

ELIMISTÖN INFLAMMAATIOMUUTOKSET KAKSISUUNTAISESSA MIELIALAHÄIRIÖSSÄ

Inflammatory alterations in patients with bipolar mood disorder

Anne-Maria Piilonen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Psykiatria

Elokuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

PIILONEN ANNE-MARIA: Elimistön inflammaatiomuutokset kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Opinnäytetutkielma, 75 sivua

Tutkielman ohjaaja: Dosentti Soili Lehto

Elokuu 2013

Avainsanat: Kaksisuuntainen mielialahäiriö, inflammaatio, sytokiinit

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on krooninen sairaus, jossa vuorottelevat mania- ja depressiovaiheet sekä oireeton remissiovaihe. Kaksisuuntainen mielialahäiriö ei ole pelkästään keskushermoston sairaus vaan se vaikuttaa koko elimistön toimintaan. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla on enemmän autoimmuuni-, sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksia kuin muulla väestöllä.

Sytokiineja tunnetaan tällä hetkellä yli sata erilaista. Niiden toiminta ja erityis kytkeytyvät toisiinsa verkostomaisesti. Sytokiinien eritykseen vaikuttavat lukemattomat erilaiset tekijät kuten vuorokausirytm, tutkittavan henkilön fyysinen aktiivisuus ja elintavat. Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä sairauden vaihteleva kulku ja oireiden moninaisuus vaikeuttavat sytokiinitasojen luotettavaa ja toistettavaa mittaamista.

Opinnäytettyössäni olen tarkastellut 29:ää PubMedissä olevaa tieteellistä artikkelia, joissa on tutkittu kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden perifeerisen veren sytokiinitasoja tai monosyyttien sytokiinien tuotantoa in vitro. Yhdessä tutkimuksessa tutkittiin likvorin sytokiinitasoja.

Maniavaihetta lukuun ottamatta potilailla ei tutkimuksissa ilmennyt selkeästi proinflammatorista tilaa verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. Tutkimustulokset olivat ristiriitaisia ja monissa tutkimuksissa oli metodologisia puutteita.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

PIILONEN ANNE-MARIA: Inflammatory alterations in patients with bipolar mood disorder

Thesis, 75 pages

Supervisor: Docent Soili Lehto

August 2013

Keywords: bipolar disorder, inflammation, cytokine

Bipolar disorder is a chronic illness. Manic and depressive episodes and symptomless euthymic phases alternate in bipolar disorder. Bipolar disorder affects not only the central nervous system but also the whole body. Auto-immune disorders and cardio-vascular diseases are more common in patients with mood bipolar disorder compared to the general population.

There are over one hundred cytokines in the human body. Cytokines are working like a network in human body. Several factors affect cytokine secretion. Circadian rhythm, physical activity and life style factors modulate the secretion of cytokines. Symptoms and progression of bipolar mood disorder are very variable so it is difficult to do reproducible research about bipolar disorder and the levels of cytokines.

In my thesis I conducted a review of relevant literature using PubMed database. I examined 29 articles about cytokines of peripheral blood or monocytes cultivated in vitro. One article was focused on cytokines in cerebrospinal fluid.

Except for manic phase there were no consistent observations about pro-inflammatory state in patients with bipolar disorder compared to the healthy controls. Results of the studies were varied. There were some controversial articles with opposite findings, and also some methodological problems in several articles.

Sisällys

LYHENTEET	6
1 JOHDANTO	8
2 ETIOLOGIA.....	9
3 KAKSISUUNTAISEN MIELIALAHÄIRIÖN HOITO	10
4 INFLAMMAATIOMUUTOKSET	11
5 KESKUSHERMOSTOMUUTOKSET	13
6 POIKKILEIKKAUSTUTKIMUKSET	14
6.1 DEPRESSIOVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA TERVEISIIN KONTROLLIHENKILÖIHIN.....	14
6.2 REMISSIOVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA TERVEISIIN KONTROLLIHENKILÖIHIN	16
6.3 MANIAVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA TERVEISIIN KONTROLLIHENKILÖIHIN	21
6.4 DEPRESSIOVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA REMISSIOVAIHEEN POTILAIISIIN	23
6.5 MANIAVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA REMISSIOVAIHEEN POTILAIISIIN.....	24
6.6 DEPRESSIOVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA MANIAVAIHEEN POTILAIISIIN	26
6.7 HYVÄSSÄ HOITOTASAPAINOSSA OLEVAT REMISSIOVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA HUONOSSA HOITOTASAPAINOSSA OLEVIIN REMISSIOVAIHEEN POTILAIISIIN	29
7 PITKITTÄISTUTKIMUKSET.....	30
7.1 REMISSIOVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA TERVEISIIN KONTROLLIHENKILÖIHIN	30
7.2 MANIAVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA TERVEISIIN KONTROLLIHENKILÖIHIN	34
7.3 MANIAVAIHEEN POTILAAT VERRATTUNA REMISSIOVAIHEEN POTILAIISIIN.....	38
8 SAIRAUDEN KESTON VAIKUTUS SYTOKIINTASOIHIIN.....	43
9 POHDINTA.....	44
9.1 INFLAMMAATIOMUUTOKSET SAIRAUDEN ERI VAIHEISSA.....	44
9.1.1 Masennusvaihe.....	44
9.1.2 Remissiovaihe	44
9.1.3 Maniavaihe	45
9.2 INFLAMMAATIOMUUTOKSIIN VAIKUTTAVAT MAHDOLLISET SEKOITTAVAT TEKIJÄT	46
9.2.1 Vuorokausirytmä	46
9.2.2 Akuutti psyykinen kuormitus.....	47
9.2.3 Lääkehoidon vaikutus	47
9.2.4 Tupakointi.....	48
9.2.5 Paino ja kehonkoostumus	49
9.2.6 Fyysinen aktiivisuus	49
9.2.7 Verenpaine	50

9.2.8 Ruokavalio	50
9.2.9 Päihteet.....	51
9.3 SAIRAUDEN KESTON VAIKUTUS INFLAMMAATIOMUUTOKSIIN	52
9.4 OIREIDEN VAIKEUSASTEEN VAIKUTUS INFLAMMAATIOMUUTOKSIIN	52
9.5 TUTKIMUSTEN LUOTETTAVUUS JA TUTKIMUSAIHEESEEN LIITTYVÄT HAASTEET	53
9.6 TUTKIMUSTULOSTEN KÄYTÄNNÖN MERKITYS.....	54
LÄHTEET.....	56

LYHENTEET

BD I	Tyyppin 1 kaksisuuntainen mielialahäiriö
BD II	Tyyppin 2 kaksisuuntainen mielialahäiriö
BD-NOS	Määrittämätön kaksisuuntainen mielialahäiriö
BDNF	Aivoperäinen hermokasvutekijä
BMI	Painoindeksi
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CD	Cluster of Differentiation, ihmisen transmembraani C-tyypin lektiiniproteiini
CRP	C-reaktiivinen proteiini
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision
GM-CSF	Granulosyytti-makrofagi kasvutekijä
HDRS	Hamiltonin masennusasteikko
IFN	Interferoni
IL	Interleukiini
MHC-II	Major histocompatibility complex luokka II
MRS	The Mania Rating Scale
NT	Neurotrofiini
PCC	Protein carbonyl content
PDA	Psychiatric Diagnosis Assessment
PHA	Phytohemagglutiini
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TfR	Transferriniinireseptori
TGF	Transformoiva kasvutekijä
TNF	Tuumorinekroositekijä

TRAP Total reactive antioxidant potential
YMRS The Young Mania Rating Scale

1 JOHDANTO

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on mielenterveyden häiriö, jota sairastaa noin 1% väestöstä (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2008). DSM-IV (APA 1994) mukaisesti kaksisuuntainen mielialahäiriö jaetaan BD-I ja BD-II pääluokkiin. BD-I:ssä esiintyy sekä masennus- että maniavaiheita tai sekamuotoisia vaiheita. BD-II:ssä esiintyy masennus- ja hypomaniavaiheita (DSM-IV-TR, APA 2000).

Masennusvaiheen aikana potilaan mieliala on masentunut. Masennus voi ilmetä voimattomuutena ja yleisenä kiinnostuksen puutteena. Potilaalla voi esiintyä aiheettomia syyllisyyden ja arvottomuuden tunteita. Potilaalla voi olla itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä (DSM-IV).

Maniavaiheen aikana potilaan mieliala on poikkeavan lennokas. Se voi ilmetä itseluottamuksen lisääntymisenä tai suuruuden tunteina. Motorisina häiriöinä voi esiintyä kiihtyneisyyttä ja unettomuutta (DSM-IV).

Hypomaniavaiheen aikana potilaalla on maniavaiheen tapaisia oireita lievempänä siten, että sairaalahoidon tarvetta ei kuitenkaan ole. Sekamuotoisen jakson aikana masennus-, hypomania- ja maniavaiheet vuorottelevat tiheästi (DSM-IV-TR).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla esiintyy runsaammin somaattisia sairauksia kuin muulla väestöllä. Kuolleisuus verenkiertoelimistön sairauksiin on lähes kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna (Osby ym. 2001, Angst ym. 2002). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin voi alkaa jo lapsuudessa (Goldstein ym. 2008, Evans-Lacko ym. 2009).

