίνης που κατέχει κεντρική θέση στον έλεγχο της διάθεσης και (β) του ρόλου της IL-6 στην κατάθλιψη, αλλά και το παραλήρημα (delirium) που τυχόν εμφανίζονται σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.

Αλληλεπίδραση IL-6 με το σεροτονινεργικό σύστημα

Η σεροτονίνη μέσω της δράσης της στον εγκέφαλο έχει κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση του συναισθήματος. Οι δυσλειτουργίες στο σύστημα της σεροτονίνης σε ανθρώπους οδηγούν σε δυσθυμική και καταθλιπτική συμπτωματολογία. Η σεροτονίνη παράγεται τοπικά στον εγκέφαλο με μεταβολισμό του αμινοξέος τρυπτοφάνη, με τη βιοσύνθεσή της να εξαρτάται άμεσα από την προσλαμβανόμενη μέσω της διατροφής τρυπτοφάνη (το αμινοξύ αυτό δε συντίθεται στον οργανισμό των ανθρώπων) και τα επίπεδά της στο πλάσμα. Η τρυπτοφάνη μεταφέρεται ενεργητικά διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μέσω του μεταφορέα αμινοξέων μεγάλης πλευρικής ομάδας.^{38,39} Μετά την εισαγωγή της στον εγκέφαλο, στους σεροτονινεργικούς νευρώνες αρχίζει η σύνθεση της σεροτονίνης με την υδροξυλίωση της τρυπτοφάνης σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη με το ένζυμο 5-μονοοξυγενάση της τρυπτοφάνης.

Τα επίπεδα της τρυπτοφάνης μπορεί να μειωθούν μέσω καταβολισμού της με οξειδωση, περιορίζοντας έτσι τη διαθεσιμότητά της για τη βιοσύνθεση της σεροτονίνης. Το πρώτο βήμα στο καταβολικό μονοπάτι της τρυπτοφάνης είναι η μετατροπή της σε κυνουρενίνη με τη δράση δύο ενζύμων: της 2,3-διοξυγενάσης της τρυπτοφάνης (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO) και της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολεαμίνης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι η δραστηριότητα και των δύο αυτών ενζύμων αυξάνεται από παράγοντες που επάγονται από το τραύμα ή τη λοίμωξη και το συνακόλουθο stress: η TDO από τα γλυκοκορτικοειδή και η IDO από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (όπως οι IL-1β, IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα, TNFα) και τις ελεύθερες ρίζες.

Ειδικά για την IL-6, έχει δειχθεί ότι η αυξημένη ενεργότητα της IDO, όπως αυτή μετράται από τα επίπεδα στο πλάσμα της κυνουρενίνης (προϊόν της δράσης της IDO), σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IL-6.⁴⁰ Επιπλέον, μετά από συγχορήγηση σε πειραματόζωα της IL-6 με άλλες κυτταροκίνες (IL-1β ή TNF) παρατηρείται μια συνεργιστική δράση και επαγωγή της IDO κατά 3-6 φορές,⁴¹ γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε δραστηκή μείωση της κυκλοφορούσας στο πλάσμα τρυπτοφάνης. Αξίζει να

σημειωθεί ότι τόσο σε ασθενείς με κατάθλιψη όσο και σε υγιείς εθελοντές διαπιστώθηκε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τρυπτοφάνης στο πλάσμα και των επιπέδων IL-6 στον ορό.⁴² Είναι λοιπόν πιθανό, η αύξηση της IL-6, καθώς και άλλων κυτταροκινών, να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης στην κυκλοφορία, μέσω ενεργοποίησης του καταβολισμού της κι έτσι να προκαλείται έμμεσα μείωση στη βιοσύνθεση σεροτονίνης στον εγκέφαλο με τη συνακόλουθη εμφάνιση δυσθυμίας ή ακόμη και καταθλιπτικής συνδρομής.