2 ETIOLOGIA

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön on todettu periytyvän voimakkaasti (Merikangas ja Swendsen 1997, Berrettini ym. 2000, Kiesepä ym. 2004, Barnett ja Smoller 2009). Borsotton ym. (2007) mukaan toimintahäiriö PPP2R2C-geenin koodittamassa PP2A-By-alayksikössä tai KCNQ2-geenin toiminnassa voivat aiheuttaa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön sairastumisen. KCNQ2-geeni koodittaa jänniteriippuvaisten kaliumkanavien toimintaa. Myös Judyn ja Zandin (2013) mukaan kaksisuuntainen mielialahäiriö saattaa johtua jänniteriippuvaisten kaliumkanavien toimintahäiriöstä. Tähän viittaa myös se, että mielialantasaajalääkehoito vaikuttaa hermosolujen ionikanavatoimintaan. ANK3- ja CACNA1C-geenit on liitetty useissa tutkimuksissa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Chang 2013).

Stressaavilla elämäntapahtumilla voi olla osuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön puhkeamiseen tai akuutin episodin laukeamiseen (Ellicott ym. 1990, Hillegers ym. 2004). Esimerkiksi unen puute tai synnytys voivat aiheuttaa sairastumisen (Tsuchiya ym. 2003).

Elimellisen kaksisuuntaisen mielialahäiriön voivat aiheuttaa useat sairaudet kuten kilpirauhasen liikatoiminta tai aivokasvaimet. Elimellisen kaksisuuntaisen mielialahäiriön voivat aiheuttaa myös useat lääke- ja huumausaineet kuten anksiolyytit, antidepressantit, kortikosteroidit sekä alkoholi (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2008). Elimellisen kaksisuuntaisen mielialahäiriön tunnistaminen on tärkeää, sillä sen hoito kohdistuu aiheuttajaan, ja näin poikkeaa sisäsyntyisen kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.

3 KAKSISUUNTAISEN MIELIALAHÄIRIÖN HOITO

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidon tavoitteena on ehkäistä masennus-, hypomania- ja maniavaiheita. Hoidossa käytetään mielialaa tasaavaa lääkehoitoa kuten litiumia, epilepsialääkkeitä (valproaatti, karbamatsepiini, lamotrigiini), antipsykootteja sekä depressiolääkkeitä. Maniavaiheessa voidaan käyttää lisäksi bentsodiatsepiineja. Usein maniavaiheessa joudutaan käyttämään yhdistelmälääkehoitoa (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2008). Mikäli potilaalle ilmestyy depressiovaiheen aikana hypomanian oireita, masennuslääkkeet lopetetaan ja maniaa estävän ylläpitolääkityksen annosta nostetaan. (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2008). Potilaiden pitkäaikaisennuste paranee, mikäli potilaat käyttävät lääkehoitoa säännöllisesti (Tsai ym. 2001, Andreazza ym. 2009, Kapczinski ym. 2011). Lääkehoito vähentää kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden itsemurhakuolemia (Angst ym. 2002). Akuuteissa mania- ja depressioepisodeissa voidaan käyttää sähköhoitoa.

4 INFLAMMAATIOMUUTOKSET

Sytokiinit ovat pienimolekyylisiä valkuaisaineita, jotka toimivat viestinviejinä elimistön solujen välillä. Proinflammatoriset sytokiinit käynnistävät elimistössä tulehdusvasteen, joka eliminoi taudinaiheuttajia ja poistaa vaurioituneet solut kudoksesta. Anti-inflammatoriset sytokiinit tasapainottavat tulehdusvastetta, lisäävät kudoksessa kasvutekijöiden synteesiä ja uusien solujen muodostusta (Järveläinen ja Miettinen 2001, Silvennoinen ja Hurme 2003, Korkeila 2008).

Goldsteinin ym. (2011) tutkimuksessa 40 % kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista 12-19-vuotiaista nuorista oli kohonneet C-reaktiivinen proteiini (CRP) -arvot. Dohin ym. (2007) tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla (n=551) todettiin kohonneen CRP:n olevan riskitekijä kardiovaskulaarisairauksille, joita kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla on lähes tuplasti muuta väestöä useammin (esim. Angst ym. 2002). CRP-tasot korreloivat positiivisesti myös oksidatiivisen stressin kanssa. Jopa viitealueella oleva CRP korreloi positiivisesti tutkimushenkilöitten kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden kanssa ja ennusti ateroskleroosin kehittymistä. Ridkerin ym. (1997) tutkimuksessa plasman CRP-konsentraatio ennusti riskiä sairastua sydäninfarktiin. Myös Ridkerin ym. (2003) tutkimuksessa terveillä naisilla (n=14719) CRP-taso korreloi positiivisesti naisten sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden kanssa.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla akuuttia mania- tai depressioepisodia seuraa soluvälitteinen immunitetiaktivaatio sekä lisääntynyt proinflammatoristen sytokiinien erityys (Tsai ym. 2001, Kupka ym. 2002, Breunis ym. 2003, O'Brien ym. 2006, Kim ym. 2007, Knijff ym. 2007). Useat tutkimukset ovat osoittaneet proinflammatorisen IL-6:n olevan koholla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla (O'Brien ym. 2006, Kim ym. 2007, Ortiz-Domínguez ym. 2007, Brietzke ym. 2009b). IL-6 aiheuttaa ja ylläpitää kroonista tulehdusta kudoksissa ja välittää kroonisen tulehduksen systeemivaikutuksia. Epäillään, että IL-6 voi olla yhtenä tekijänä autoimmuunisairauksien kehittymisessä (Bock ym. 1992, Kishimoto ym. 1992, Breunis ym. 2003, Padmos ym. 2004, Kishimoto 2005). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla ja heidän lähisukulaisillaan esiintyy enemmän autoimmuunisairauksia kuin muulla väestöllä. Erityisen runsaasti kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla esiintyy autoimmuunireoidiittia (Kupka ym. 2002, Hillegers ym. 2006).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla on useissa tutkimuksissa todettu kohonneet tuumorinekroositekijä (TNF)- α ja IL-1 β -konsentraatiot (O'Brien ym. 2006, Ortiz-Domínguez ym. 2007, Kapczinski ym. 2011). TNF- α :lla ja IL-1 β :lla on systeemivaikutuksia metaboliaan, immuunijärjestelmään sekä ruokahalun säätelyyn. IL-1 β on toksinen haiman β -soluille, ja se vaikeuttaa insuliinin eritystä (Hänninen 2011). TNF- α kohottaa veren glukoosipitoisuutta ja aiheuttaa insuliiniresistenssiä (Argiles ym. 1997). Psykofarmakoilla, joilla on painoa nostava vaikutus kuten olantsapiinilla, klotsapiinilla, litiumilla ja karbamatsepiinilla on aktivoiva vaikutus TNF- α -järjestelmään (Pollmächer ym. 1996, Schuld ym. 2000, Himmerich ym. 2005). Liikalihavuus aiheuttaa insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa, hypertensiota, dyslipidemiaa, kardiovaskulaarisairauksia sekä tyypin 2 diabetes mellitusta. (Berg ja Scherer 2005, Hutley ja Prins 2005, Newcomer 2006, Kim J-Y ym. 2007, Garcia ym. 2011, Marchi ym. 2013, Schmidt ym. 2013). Toisen polven antipsykoottien sekä mielialaa tasaavien lääkkeitten, kuten litiumin, karbamatsepiinin ja valproaatin, on katsottu aiheuttavan painon lisäystä, hyperlipidemiaa, hyperinsulinemiaa, insuliiniresistenssiä sekä hypotyreoosia (Himmerich ym. 2005, Newcomer 2006, Correl ym. 2007, Tsai ym. 2007, Ortiz-Domínguez ym. 2007, Wozniak ym. 2007, Goldstein 2008, Newcomer 2009). Mitä pitempään potilas on sairastanut kaksisuuntaista mielialahäiriötä sitä suurempi riski on potilaalla sairastua kardiovaskulaarisairauksiin, hypertensioon, hyperlipidemiaan, obesititeettiin ja tyypin 2 diabetekseen (Soreca ym. 2008).

Proinflammatorisia sytokiineja kuten IL-1 β :a, IL-6:a ja TNF- α :a antamalla voidaan saada aikaiseksi ”sairauskäyttäytymistä” ihmisillä ja koe-eläimillä. Edellä mainittujen sytokiinien on kuvattu aiheuttavan ihmisillä uupumuksen tunnetta, motivaation laskua, sosiaalista vetäytymistä, ahdistusta, depressiota, päänsärkyä ja kipua (Spriggs ym. 1998, Neveu ym. 2000, Reichenberg ym. 2001, Kelley ym. 2003, Palin ym. 2009). Yksittäisen sytokiinin vaikutukset keskushermostossa voivat olla vaihtelevia ja pitoisuudesta riippuvia (Hermann ym. 1998, Allan ym. 2001, Reichenberg ym. 2001). Sytokiinien aiheuttama muistin heikkeneminen on tavallinen sytokiinien haittavaikutus keskushermostossa. Sytokiinien aiheuttama muistin heikkeneminen on pitkäkestoisempaa kuin sytokiinien aiheuttamat mielialaoireet (Reichenberg ym. 2001). Sytokiineilla on myös vaikutuksia REM ja non-REM unen määrään ja laatuun (Korth ym. 1996, Hermann ym. 1998).

5 KESKUSHERMOSTOMUUTOKSET

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla on todettu kognitiivisten toimintojen huonontumista. Muutokset ovat suhteessa sairauden keston, mania- ja depressioepisodien määrään sekä sairaalahoitojen määrään. Erityisesti maniavaiheet ovat yhteydessä toiminnan ohjauksen huononemiseen (Robinson ja Ferrier 2006, Martinez-Aran ym. 2007, Torres ym. 2007, Dias ym. 2009, Gildengers ym. 2009). Hoitamaton kaksisuuntainen mielialahäiriö lisää riskiä sairastua aivojen vaskulaarisairauksiin (Angst ym. 2002, Kupfer 2005). Andrezza ym. (2009) pitää tärkeänä, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan potilaan hoito aloitetaan mahdollisimman varhain ennen kuin keskushermostoon on syntynyt pysyviä vaurioita. Esimerkiksi litiumin ja natriumvalproaatin on todettu vähentävän oksidatiivisen stressin aiheuttamaa lipidien ja proteiinien vahingoittumista keskushermostossa (Ichiyama ym. 2000, Wang ym. 2003, Shao ym. 2005, Machado-Vieira ym. 2007).

Useissa tutkimuksissa on todettu kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla laajentuneet lateraaliaivokammiot sekä laajentunut kolmas aivokammio terveisiin kontroleihin verrattuna. Vasemman dorsolateraalisen etuaivokuoren on todettu pienentyneen kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla miehillä. Sairausepisodien määrä ja aivojen tilavuuden muutokset korreloivat positiivisesti keskenään (Nasrallah ym. 1982, Pearlson ym. 1982, Kato ym. 1994, Strakowski ym. 2002, Soares ym. 2005). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilalla on todettu harmaan aineen vähentymistä hippokampuksessa sekä pikkuaivoissa (Noga ym. 2001, Moorhead ym. 2007). Lisäksi on todettu amygdalan suurentumista sekä etuaivokuoren ja nucleus caudatusen nekroosia ja apoptoosia (Altshuler ym. 1998, 2000, Uranova ym. 2004, Phillips ja Vieta 2007). Etuaivokuoren alueella gliasolujen tiheys on vähentynyt ja kompensaationa niiden tumat ovat suuremmat kuin terveillä (Ongür D 1998, Rajkowska 2000, 2002, Brauch ym. 2006).

Neuronien plastisuus ja elinkykyisyys ovat heikentyneet kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Neuronien elinkykyisyyteen vaikuttavat monet eri tekijät kuten hermovälittäjäaineiden, hormonien ja neurotrofiinien oikea-aikainen yhteistoiminta (Schloesser ym. 2007).

6 POIKKILEIKKAUSTUTKIMUKSET

6.1 Depressiovaiheen potilaat verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Terveyden kontrollien lukumäärä	Mitatut inflammatoriset markerit	Löydökset
Breunis ym. 2003	?/172	66	sIL-2R	sIL-2R oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla.
	?/64	14	CD25+ CD69+ CD71+ MHCII+	CD25+ ja CD71+ olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. CD69+ ja MHCII+ eivät eronneet ryhmien välillä.
	?/34	24		
Brietzke ym. 2009b	24	25	IFN- γ IL-2, IL-4 IL-6, IL-10 TNF- α	IL-6 oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Cunha ym. 2008	20	32	hs-CRP	hs-CRP ei eronnut ryhmien välillä.
Kapczinski ym. 2011	20	80	BDNF IL-6, IL-10 NT-3, PCC TBARS TNF- α TRAP	IL-10, NT-3, PCC ja TBARS olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. BDNF, IL-6, TNF- α ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä.
Knijff ym. 2007	15	59	IL-1 β IL-6 IL-1 β /IL-6	IL-1 β ja IL-6 eivät eronneet ryhmien välillä. Litiumia käyttämättömillä potilailla IL-1 β /IL-6-suhde oli matalampi kuin kontrolleilla.
O'Brien ym. 2006	9	21	sIL-6R IL-6 IL-8 IL-10 TNF- α	IL-6, IL-8 ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. sIL-6R ja IL-10 eivät eronneet ryhmien välillä.
Ortiz-Domínguez ym. 2007	10	33	IL-1 β IL-2 IL-4 IL-6 TNF- α	IL-6 ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IL-2 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. IL-1 β ja IL-4 eivät eronneet ryhmien välillä.

Breunisin ym. 2003 tutkimukseen osallistui BD I- ja II-tyypin avohoitopotilaita sairauden kaikissa eri vaiheissa. Tutkimuksessa mitattiin 172 potilaan T-solujen aktiivisuutta sIL-2R-konsentraatiomittauksilla seerumista. 64 potilaalta tutkittiin lisäksi C-tyypin lektiiniproteiini (CD)25+, CD69+, CD71+ ja major histocompatibility complex luokka II (MHCII+). 34 potilaalle samat tutkimukset toistettiin kahden vuoden kuluttua. Verinäytteiden keräämisvaiheessa potilaiden sairauden vaiheen (depressio, remissiovaihe, mania) diagnosoivat kokeneet kliiniset tutkijat. Potilaiden lääkkeiden käyttöä ei eritelty tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui lisäksi 66 tervettä kontrollihenkilöä. Depressiovaiheen potilailla todettiin korkea lukumäärä aktivoituneita T-soluja verrattuna terveisiin kontrolleihin. CD25+-, CD71+- ja sIL-2R-tasot olivat koholla depressiovaiheen potilailla verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. sIL-2R-tason kohoaminen kertoo T-solujen aktivoitumisesta. Potilailla, joilla oli kohonneita sIL-2R-tasoja, myös CD25+ T-solut olivat koholla. Litiumia käyttävien potilaiden sekä litiumia käyttämättömien potilaiden aktivoituneiden T-solujen, B-solujen ja NK-solujen tasoissa ei ollut eroa. CD69+ ja MHCII+ eivät eronneet depressiovaiheen potilaiden ja terveiden kontrollien välillä. Breunisin ym. mukaan soluvälitteisen immunitetin aktivoituminen on sekä pysyvä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvä ominaisuus että sairauden vaiheeseen liittyvä ominaisuus.

Brietzken ym. (2009b) tutkimukseen osallistui 24 depressiovaiheen potilasta sekä 25 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimushenkilöiden seerumista mitattiin interferoni (IFN)- γ -, IL-2-, IL-4-, IL-6-, IL-10- ja TNF- α -konsentraatiot. Kaikki potilaat käyttivät lääkehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, jotka tupakoivat enemmän kuin 10 savuketta vuorokaudessa. Depressiovaiheen potilailla IL-6-pitoisuus oli koholla verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. IL-6-tasot ja Hamiltonin masennusasteikko (HDRS)(Hamilton 1960, 1967) -pisteet korreloivat positiivisesti keskenään. IFN- γ -, IL-2-, IL-4-, IL-10- ja TNF- α -tasot eivät eronneet ryhmien välillä. Sairauden keston ja sytokiinitasojen välillä ei ollut korrelaatiota. Depressiovaiheen potilailla olivat proinflammatoriset sytokiinit koholla.

Cunhan ym. (2008) tutkimukseen osallistui 20 depressiovaiheen BD I-potilasta. Kaksisuuntainen mielialahäiriö diagnosoitiin Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First 1998a,b) mukaisesti. Myös depressiovaihe diagnosoitiin SCID-I mukaisesti. Suurin osa potilaista käytti tutkimushetkellä mielialaa tasaavaa lääkehoitoa (litium, valproaatti ja/tai karbamatsepiini) ja neurolepteja. Lisäksi tutkimukseen osallistui 32 tervettä kontrollihenkilöä, jotka oli kaltaistettu ikä-, sukupuoli-

ja koulutustaustaltaan vastaamaan potilaita. Hs-CRP ei eronnut potilaiden ja terveiden kontrollien välillä. Hs-CRP ei korreloinut potilaiden saamien The Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young 1978) –pisteiden tai HDRS-pisteiden kanssa.