IL-6 και καταθλιπτική συμπτωματολογία

Ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς συνοδό νόσο

Με βάση ερευνητικά δεδομένα, τα επίπεδα των κυτταροκινών, όπως της IL-6, μεταβάλλονται σε ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς κάποια άλλη συνοδό πάθηση. Οι Frommberger et al⁴³ μελέτησαν τα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα, σε δύο ομάδες ασθενών: Η πρώτη ομάδα απαρτιζόταν από ασθενείς με κατάθλιψη (n=12) ή σχιζοφρένεια (n=32) και η δεύτερη από υγιή άτομα (n=12). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την έξαρση και την ύφεση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης ή της σχιζοφρένειας. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα ήταν αυξημένα στους ασθενείς με κατάθλιψη ή σχιζοφρένεια κατά την οξεία φάση των συμπτωμάτων συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Μετά από την ύφεση των συμπτωμάτων, η συγκέντρωση της IL-6 μειώθηκε και σχεδόν εξισώθηκε με τα επίπεδα της IL-6 στα υγιή άτομα. Παρομοίως, οι Yang et al⁴⁴ συνέκριναν τα επίπεδα της IL-6 ανάμεσα σε ασθενείς με κατάθλιψη, οι οποίοι δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή (n=33) και σε υγιή άτομα (n=23). Η μελέτη έδειξε ότι η συγκέντρωση της IL-6 ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με κατάθλιψη συγκριτικά με την ομάδα των υγιών ατόμων.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι μετά από αντικαταθλιπτική αγωγή με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τα επίπεδα της IL-6 εμφανίζουν μείωση συγκριτικά με τα επίπεδα στους ίδιους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας.⁴⁵ Επιπλέον, η μελέτη των Yoshimura et al⁴⁶ συνέκρινε τα επίπεδα της IL-6 σε ασθενείς με κατάθλιψη (31 άτομα που ανταποκρίνονταν σε φαρμακευτική αγωγή με αντικαταθλιπτικά και 20 άτομα που δεν ανταποκρίνονταν στη φαρμακευτική αγωγή) με υγιή άτομα (n=30). Από τη μελέτη προέκυψε ότι τα επίπεδα της IL-6 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με κατάθλιψη συγκριτικά με τα υγιή άτομα, ενώ η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά μείωνε τα επίπεδα της IL-6. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση

της IL-6 ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με κατάθλιψη που δεν ανταποκρίνονταν στη φαρμακευτική αγωγή, εύρημα που συμφωνεί με αυτό από τους O'Brien et al,⁴⁷ οι οποίοι ανέφεραν ότι περίπου το 30% των ασθενών με κατάθλιψη που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με SSRI, παρήγαγαν σε υψηλά επίπεδα IL-6.

Η μετα-ανάλυση των Parakostas et al⁴⁸ πρότεινε ότι μια άλλη κατηγορία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, οι αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (SNRI) είχαν καλύτερη θεραπευτική δράση στους καταθλιπτικούς ασθενείς συγκριτικά με τους SSRIs. Μάλιστα, η ανασκόπηση των de Berardis et al⁴⁹ κατέληξε ότι οι SNRIs ίσως μεταβάλλουν την έκκριση κυτταροκινών στους ασθενείς με κατάθλιψη προς τα φυσιολογικά επίπεδα, οδηγώντας πιθανόν με αυτόν τον τρόπο τους ασθενείς σε ανάρρωση. Αντίθετα, στη μελέτη των Fornaro et al,⁵⁰ αναφέρθηκε ότι χαμηλές δόσεις βενλαφαξίνης (SNRI) σε καταθλιπτικούς ασθενείς, μείωσαν τα επίπεδα της IL-6, ενώ υψηλές δόσεις αύξησαν τα επίπεδα της IL-6.

Σε γηριατρικούς ασθενείς, η διεθνής βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση της IL-6 και της κατάθλιψης είναι λιγότερο σαφής: Σύμφωνα με τους Dimopoulos et al,⁵¹ τα επίπεδα IL-6 στον ορό ηλικιωμένων ασθενών με καταθλιπτική συμπτωματολογία ήταν αυξημένα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έπασχαν από κατάθλιψη. Είναι ενδιαφέρον ότι στη μελέτη των Stubner et al,⁵² όπου προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) γηριατρικών ασθενών με κατάθλιψη που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, διαπιστώθηκε μειωμένη συγκέντρωση IL-6 στο ENY σε σχέση με υγιείς ηλικιωμένους. Σε αντίθεση με τα παραπάνω βρίσκονται τα ευρήματα των Carpenter et al,⁵³ που προσδιόρισαν τα επίπεδα της IL-6 στο ENY ασθενών με κατάθλιψη, οι οποίοι δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή (n=18) και στο ENY υγιών ατόμων (n=26) και κατέληξαν στο ότι τα επίπεδα της IL-6 στο ENY υγιών και καταθλιπτικών ατόμων δε διέφεραν.