Kapczinskin ym. (2011) tutkimukseen osallistui 20 depressiovaiheen BD I-potilasta. Tutkimuspotilaat käyttivät tutkimuksen aikana litiumia, muita mielialaa tasaavia lääkkeitä, antipsykootteja ja/tai bentsodiatsepiineja. Terveet kontrollihenkilöt (n=80) oli kaltaistettu iän ja sukupuolen suhteen. Tutkimuspotilaiden seerumista mitattiin aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF)-, IL-6-, IL-10-, neurotrofiini (NT)-3-, protein carbonyl content (PCC)-, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)-, TNF- α - ja total reactive antioxidant potential (TRAP) -konsentraatiot. IL-10, NT-3, PCC ja TBARS olivat potilailla koholla verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. BDNF, IL-6, TNF- α ja TRAP eivät eronneet potilaiden ja terveiden kontrollihenkilöiden välillä.

Knijffin ym. (2007) tutkimukseen osallistui 15 depressiovaiheen potilasta sekä 59 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimuksessa mitattiin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden sekä terveiden kontrollihenkilöiden monosyyttien IL-1 β - ja IL-6-tuotantoja sekä IL-1 β /IL-6-suhteita. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat ovat sivulla 19 tässä opinnäytetyössä. IL-1 β - ja IL-6-sytokiinien erityis ei eronnut potilaiden ja terveiden kontrollihenkilöiden välillä. Litiumlääkehoitoa käyttävillä potilailla IL-1 β -tuotanto oli korkeampi kuin litiumia käyttämättömillä potilailla. Litiumia käyttävillä potilailla IL-6-tuotanto oli matalampi mutta ainoastaan lipopolysakkarideilla käsitellyissä monosyyteissa. Litiumlääkehoitoa käyttävien potilaiden IL-1 β /IL-6-suhde oli lähempänä terveitä kontrolleja kuin litiumia käyttämättömillä potilailla. Muilla potilaiden käyttämällä lääkkeillä (karbamatsepiini, valproaatti, tyroksiini, antidepressiivit, neuroleptit, bentsodiatsepiinit) ei todettu vaikutuksia monosyyttien IL-1 β - tai IL-6-tuotantoon.

6.2 Remissiovaiheen potilaat verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Terveiden kontrollien lukumäärä	Mitatut inflammatio-merkkiaineet	Löydökset
Barbosa ym. 2012a	25	25	BDNF TNF- α sTNFR1	BDNF oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. TNF- α , sTNFR1 ja sTNFR2 eivät

			sTNFR2	eronneet ryhmien välillä.
Barbosa ym. 2012b	30	30	TNF- α sTNFR1 sTNFR2 adiponektiini, leptiini resistiini	Adiponektiini, leptiini ja sTNFR1 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. Resistiini, TNF- α ja sTNFR2 eivät eronneet ryhmien välillä.
Barbosa ym. 2011	19	38	TNF- α sTNFR1 sTNFR2	sTNFR1 oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. TNF- α ja sTNFR2 eivät eronneet ryhmien välillä.
Boufidou ym. 2004	40	20	IFN- γ IL-2 IL-6 IL-10	IFN- γ , IL-2, IL-6 ja IL-10 olivat litiumlääkehoitoa käyttävillä potilailla matalampia kuin kontrolleilla.
Breunis ym. 2003	?/172	66	sIL-2R	sIL-2R oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla.
	?/64	14	CD25+	CD25+ ja CD71+ olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. CD69+ ja MHCII+ eivät eronneet ryhmien välillä.
	?/34	24	CD69+ CD71+ MHCII	
Brietzke ym. 2009a	30	30	CXCL10(IP-10), CCL24(Eotaxin-2), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL11 (Eotaxin), CXCL8(IL-8), CXCL9(MIG)	CXCL10(IP-10) oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. CCL24(Eotaxin-2) oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL11 (Eotaxin), CXCL8(IL-8) ja CXCL9(MIG) eivät eronneet ryhmien välillä.
Brietzke ym. 2009b	30	30	IFN- γ IL-2, IL-4 IL-6, IL-10 TNF- α	IL-4 oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Cetin ym. 2012	45	23	sIL-6R sTNF-R1	sIL-6R ja sTNF-R1 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla.
Cunha ym. 2008	30	32	hs-CRP	hs-CRP ei eronnut ryhmien välillä.
Guloksuz ym. 2010	31	16	IFN- γ IL-2 IL-4 IL-5 IL-10 TNF- α	Lääkitsemättömillä potilailla IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä. IL-4 ja TNF- α olivat korkeampia litiumhoidetuilla potilailla kuin kontrolleilla.
Kapczinski ym. 2011	20	80	BDNF IL-6, IL-10 NT-3	NT-3 oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. IL-10 oli potilailla matalampi kuin

			PCC TBARS TNF- α TRAP	kontrolleilla. BDNF, IL-6, IL-10, NT-3, PCC, TBARS, TNF- α ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä.
Knijff ym. 2007	50	59	IL-1 β IL-6 IL-1 β /IL-6	IL-1 β ja IL-6 eivät eronneet ryhmien välillä. Litiumia käyttämättömällä potilailla IL-1 β /IL-6-suhde oli matalampi kuin kontrolleilla.
Kunz ym. 2011	20	80	IL-6 IL-10 TNF- α	IL-10 oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. IL-6 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Söderlund ym. 2011	30	30	IL-1 β IL-6 IL-8	IL-1 β oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. IL-6 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. IL-8 ei eronnut ryhmien välillä.

Boufidoun ym. (2004) tutkimuksessa tutkittiin lymfosyyttien IFN- γ -, IL-2-, IL-6- ja IL-10-tuotantoja. Tutkimukseen osallistui 40 remissiovaiheen potilasta. Kaikilla potilailla oli käytössään litiumlääkehoito. Lisälääkehoitona 8 potilaalla oli karbamatsepiini ja 12 natriumvalproaatti. Lisäksi tutkimukseen osallistui 20 tervettä kontrollihenkilöä. Terveet kontrollihenkilöt eivät olleet koskaan sairastaneet psykiatrasta sairautta eikä heillä ollut koskaan ollut käytössään psykofarmakologista lääkettä. 12 potilaalla oli hypotyreoosi. Tutkimushenkilöiden perifeerisen veren lymfosyyttejä inkuboitiin joko phytohemagglutiinin kanssa tai ilman phytohemagglutiinia in vitro. Litiumlääkehoidetuilla potilailla IFN- γ -, IL-2-, IL-6- ja IL-10-sytokiineja erittävien solujen määrä oli vähentynyt verrattuna terveisiin kontrolleihin.

Breunisin ym. (2003) tutkimuksessa remissiovaiheen BD I- ja II-typin avohoitopotilailla todettiin korkea lukumäärä aktivoituneita T-soluja terveisiin kontrolleihin verrattuna. CD25 $^{+}$ -, CD71 $^{+}$ - ja sIL-2R-tasot olivat koholla remissiovaiheen potilailla. Kun T-solut aktivoituvat, seerumin sIL-2R-taso kohoaa. Potilailla, joilla oli kohonneita sIL-2R-tasoja, myös CD25 $^{+}$ T-solut olivat koholla. Potilaiden T-solujen tasot olivat koholla huolimatta siitä, että monet remissiovaiheen potilaat olivat olleet vuosia ilman oireita. Litiumia käyttävien potilaiden sekä litiumia käyttämättömien potilaiden aktivoituneiden T-solujen, B-solujen tai NK-solujen tasoissa ei ollut eroa. Breunisin mukaan soluvälitteinen immunitetti aktivoituu remissiovaiheen aikana.

Cetin ym. (2012) tutkimukseen osallistui 45 remissiovaiheen BD I-avohoitopotilasta, jotka täyttivät DSM-IV-kriteerit. Potilaat valittiin 910 rekisterissä olevan potilaan joukosta. 23 potilasta oli täysin oireettomia. Potilaista 22:lla oli ainakin kaksi keskivaikeaa sairauden oiretta (subsyndromaalista oiretta) vähintään kahden kuukauden ajan. Kuitenkaan potilaat eivät täyttäneet mania- tai depressiodiagnoosin ehtoja DSM-IV mukaisesti. Kaikilla potilailla oli käytössään lääkehoito. Tutkimuspotilaiden painoindeksit (BMI) eivät olleet tiedossa. Tutkimukseen otettiin vertailuryhmäksi 23 tervettä kontrollia sairaalan henkilökunnan joukosta siten, että he vastasivat sosioekonomiselta statukseltaan tutkittavaa potilasjoukkoa. sTNF-R1- ja sIL-6R-konsentraatiot olivat potilailla korkeammalla tasolla kuin terveillä kontrolleilla. Subsyndromaalista oireista kärsivien potilaiden sekä oireettomien potilaiden sytokiinitasot eivät poikenneet toisistaan. Sairauden kesto ei korreloinut sTNF-R1:n tai sIL-6R:n kanssa.