Ασθενείς με συνοδό νόσο και κατάθλιψη

Οι Hung et al⁵⁴ διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε 146 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Η μελέτη κατέδειξε ότι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και με καταθλιπτική συμπτωματολογία εμφάνισαν υψηλότερες τιμές IL-6.

Οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν υψηλά ποσοστά κατάθλιψης.⁵⁵ Οι Musselman et al⁵⁶ μελέτησαν τη σχέση μεταξύ της IL-6 με την κατάθλιψη και τον καρκίνο. Το

δείγμα της μελέτης τους χωριζόταν σε τέσσερις ομάδες ατόμων. Καρκινοπαθείς με κατάθλιψη (n=8), καρκινοπαθείς χωρίς κατάθλιψη (n=13), ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς καρκίνο (n=12) και μια ομάδα υγιών ατόμων (n=10). Από τη μελέτη προέκυψε ότι μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, οι ασθενείς με καρκίνο και κατάθλιψη παρουσίασαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-6, ενώ οι καρκινοπαθείς ασθενείς χωρίς κατάθλιψη παρουσίασαν τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις IL-6.

Μια άλλη μελέτη των *Jacobson et al*⁵⁷ διεξήχθη ανάμεσα σε 73 καρκινοπαθείς ασθενείς τελικού σταδίου. Το 23,3% των ασθενών που συμμετείχαν, ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή (SSRIs) κατά τη διεξαγωγή της μελέτης. Μετά από διαδοχικές μετρήσεις, η μελέτη κατέδειξε ότι για το σύνολο του δείγματος η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και IL-6 δεν ήταν σημαντική. Όμως, για τους ασθενείς των οποίων οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν εντός 48 ωρών από την αξιολόγησή τους για καταθλιπτική συμπτωματολογία, βρέθηκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ IL-6 και κατάθλιψης.

Αντίστοιχα, μεταγενέστερη μελέτη των *Jehn et al*⁵⁸ προσδιόρισε επίσης τα επίπεδα της IL-6 σε καρκινοπαθείς ασθενείς: 31 από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη έπασχαν από κατάθλιψη, ενώ 83 όχι. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι καρκινοπαθείς ασθενείς με κατάθλιψη εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-6 συγκριτικά με τους καρκινοπαθείς χωρίς καταθλιπτική συμπτωματολογία.

Η μελέτη των *Tousoulis et al*⁵⁹ εξέτασε ασθενείς που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια (n=250). Το 61% των ασθενών αυτών έπασχαν ταυτόχρονα από κατάθλιψη και ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή (SSRIs, SNRIs ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, TCA). Η μελέτη είχε διάρκεια 18 μήνες και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της IL-6 στους ασθενείς με κατάθλιψη ήταν υψηλά.

IL-6 και παραλήρημα

Σε ασθενείς με ψύχωση και παραλήρημα (delirium) έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στα επίπεδα των ιντερλευκινών και ιδιαίτερα στα επίπεδα της IL-6. Η γενική άποψη είναι ότι τα επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια του delirium. Η μελέτη των *de Rooij et al*⁶⁰ εστίασε στα επίπεδα των ιντερλευκινών σε γηριατρικούς ασθενείς με ή χωρίς delirium, οι οποίοι εισήχθησαν στο νοσοκομείο σε επείγουσα κατάσταση. Η μελέτη περιελάμβανε δύο ομάδες ασθενών (n=185). Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από γηριατρικούς ασθενείς με delirium (34,6%) και η δεύτερη από γηριατρικούς ασθενείς χωρίς

delirium. Από τη μελέτη φάνηκε ότι στους ασθενείς με delirium τα επίπεδα της IL-6 ήταν σημαντικά αυξημένα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν delirium. Στη μελέτη των *Plaschke et al*,⁶¹ delirium παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη (n=114), οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο ανοικτής καρδιάς και στη συνέχεια νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ. Στους ασθενείς που εμφάνισαν delirium, τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν delirium. Παρόμοια, μια άλλη μελέτη που διεξήχθη σε γηριατρικούς ασθενείς, με ή χωρίς συμπτώματα delirium, που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις κάτω άκρων, έδειξε ότι τα επίπεδα της IL-6 ήταν αυξημένα κατά τη διάρκεια του delirium.⁶² Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, στη μελέτη των *Pfister et al*,⁶³ σε μικρό δείγμα ασθενών (n=16) που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ και εμφάνισαν delirium δε διαπιστώθηκε διαφορά στις τιμές της IL-6.