Knijffin ym. (2007) tutkimukseen osallistui 80 DSM IV BD I- ja II-tyypin avohoitopotilasta. 61 potilaalla oli BD I; 19 potilaalla oli BD II. DSM-IV-diagnoosit tehtiin SCID-I mukaisesti. Remissiovaiheen potilaita oli 50. Potilaiden sairauden keskimääräinen kesto oli 19.4 vuotta (hajonta 2-42 vuotta). Tutkimuspotilaat jaettiin kahteen ryhmään: litiumlääkehoitoa käyttäviin potilaisiin (n=64) sekä litiumia käyttämättömiin potilaisiin (n=16). Litiumlääkehoidetut potilaat olivat käyttäneet litiumia yhtäjaksoisesti vähintään 6 kuukauden ajan. Litiumia käyttämättömät potilaat olivat olleet ilman litiumia yhtäjaksoisesti vähintään 6 kuukauden ajan. Karbamatsepiinilääkehoitoa käytti 19 potilasta, natriumvalproaattia 28 potilasta, tyroksiinia 17 potilasta, antidepressanttia 13 potilasta, antipsykoottia 19 potilasta ja bentsodiatsepiineja 20 potilasta. Lisäksi tutkimukseen osallistui 59 tervettä kontrollihenkilöä, jotka olivat sairaalan ja laboratorion henkilökuntaa. Potilaista suurin osa tupakoi päinvastoin kuin terveet kontrollit. Kuitenkaan potilaiden tupakoimistottumuksista ei ollut saatavilla tarkempaa tietoa. Häiriöt proinflammatoristen sytokiinien synteesissä ovat parhaiten tutkittavissa dynaamisissa olosuhteissa (Cavaillon ym. 1990, Xia ym. 1996). Tämän takia tutkijat viljelivät koehenkilöitten monosyyttejä lipopolysakkaridistimulaatiossa in vitro. Tutkimus jakaantui kahteen osaan. Ensimmäisessä osassa 80 potilaan sekä 59 terveen kontrollihenkilön monosyyttejä viljeltiin 24 tuntia sekä lipopolysakkaridialtistuksen kanssa että ilman lipopolysakkarisialtistusta in vitro. Litiumia käyttämättömillä potilailla oli trendi kohti matalampaa IL-1 β -tuotantoa ja korkeampaa IL-6-tuotantoa verrattuna terveisiin kontrolleihin, erityisesti tämä koski lipopolysakkarideilla stimuloituja monosyyttejä.

Kuitenkaan sytokiinitasojen muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä verrattuna terveisiin kontrolleihin. Litiumlääkehoitoa käyttävillä potilailla IL-1 β -tuotanto oli korkeampi kuin litumia käyttämättömillä potilailla. Litumia käyttävillä potilailla IL-6-tuotanto oli matalampi mutta ainoastaan lipopolysakkarideilla käsitellyissä monosyyteissa. Litumia käyttävien potilaiden IL-1 β /IL-6-suhde erosi vähemmän terveiden kontrollien IL-1 β /IL-6-suhteesta kuin litumia käyttämättömien potilaiden IL-1 β /IL-6-suhde. Muilla potilaiden käyttämällä lääkkeillä (karbamatsepiini, valproaatti, tyroksiini, antidepressantit, neuroleptit, bentsodiatsepiinit) ei todettu vaikutuksia IL-1 β - tai IL-6-tuotantoihin. IL-1 β ja IL-6 eivät korreloineet potilaiden iän, sukupuolen, sairauden keston, psykofarmakologisen lääkehoidon (lukuun ottamatta litumia), litiumhoidon keston tai BD:n tyypin kanssa. Potilaiden sairauden vaiheet (depressio, mania, eutymia, sekamuotoinen) eivät korreloineet sytokiinitasojen kanssa. Vaikka tutkimuspotilaat olivat lievästi ylipainoisia, mitään merkittävää yhteyttä BMI:n ja sytokiinitasojen välillä ei todettu. Tutkimuksen toisessa vaiheessa litumia käyttävien potilaiden (n=8) ja litumia käyttämättömien potilaiden (n=8) sekä terveiden kontrollien (n=27) monosyyttejä altistettiin litiumkloridille (pitoisuudet = 1.0mM sekä 5.0mM). Kun monosyyttejä altistettiin in vitro litiumkloridille, menettelytapa vähensi lipopolysakkarideilla stimuloitujen monosyyttien IL-1 β -tuotantoa sekä terveiden vapaaehtoisten että kummankin potilasryhmän kohdalla. Litiumkloridi stimuloi terveiden kontrollien monosyyttien IL-6-tuotantoa jossain määrin. Litiumkloridi ei kuitenkaan vaikuttanut lääkkeitä käyttävien tai lääkkeitä käyttämättömien potilaiden monosyyttien IL-6-tuotantoon. Tässä tutkimuksessa tutkijat eivät löytäneet tilastollisesti merkitsevää kohoamista monosyyttien tuottamissa IL-1 β - ja IL-6-konsentraatioissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla, kun heitä verrattiin terveisiin kontrollihenkilöihin. Siitä syystä tutkijat eivät yhdy ajatukseen, että muuttunut IL-1 β - tai IL-6-sytokiinien tuotanto olisi tärkeä epänormaalisuus kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä kuten on laita unipolaaridepressiossa (Connor ja Leonard 1998). Potilaiden monosyyttien tuottama IL-1 β /IL-6-suhde eroaa terveiden kontrollien IL-1 β /IL-6-suhteesta. Litiumlääkehoito muuttaa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden IL-1 β /IL-6-suhdetta lähemmäksi terveiden kontrollien IL-1 β /IL-6-suhdetta. Litiumlääkehoidolla in vivo oli erilainen vaikutus monosyytteihin kuin lyhytaikaisella litiumaltistuksella in vitro. Tämän tutkimuksen tulos tukee ajatusta, että samalla tavalla kuin unipolaaridepressiossa myös kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä potilaiden monosyytit ja makrofagit käyttäytyvät poikkeavasti verrattuna terveiden kontrollihenkilöiden monosyytteihin ja makrofageihin.

6.3 Maniavaiheen potilaat verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Terveyden kontrollien lukumäärä	Mitatut inflammatio-merkkiaineet	Löydökset
Barbosa ym. 2011	34	38	TNF- α sTNFR1 sTNFR2	sTNFR1 oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. TNF- α ja sTNFR2 eivät eronneet ryhmien välillä.
Breunis ym. 2003	?/172	66	sIL-2R	sIL-2R oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla.
	?/64	14	CD25+	CD25+ ja CD71+ olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. CD69+ ja MHCII+ eivät eronneet ryhmien välillä.
	?/34	24	CD69+ CD71+ MHCII+	
Brietzke ym. 2009b	23	25	IFN- γ IL-2, IL-4 IL-6, IL-10 TNF- α	IL-2, IL-4, IL-6 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IFN- γ , IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Cunha ym. 2008	30	32	hs-CRP	hs-CRP oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla.
Huang ym. 2007	13	31	hs-CRP	hs-CRP oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla.
Kapczinski ym. 2011	20	80	BDNF IL-6, IL-10 NT-3, PCC TBARS TNF- α TRAP	PCC, TBARS ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IL-10 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. BDNF, IL-6, NT-3 ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä.
Knijff ym. 2007	11	59	IL-1 β IL-6 IL-1 β /IL-6	IL-1 β ja IL-6 eivät eronneet ryhmien välillä. Litiumia käyttämättömillä potilailla IL-1 β /IL-6-suhde oli matalampi kuin kontrolleilla.
Maes ym. 1997b	23	21	α -glykoproteiinihappo fibrinogeeni haptoglobiini hemopeksiini, IgG	α -glykoproteiinihappo, fibrinogeeni, haptoglobiini ja hemopeksiini olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IgG oli sekä lääkityillä että lääkitsemättömillä potilailla matalampi kuin kontrolleilla.
O'Brien ym. 2006	12	21	IL-6, sIL-6R, IL-8	IL-6, IL-8 ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin

			IL-10 TNF- α	kontrolleilla. sIL-6R ja IL-10 eivät eronneet ryhmien välillä.
Ortiz-Domínguez ym. 2007	10	33	IL-1 β IL-2, IL-4 IL-6 TNF- α	IL-4 ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IL-1 β , IL-2 ja IL-6 olivat potilailla matalampia kuin kontrolleilla.

Barbosan ym. (2011) tutkimukseen osallistui 34 BD I-potilasta. Potilaat olivat julkisen sairaalan osasto- ja avohoitopotilaita. Vertailuryhmänä oli 38 tervettä kontrollihenkilöä. Kaikilla potilailla oli käytössään lääkehoito (litium, antikonvulsantti, antipsykootti tai antidepressantti). Tutkimuksessa verrattiin TNF- α -, sTNFR1- ja TNFR2-tasoja ryhmien välillä. sTNFR1-tasot olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin kontrolliryhmällä. sTNFR1- ja sTNFR2-tasot korreloivat potilailla positiivisesti sairauden keston kanssa. sTNFR1- ja sTNFR2-tasot eivät korreloineet maniaoireiden vaikeusasteen tai sairaalahoitojen lukumäärän kanssa. Plasman TNF- α - ja sTNFR2-tasot eivät eronneet ryhmien välillä. TNF- α -taso ei korreloinut iän, sairauden keston, sairaalahoitojen lukumäärän tai maniaoireiden voimakkuuden kanssa.

Breunisin ym. (2003) tutkimuksessa maniavaiheen potilailla todettiin korkea lukumäärä aktivoituneita T-soluja verrattuna terveisiin kontrolleihin. CD25 $^{+}$ -, CD71 $^{+}$ - ja sIL-2R-tasot olivat koholla potilailla verrattuna terveisiin kontrolleihin. sIL-2R-taso kohoaa, kun T-solut aktivoituvat. Maniavaiheen potilailla, joilla oli kohonneita sIL-2R-tasoja, myös CD25 $^{+}$ T-solut olivat koholla. Litiumia käyttävien potilaiden ja litiumia käyttämättömien potilaiden aktivoituneiden T-solujen, B-solujen ja NK-solujen tasoissa ei ollut eroa. MHCII $^{+}$ ja CD69 $^{+}$ eivät eronneet maniavaiheen potilaiden ja terveiden kontrollihenkilöiden välillä. Breunisin mukaan soluvälitteisen immunitetin aktivoituminen on pysyvä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvä ominaisuus.

Cunhan ym. (2008) tutkimukseen osallistui 30 BD I maniavaiheen potilasta. Potilaat diagnosoitiin SCID I mukaisesti. Suurin osa potilaista käytti tutkimushetkellä mielialaa tasaavaa lääkehoitoa (litium, valproaatti ja/tai karbamatsepiini) ja lisäksi neuroleptilääkehoitoa. Lisäksi tutkimukseen osallistui 32 tervettä kontrollihenkilöä, joiden ikä-, sukupuoli- ja koulutustausta vastasivat potilaita. Hs-CRP oli potilailla korkeampi kuin kontrollihenkilöillä. Hs-CRP ei korreloinut potilaiden saamien YMRS-pisteiden kanssa. Tutkimuksen mukaan maniavaiheen aikana potilaiden elimistössä vallitsee inflammatorinen tila.

6.4 Depressiovaiheen potilaat verrattuna remissiovaiheen potilaisiin

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Depressiovaiheen potilaiden lukumäärä	Remissiovaiheen potilaiden lukumäärä	Mitatut inflammatio-merkkiaineet	Löydökset
Breunis ym. 2003	?/172			sIL-2R	sIL-2R oli depressiovaiheen potilailla matalampi kuin remissiovaiheen potilailla.
Brietzke ym. 2009b		24	14	IFN- γ IL-2 IL-4 IL-6 IL-10 TNF- α	IL-6 oli korkeampi depressiovaiheen potilailla kuin remissiovaiheen potilailla. IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Kapczinski ym. 2011		20	20	BDNF IL-6 IL-10 NT-3 PCC TBARS TNF- α TRAP	PCC, TBARS ja TNF- α olivat depressiovaiheen potilailla korkeampia kuin remissiovaiheen potilailla. BDNF, IL-6, IL-10, NT-3 ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä.
Knijff ym. 2007		15	50	IL-1 β IL-6 IL-1 β / IL-6	IL-1 β ja IL-6 eivät eronneet ryhmien välillä. IL-1 β /IL-6-suhde ei eronnut ryhmien välillä.

Breunisin ym. (2003) tutkimuksessa depressiovaiheen BD I- ja BD II-tyypin avohoitopotilaiden sIL-2R-taso oli matalampi kuin remissiovaiheen potilaiden. Vaikka potilaiden NK-solut eivät olleet koholla, sIL-2R-taso ja NK-solujen lukumäärä korreloivat keskenään. Litumia käyttävien potilaiden sekä litumia käyttämättömien potilaiden aktivoituneiden T-solujen, B-solujen tai NK-solujen tasoissa ei ollut eroa.

Brietzken ym. (2009b) tutkimukseen osallistui 24 depressiovaiheen potilasta sekä 14 remissiovaiheen potilasta. Tutkimushenkilöiden seerumista mitattiin IFN- γ -, IL-2-, IL-4-, IL-6-, IL-10- ja TNF- α -tasot. Kaikilla potilailla oli käytössään psykofarmakologinen lääkehoito. Tutkimuksesta suljettiin pois ihmiset, jotka tupakoivat enemmän kuin 10 savuketta vuorokaudessa. Depressiovaiheen potilailla oli IL-6-tasot koholla verrattuna remissiovaiheen potilaisiin. IL-6-tasot ja HDRS-pisteet korreloivat positiivisesti keskenään. IFN- γ -, IL-2-, IL-4-, IL-10- ja TNF- α -tasot eivät eronneet ryhmien välillä. Sairauden kesto ja sytokiinitasot eivät korreloineet keskenään.

Kapczinski ym. 2011 tutkimukseen osallistui 20 remissio- ja 20 depressiovaiheen avohoitopotilasta. Tutkimuspotilaiden seerumista mitattiin BDNF-, IL-6-, IL-10-, NT-3-, PCC-, TBARS- ja TRAP-konsentraatiot. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tässä opinnäytetyössä sivulla 28. Depressiovaiheen potilailla PCC, TBARS ja TNF- α olivat huomattavasti korkeammalla tasolla kuin remissiovaiheen potilailla. BDNF, IL-6, IL-10, NT-3 ja TRAP eivät eronneet remissio- ja depressiovaiheessa olevien potilaiden välillä.

6.5 Maniavaiheen potilaat verrattuna remissiovaiheen potilaisiin

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Maniavaiheen potilaiden lukumäärä	Remissiovaiheen potilaiden lukumäärä	Mitatut inflammatio-merkkiaineet	Löydökset
Barbosa ym. 2011		34	19	TNF- α sTNFR1 sTNFR2	sTNFR1 oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla. TNF- α ja sTNFR2 eivät eronneet ryhmien välillä.
Breunis ym. 2003	?/172			sIL-2R	sIL-2R oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla.
Brietzke ym. 2009b		23	14	IFN- γ IL-2 IL-6	IL-2 ja IL-6 olivat maniavaiheen potilailla korkeampia

				IL-10 TNF- α	kuin remissiovaiheen potilailla. IFN- γ , IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Cunha ym. 2009		30	30	hs-CRP	hs-CRP oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla.
Kapczinski ym. 2011		20	20	BDNF IL-6 IL-10 NT-3 PCC TBARS TNF- α TRAP	IL-10, PCC, TBARS ja TNF- α olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin remissiovaiheen potilailla. BDNF, IL-6, NT-3 ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä
Knijff ym. 2007		15	11	IL-1 β IL-6 IL-1 β /IL-6	IL-1 β - ja IL-6-konsentraatiot sekä IL-1 β /IL-6-suhde eivät eronneet ryhmien välillä.

Barbosa ym. 2011 tutkimukseen osallistui 53 BD I-tyyppin potilasta, joista 34 oli maniavaiheen potilasta ja 19 remissiovaiheen potilasta. Maniavaiheen potilaat olivat julkisen sairaalan osasto- ja avohoitopotilaita. Kaikki remissiovaiheen potilaat olivat avohoitopotilaita. Kaikki potilaat käyttivät lääkehoitoa (litium, antikonvulsantti, antipsykootti tai antidepressantti). Potilaiden BMI:tä ei otettu huomioon tutkimuksessa. Plasman sTNFR1-taso oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla. Plasman TNF- α - ja sTNFR2-tasot eivät eronneet mania- ja remissiovaiheiden potilaiden välillä. TNF- α -taso ei korreloinut iän, sairauden keston, sairaalahoitojen lukumäärän tai mania- tai depressio-oireiden voimakkuuden kanssa. sTNFR1- ja sTNFR2-tasot korreloivat potilailla positiivisesti sairauden keston kanssa. sTNFR2-taso korreloi potilailla positiivisesti iän kanssa. sTNFR1 ja potilaiden ikä eivät korreloineet keskenään. sTNFR1- ja sTNFR2-tasot eivät korreloineet mania- tai depressio-oireiden vaikeusasteen kanssa tai sairaalahoitojen lukumäärän kanssa. TNF- α -, sTNFR1- ja sTNFR2-tasot eivät korreloineet potilaiden lääkehoitojen (litium, antikonvulsantti tai antipsykootti) kanssa.

Breunisin ym. (2003) tutkimuksessa maniavaiheen potilailla oli korkeammat sIL-2R-tasot kuin remissiovaiheen potilailla. sIL-2R-taso ja NK-solujen lukumäärä korreloivat

positiivisesti keskenään. Litiumia käyttävien potilaiden ja litiumia käyttämättömien potilaiden aktivoituneiden T-, B- tai NK-solujen tasoissa ei ollut eroa.

Cunhan ym. (2008) tutkimukseen osallistui 30 remissiovaiheen potilasta sekä 30 maniavaiheen potilasta. Seerumin hs-CRP oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla. Hs-CRP ei korreloinut potilaiden saamien YMRS- tai HDRS-pisteiden kanssa.