Βαρέως πάσχοντες ασθενείς και IL-6

Οι ILs επηρεάζονται από διάφορες οξείες ή χρόνιες καταστάσεις για τις οποίες οι ασθενείς ενδέχεται να νοσηλευτούν σε ΜΕΘ.²⁰⁻²² Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια ανάδειξης της επιρροής των μεταβολών της IL-6 στη συναισθηματική κατάσταση βαρέως πασχόντων ασθενών.

Η θεραπεία των ασθενών στις ΜΕΘ μπορεί να είναι μακροπρόθεσμη και επίπονη, αφήνοντάς τους εμμένοντα συμπτώματα, τα οποία μπορεί να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, το ποσοστό εμφάνισης κατάθλιψης σε ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί σε ΜΕΘ μπορεί να φθάσει έως και 30%.^{64,65} Δεδομένου ότι ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη έχουν αυξημένα επίπεδα IL-6^{43,44,46} προκύπτει ότι με την αύξηση της IL-6 ενισχύεται και η πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Η εμφάνιση delirium στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι συχνή και ταυτόχρονα επιβλαβής για την πορεία της υγείας τους.⁶⁶ Οι *Shi et al*,⁶⁷ στη μελέτη τους αναφέρουν ότι το 44,5% από το δείγμα των ασθενών που μελέτησαν, εμφάνισαν delirium κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ μετά από χειρουργική επέμβαση. Οι *Peterson et al*⁶⁸ κατέδειξαν ότι η ηλικία ασκεί σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση delirium. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το 71,8% των ασθενών >65 ετών εμφάνισαν delirium, ενώ για τους ασθενείς ηλικίας <65 ετών, το ποσοστό εμφάνισης delirium ήταν 57,4%. Στη μελέτη των *Ely et al*,⁶⁹ το 81,7% των βαρέως πασχόντων ασθενών που μελετήθηκαν εμφάνισαν delirium και είχαν

αυξημένη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη των Thomason et al,⁷⁰ όπου το 48% των ασθενών ΜΕΘ εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο delirium. Οι γηραιότεροι εμφάνιζαν delirium με μεγαλύτερη συχνότητα, ενώ είχαν μεγαλύτερη μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν delirium. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια του delirium.^{60,62} Συνεπώς, η αύξηση των επιπέδων της IL-6 σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης delirium στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι μεταβολές των επιπέδων της IL-6 ενδέχεται να επηρεάσουν συναισθηματικά τους βαρέως

πάσχοντες ασθενείς, φυσικά σε ποικίλο βαθμό κατά περίπτωση. Πάντως, η χρήση της IL-6 ως πρώιμου βιοδείκτη (biomarker) αρχόμενης εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων, με τη μέτρηση των επιπέδων της στους ασθενείς ΜΕΘ και η έγκαιρη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων θα μπορούσε πιθανόν να συντελέσει στη μείωση της ανάπτυξης κατάθλιψης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς,⁷¹ καθώς και στη βελτίωση της μετέπειτα ποιότητας ζωής τους.

Η κατανόηση από το νοσηλευτικό προσωπικό του μηχανισμού εκδήλωσης κατάθλιψης ή delirium στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, εξασφαλίζει τη θεραπευτική προσέγγιση και ταυτόχρονα παρέχει ολοκληρωμένη, ολιστική και εξατομικευμένη φροντίδα η οποία κρίνεται απαραίτητη για τη βέλτιστη αντιμετώπιση και έκβαση του κάθε ασθενούς, προσφέροντας με αυτόν τον τρόπο επαρκή και ουσιαστική ποιότητα στη φροντίδα υγείας.