Kapczinskin ym. (2011) tutkimukseen osallistui 20 remissiovaiheen sekä 20 maniavaiheen potilasta. Seerumin IL-10, PCC, TBARS ja TNF- α olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin remissiovaiheen potilailla. BDNF, IL-6, NT-3 ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä.

Knijffin ym. (2007) tutkimukseen osallistui 15 maniavaiheen ja 11 remissiovaiheen potilasta. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla sivulla 19. Monosyyttien IL-1 β - ja IL-6-tuotannot eivät eronneet mania- ja remissiovaiheiden potilaiden välillä. Litiumia käyttävillä potilailla IL-1 β -tuotanto oli korkeampi kuin litiumia käyttämättömillä potilailla.

6.6 Depressiovaiheen potilaat verrattuna maniavaiheen potilaisiin

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Maniavaiheen potilaiden lukumäärä	Depressiovaiheen potilaiden lukumäärä	Mitatut inflammatoriset merkkiaineet	Löydökset
Breunis ym. 2003	?/172			sIL-2R	sIL-2R oli mania/hypomaniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen potilailla.
Brietzke ym. 2009b		23	24	IFN- γ IL-2 IL-4 IL-6 IL-10 TNF- α	IL-2 ja IL-4 olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin depressiovaiheen potilailla. IFN- γ , IL-6, IL-10 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.
Cunha ym. 2008		30	20	hs-CRP	Hs-CRP oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen

					potilailla.
Goldstein ym. 2012		7	5	BDNF hs-CRP IL-6	Hs-CRP oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen potilailla. BDNF ja IL-6 eivät eronneet ryhmien välillä.
Kapczinski ym. 2011		20	20	BDNF IL-6 IL-10 NT-3 PCC TBARS TNF- α TRAP	TBARS oli korkeampi maniavaiheen potilailla kuin depressiovaiheen potilailla. PCC oli depressiovaiheen potilailla korkeampi kuin maniavaiheen potilailla. BDNF, IL-6, IL-10, NT-3 TNF- α ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä
Knijff ym. 2007		11	15	IL-1 β IL-6 IL-1 β / IL-6	IL-1 β ja IL-6-konsentraatiot sekä IL-1 β /IL-6-suhteet eivät eronneet ryhmien välillä
Ortiz-Domínguez ym. 2007		10	10	IL-1 β IL-2 IL-4 IL-6 TNF- α	IL-4 oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen potilailla. IL-1 β ja IL-6 olivat maniavaiheen potilailla matalampia kuin depressiovaiheen potilailla. IL-2 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä.

Breunis ym. (2003) tutkimuksessa sIL-2R-taso oli mania/hypomaniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen potilailla. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 15. Litiumia käyttävien potilaiden sekä litiumia käyttämättömien potilaiden aktivoituneiden T-, B- ja NK-solujen tasoissa ei ollut eroa.

Brietzke ym. (2009b) tutkimukseen osallistui 61 BD I-tyyppin potilasta. Depressiovaiheen potilaita oli 24, maniavaiheen potilaita oli 23. Psykiatriset diagnoosit tehtiin SCID-I mukaisesti. Akuutit mania- ja depressioepisodit määriteltiin DSM-IV-TR-kriteereiden mukaisesti. Maniapotilaiden YMRS-pisteiden tuli olla enemmän kuin 7 ja HDRS-pisteiden tuli olla vähemmän kuin 7. Depressiovaiheen potilaiden HDRS-pisteiden tuli olla enemmän kuin 7 ja YMRS-pisteiden tuli olla vähemmän kuin 7. Sekamuotoista episodista sairastavia potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen. Kaikki tutkimuspotilaat käyttivät

lääkehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, jotka tupakoivat enemmän kuin 10 savuketta vuorokaudessa. Depressiovaiheen potilaiden sairauden keston keskiarvo oli 26 vuotta; maniavaiheen potilaiden sairauden keston keskiarvo oli 7 vuotta. Tutkimushenkilöiden seerumista mitattiin IFN- γ -, IL-2-, IL-4-, IL-6-, IL-10- ja TNF- α -konsentraatiot. Maniavaiheen potilailla koholla olivat IL-2- ja IL-4-konsentraatiot verrattuna depressiovaiheen potilaisiin. YMRS-pisteet sekä IL-2- ja IL-6-tasot korreloivat positiivisesti maniavaiheen potilailla. IL-6-tasot ja HDRS-pisteet korreloivat positiivisesti depressiovaiheen potilailla. IFN- γ -, IL-6-, IL-10- ja TNF- α -tasot eivät eronneet ryhmien välillä. Sairauden keston ja sytokiinitasojen välillä ei ollut korrelaatiota.

Cunha ym. (2008) tutkimukseen osallistui 20 depressiovaiheen ja 30 maniavaiheen potilasta. Depressio- ja maniavaiheiden potilaat diagnosoitiin SCID-I mukaisesti. Suurin osa potilaista käytti tutkimushetkellä mielialaa tasaavaa lääkehoitoa (litium, valproaatti ja/tai karbamatsipiini) ja lisäksi neurolepteja. Seerumin hs-CRP oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen potilailla. Hs-CRP ei korreloinut potilaiden saamien YMRS- tai HDRS-pisteiden kanssa.

Kapczinski ym. (2011) tutkimukseen osallistui 20 depressiovaiheen avohoitopotilasta sekä 20 maniavaiheen sairaalapotilasta. Tutkimuspotilaiden seerumista mitattiin BDNF-, IL-6-, IL-10-, NT-3-, PCC-, TBARS-, TNF- α - ja TRAP-konsentraatiot. Tutkimuspotilaat käyttivät tutkimuksen aikana litiumlääkehoitoa sekä muita mielialaa tasaavia lääkkeitä, antipsykootteja ja bentsodiatsepiineja. TBARS oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin depressiovaiheen potilailla. PCC oli depressiovaiheen potilailla korkeampi kuin maniavaiheen potilailla. BDNF, IL-6, IL-10, NT-3, TNF- α ja TRAP eivät eronneet ryhmien välillä. TBARS syntyy oksidatiivisen stressin vaikutuksesta lipidien vahingoittuessa (Garcia ym. 2005). Proteiinien karbonyylitestillä voidaan mitata oksidatiivisen stressin aiheuttamaa proteiinien vahingoittumista (Reznick ym. 1992). Tutkimuksessa todettiin, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat kärsivät voimakkaasta oksidatiivisesta stressistä mania- ja depressiovaiheiden aikana. Joissakin tapauksissa inflammaatio oli yhtä korkealla tasolla kuin sepsispotilailla. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla todettiin sekä lipidien että proteiinin vahingoittumista akuuttien episodien aikana. Proteiinien vahingoittuminen oli depressiovaiheen aikana voimakkaampaa kuin maniavaiheen aikana. Lipidien vahingoittuminen oli voimakkaampaa maniavaiheen kuin depressiovaiheen aikana.

6.7 Hyvässä hoitotasapainossa olevat remissiovaiheen potilaat verrattuna huonossa hoitotasapainossa oleviin remissiovaiheen potilaisiin

Guloksuzin ym. (2012) tutkimukseen osallistui 60 remissiovaiheen potilasta, jotka valittiin 910 rekisteröidyn potilaan joukosta. Potilaat diagnosoitiin DSM-IV mukaisesti. Eutyymisiksi potilaat arvioitiin, mikäli heidän pisteensä olivat sekä YMRS- että HDRS-asteikolla enintään kuusi vähintään kahdeksan viikon ajan yhtäjaksoisesti ennen tutkimuksen alkamista. Kaikilla tutkimuspotilailla oli käytössään litiumlääkehoito. Litiummonoterapia oli 14 potilaalla. Lopuilla potilailla oli litiumin lisäksi lääkehoitona mielialantasaaja ja/tai antipsykootti. Niillä potilailla, joilla oli huono vaste litiumlääkehoidolle, TNF- α -konsentraatiot olivat korkeampia kuin niillä potilailla, joilla oli hyvä vaste litiumlääkehoidolle. Seerumin litium- ja TNF- α -konsentraatiot korreloivat positiivisesti keskenään. Muut potilaiden käyttämät lääkevalmisteet eivät korreloineet TNF- α :n kanssa. Aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu, että TNF- α -tasot eivät poikenneet eutyymisillä potilailla terveistä kontrolleista (Guloksuz ym. 2010, Kapczinski ym. 2011, Barbosa ym. 2012a,b). Tässä tutkimuksessa todettiin negatiivinen korrelaatio TNF- α -tason sekä litiumhoidon vasteen välillä. Korkea TNF- α -taso huonosti litiumiin reagoivilla potilailla viittaa siihen, että näillä potilailla on pitkittynyt proinflammatorinen tila elimistössä eivätkä lääkehoitoyhdistelmäkään pysty parantamaan näiden potilaiden vointia sekä palauttamaan immuunijärjestelmän tasapainoa. Kapczinski ym. (2009) totesi tutkimuksessaan, että korkea TNF- α -taso on sekä merkki sairauden progressiosta että pitkään kestäneen sairauden merkkiaine. Näillä potilailla oli Kapczinskin tutkimuksessa vain lyhyitä remissiovaiheita usein toistuvien sairausepisodien välillä sekä hoitoresistenssiä. Tällaiset potilaat voisivat hyötyä mielialaa tasaavien lääkkeiden ja antipsykoottien lisäksi anti-inflammatorisista lääkkeistä.