ABSTRACT

Mood Disorders related to Alterations in the Levels of Interleukin 6 in Critically Ill Patients

Aikaterini Kouka,¹ Antonios Stamatakis²

¹Clinical RN, MSc, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, ²Assistant Professor of Biology-Biology Behaviour, PhD, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Interleukins (ILs) exert a pleiotropic action in various systems of the human body and a correlation between alterations in the levels of ILs and the mood of patients has been proposed. The purpose of this review is to present data on the interaction between IL-6 and the serotonin system, and to explore the role of IL-6 in depression and delirium in critically ill patients. According to the international literature, an increase in IL-6 levels may lead indirectly to reduced serotonin synthesis in the brain and consequently to the development of dysthymia or even depressive syndrome in patients with or without another concurrent disease. Levels of IL-6 are high in patients during delirium. The increase of IL-6 levels in critically ill patients may influence them emotionally and could be related to a propensity for the development of depression or delirium in this group. Comprehension by the nursing staff of the pathophysiological mechanisms of the development of mood disorders in critically ill patients could improve their provision of adequate, holistic and personalized care. **HELLENIC JOURNAL OF NURSING 2012, 51 (3): 261–268.**

Key-words: critically ill patients, delirium, depression, IL-6, serotonin

✉ **Corresponding Author:** Antonios Stamatakis, Assistant Professor of Biology-Biology Behaviour, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, 123 Papadimitriou street, GR-115 27 Athens, Greece, tel.: +30 210 74 61 453, e-mail: astam@nurs.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. Παυλάτου Μ. *Ανοσολογία*. 4η έκδοση. Εκδόσεις Λίτσα, Αθήνα, 2004
2. Hofslil E. Interleukins – important signal substances for T-lymphocytes. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991, 111:1256–1259
3. Cavaillon JM. Interleukins and inflammation. *Pathol Biol (Paris)* 1990, 38:36–42
4. Cavaillon JM. Cytokines in inflammation. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995, 189:531–544
5. Huang YS, Cheng SN, Chueh SH, Tsai YL, Liou NH, Guo YW et al. Effects of interleukin-15 on neuronal differentiation of neural stem cells. *Brain Res* 2009, 1304:38–48
6. Kang MK, Kang SK. Interleukin-6 induces proliferation in adult spinal cord-derived neural progenitors via the JAK2/STAT3

- pathway with EGF-induced MAPK phosphorylation. *Cell Prolif* 2008, 41:377–392
7. Felderhoff-Mueser U, Sifringer M, Polley O, Dzierko M, Leineweber B, Mahler L et al. Caspase-1-processed interleukins in hyperoxia-induced cell death in the developing brain. *Ann Neurol* 2005, 57:50–59
 8. Schettini G, Grimaldi M, Landolfi E, Meucci O, Ventra C, Florio T et al. Role of interleukin-6 in the neuroendocrine system. *Acta Neurol (Napoli)* 1991, 13:361–367
 9. Bhandari V. Developmental differences in the role of interleukins in hyperoxic lung injury in animal models. *Front Biosci* 2002, 7:d1624–d1633
 10. Bhandari V, Elias JA. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med* 2006, 41:4–18
 11. Hwang MW, Matsumori A, Furukawa Y, Ono K, Okada M, Iwasaki A et al. Neutralization of interleukin-1beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:1546–1553
 12. Guntheroth WG. Limiting adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction by blocking interleukin-1. *Am J Cardiol* 2010, 106:602
 13. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW, Al-Azawi H, Allen AJ, Labazi H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension. Role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension* 2010, 56:879–884
 14. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:1497–1505
 15. Paquet P, Piérard GE. Interleukin-6 and the skin. *Int Arch Allergy Immunol* 1996, 109:308–317
 16. Spiekstra SW, Breetveld M, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen* 2007, 15:708–717
 17. Dimopoulou I, Orfanos S, Kotanidou A, Livaditi O, Giamarellos-Bourboulis E, Athanasiou C et al. Plasma pro- and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. *Cytokine* 2008, 41:263–267
 18. Sutherland AM, Walley KR, Manocha S, Russell JA. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2005, 165:75–82
 19. Nakada TA, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M et al. Influence of toll-like receptor 4, CD14, tumor necrosis factor, and interleukin-10 gene polymorphisms on clinical outcome in Japanese critically ill patients. *J Surg Res* 2005, 129:322–328
 20. Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 2007, 156:64–74
 21. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996, 87:2095–2147
 22. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010, 77:527–535
 23. Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, van der Meer JW et al. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 1993, 218:769–776
 24. Svoboda P, Kantorová I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994, 36:336–340
 25. Woiciechowsky C, Schöning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma* 2002, 52:339–345
 26. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP Jr, Samsel L, Ward NH 3rd, Clifton GL et al. Serum IL-6: A candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 2010, 7:19
 27. Schulze S. Humoral and neural mediators of the systemic response to surgery. *Dan Med Bull* 1993, 40:365–377
 28. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 1990, 79:161–165
 29. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2006, 104:403–410
 30. Holzheimer RG, Steinmetz W. Local and systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines in human wounds. *Eur J Med Res* 2000, 5:347–355
 31. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003, 96:1096–1103
 32. Misoph M, Babin-Ebell J. Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels* 1997, 12:119–127
 33. Galley HF, Lowe PR, Carmichael RL, Webster NR. Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2003, 91:424–426
 34. Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, Adler WH, Munster AM, Winchurch RA. Increased levels of circulating interleukin 6 in burn patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1990, 54:361–371
 35. Rodriguez JL, Miller CG, Garner WL, Till GO, Guerrero P, Moore NP et al. Correlation of the local and systemic cytokine response with clinical outcome following thermal injury. *J Trauma* 1993, 34:684–694
 36. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009, 22:32–36
 37. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2009, 71:171–186
 38. Fernstrom JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev* 1983, 63:484–546

39. Pardridge WM. Tryptophan transport through the blood-brain barrier: *In vivo* measurements of free and albumin-bound amino acid. *Life Sci* 1979, 25:1519–1528
40. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombet W, Bosmans E, Scharpé S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002, 71:1837–1848
41. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, Takemura M, Sudo K, Ishiguro H et al. The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem* 2006, 139:655–662
42. Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 1998, 49:211–219
43. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: Comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997, 247:228–233
44. Yang K, Xie G, Zhang Z, Wang C, Li W, Zhou W et al. 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, 41:266–273
45. Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol* 2005, 20:473–476
46. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:722–726
47. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res* 2007, 41:326–331
48. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1217–1227
49. De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Olivieri L, Carano A et al. The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: A review of the current literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010, 23:417–422
50. Fornaro M, Martino M, Battaglia F, Colicchio S, Perugi G. Increase in IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day: A preliminary observation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011, 7:51–56
51. Dimopoulos N, Piperi C, Psarra V, Lea RW, Kalofoutis A. Increased plasma levels of 8-iso-PGF2alpha and IL-6 in an elderly population with depression. *Psychiatry Res* 2008, 161:59–66
52. Stübner S, Schön T, Padberg F, Teipel SJ, Schwarz MJ, Haslinger A et al. Interleukin-6 and the soluble IL-6 receptor are decreased in cerebrospinal fluid of geriatric patients with major depression: No alteration of soluble gp130. *Neurosci Lett* 1999, 259:145–148
53. Carpenter LL, Heninger GR, Malison RT, Tyrka AR, Price LH. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *J Affect Disord* 2004, 79:285–289
54. Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK et al. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26:658–664
55. Jadoon NA, Munir W, Shahzad MA, Choudhry ZS. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: A cross-sectional study. *BMC Cancer* 2010, 10:594
56. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: Preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001, 158:1252–1257
57. Jacobson CM, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W. Depression and IL-6 blood plasma concentrations in advanced cancer patients. *Psychosomatics* 2008, 49:64–66
58. Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K et al. Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer. *Integr Cancer Ther* 2010, 9:270–275
59. Tousoulis D, Antoniadou C, Drolias A, Stefanadi E, Marinou K, Vasiliadou C et al. Selective serotonin reuptake inhibitors modify the effect of beta-blockers on long-term survival of patients with end-stage heart failure and major depression. *J Card Fail* 2008, 14:456–464
60. De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007, 62:521–525
61. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010, 36:2081–2089
62. Van Munster BC, Bisschop PH, Zwiderman AH, Korevaar JC, Ender E, Wiersinga WJ et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn* 2010, 74:18–23
63. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008, 12:R63
64. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care* 2007, 12:93–104
65. Scragg P, Jones A, Fauvel N. Psychological problems following ICU treatment. *Anaesthesia* 2001, 56:9–14
66. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraretti G, Trompeo AC et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008,

- 34:1907–1915
67. Shi CM, Wang DX, Chen KS, Gu XE. Incidence and risk factors of delirium in critically ill patients after non-cardiac surgery. *Chin Med J (Engl)* 2010, 123:993–999
68. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK et al. Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54:479–484
69. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004, 291:1753–1762
70. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: A prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005, 9:R375–R381
71. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993, 49:11–27