7 PITKITTÄISTUTKIMUKSET

7.1 Remissiovaiheen potilaat verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin

Tutki- mus	Remissio- vaiheen potilai- den luku- määrä	Ter- veiden kontrol- lien luku- määrä	Mitatut inflammaatio- merkkiaineet	Löydökset
Kim ym. 2002	17	85	IL-12	IL-12 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla.
Kim ym. 2004	52	96	IFN- γ IL-4 TGF- β 1 IFN- γ /IL-4 IFN- γ /TGF- β 1 IL-4/TGF- β 1	IFN- γ ja IL-4 sekä IFN- γ /IL-4- ja IFN- γ /TGF- β 1-suhteet olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. TGF- β 1 sekä IL-4/TGF- β 1-suhde eivät eronneet ryhmien välillä.
Kim ym. 2007	27	74	IFN- γ IL-2 IL-4 IL-6 TNF- α IFN- γ /IL-4 IL-2/IL-4 IL-6/IL-4 TNF- α /IL-4	IL-6 ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IFN- γ /IL-4-, IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4-suhteet olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IL-4 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. IL-2 ja IFN- γ eivät eronneet ryhmien välillä.
Liu ym. 2004	29	20	IL-1Ra, sCD4 sCD8	IL-1Ra ja sCD8 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IFN- γ oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. sCD4, IL-2, IL-4 ja IL-10 eivät eronneet ryhmien välillä.
	34	29	IFN- γ	
	40	45	IL-2	
	36	29	IL-4	
	32	30	IL-10	
Su ym. 2012	20	15	IFN- γ IL-10	IFN- γ oli potilailla matampi kuin kontrolleilla. IL-10 ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai ym. 1999	23	23	sIL-2R sIL-6R	sIL-2R ja sIL-6R eivät eronneet ryhmien välillä.
Tsai ym. 2001	31	31	sIL-2R sIL-6R	sIL-2R oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. sIL-6R ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai ym. 2012	33	33	hs-CRP IL-1Ra sTNF-R1 insuliini leptiini	hs-CRP, IL-1Ra, sTNF-R1 ja insuliini olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. Täydellisessä remissiovaiheessa leptiinitasot eivät eronneet

				potilaiden ja kontrollien välillä. Osittaisessa remissiovaiheessa leptiinitasot olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla.
--	--	--	--	--

Kimin ym. (2004) tutkimuksessa tutkittiin 70 maniavaiheen potilaan plasman IFN- γ -(Th1), IL-4-(Th2) ja TGF- β 1(Th3)-sytokiinitasoja hoidon alussa sekä 8 viikkoa kestäneen lääkehoidon jälkeen. Remissiovaiheen tutkimukseen osallistui alkuperäisiä potilaita 52. Lisäksi tutkimukseen osallistui 96 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimuksen tarkemmat tiedot on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 39. Remissiovaiheen potilailla olivat korkeammat IFN- γ - ja IL-4-tasot kuin terveillä kontrolleilla. Transformoiva kasvutekijä (TGF)- β 1-taso ei eronnut potilaiden ja terveiden kontrollien välillä. IFN- γ /IL-4- ja IFN- γ /TGF- β 1-suhteet olivat remissiovaiheen potilailla korkeammalla tasolla kuin terveillä kontrolleilla. IL-4/TGF- β 1-suhde ei eronnut ryhmien välillä.

Kimin ym. (2007) tutkimuksen alussa 37 maniavaiheen potilaalta otettiin verinäyte. Kuuden viikon hoidon jälkeen samoista potilaista 27 oli remissiovaiheessa, jolloin heiltä otettiin remissiovaiheen verinäyte. Kontrollihenkilöiksi valittiin 74 tervettä ihmistä sattumanvaraisesti. Kontrollihenkilöillä eikä heidän lähisukulaisillaan ollut heidän oman ilmoituksensa mukaan psykiatrisia sairauksia. Kontrollihenkilöt olivat kaltaistettu iän, sukupuolen ja BMI:n suhteen. Tutkimuksessa potilaiden sekä terveiden koehenkilöiden kokoverta stimuloitiin phytohemagglutiinilla sekä lipopolysakkarideilla. Tutkimushenkilöiden IFN- γ -, IL-2-, IL-4-, IL-6- ja TNF- α -tuotantoja sekä sytokiinien IFN- γ /IL-4-, IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4-suhteita mitattiin. Tutkimuksen tarkemmat tiedot on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 40. IL-6- ja TNF- α -tuotannot olivat remissiovaiheen potilailla korkeammalla tasolla kuin kontrollihenkilöillä. IL-4-tuotanto oli potilailla matalammalla tasolla kuin kontrolleilla. IL-2- ja IFN- γ -tuotannot eivät eronneet ryhmien välillä. IFN- γ /IL-4-, IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4-suhteet olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. Potilaiden sytokiinien tasoon eivät vaikuttaneet ikä, tupakointi, sairauden kesto, sairauden puhkeamisikä, sairauden vaikeusaste tai sairausepisodien määrä. Potilaiden sytokiinitasot eivät korreloineet potilaiden saamien The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall 1962)- tai YMRS-pisteiden kanssa. Sytokiinitasoissa ei ollut eroa BD:n alaryhmien välillä.

Liun ym. (2004) tutkimukseen osallistui 52 maniavaiheen sairaalapotilasta. Kun potilaiden YMRS-pisteet olivat enintään 12 eikä heillä ollut todettavissa depressio-oireita, potilailta otettiin remissiovaiheen verinäyte. Remissiovaiheen saavuttamiseen potilailta kului 19-102 vuorokautta. Remissiovaiheen kestosta ei ole tarkempaa tietoa. Lisäksi tutkimukseen osallistui 45 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimushenkilöiden seerumista mitattiin IL-1Ra-, sCD4-, sCD8-, IFN- γ -, IL-2-, IL-4- ja IL-10-konsentraatiot. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 36. Remissiovaiheen potilailla olivat koholla IL-1Ra ja sCD8 verrattuna terveisiin kontrolleihin. sCD4 ei eronnut potilaiden ja kontrollien välillä. Th1-sytokiineista (IFN- γ ja IL-2) ainoastaan IFN- γ -pitoisuus oli potilailla merkitsevästi matalampi kuin kontrolleilla. Th2-sytokiinien (IL-4 ja IL-10) tasot eivät eronneet potilaiden ja terveiden kontrollien välillä. Lääkehoitojen kestolla ei ollut vaikutusta potilaiden sytokiinitasoihin. Tutkijoiden mukaan remissiovaiheen potilailla on soluvälitteinen immunitetti aktivoitunut.

Tsain ym. (2001) tutkimukseen osallistui 31 akuuttia sairaalahoidossa olevaa maniavaiheen potilasta. Samoilta potilailta otettiin kontrolliverinäyte maniaa seuraavassa remissiovaiheessa. Tutkimuksen seuranta-ajasta ei ole tarkempaa tietoa. Lisäksi tutkimukseen osallistui 31 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 41. Remissiovaiheessa olevien potilaiden plasman keskimääräinen sIL-2R-taso oli korkeampi kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Mitään merkittävää korrelaatiota ei ollut nähtävissä sIL-2R-tasojen sekä lääkehoitojen keston välillä eikä myöskään klooripromatsiini-ekvivalenttiannosten tai sIL-2R-tasojen välillä. YMRS-pisteiden ja litiumannoksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota. Ikä, sairauden puhkeamisikä, sairauden kesto tai sairausepisodien määrä eivät korreloineet sIL-2R:n kanssa. Plasman sIL-6R-taso ei eronnut remissiovaiheen potilaiden ja kontrolliryhmän välillä. Lääkehoitoa käyttävien ja lääkitsemättömien potilaiden sIL-6R-tasot eivät eronneet toisistaan. sIL-6R-tasot eivät korreloineet minkään edellä mainitun muuttujan kanssa.

Tsain ym. (2012) tutkimukseen osallistui 33 sairaalahoidossa olevaa BD-I maniavaiheen potilasta. Heiltä otettiin yhteensä kolme verinäytettä. Ensimmäinen verinäyte otettiin maniavaiheessa, toinen osittaisessa remissiovaiheessa ja kolmas täydellisessä remissiovaiheessa. Täydellisessä remissiovaiheessa potilaiden YMRS-pisteiden tuli olla vähemmän kuin 5 sekä HDRS-pisteiden vähemmän kuin 7. Täydellisen remissiovaiheen tuli kestää vähintään 8 viikkoa yhtäjaksoisesti ennen kolmatta verinäytteenottoa. Lisäksi

tutkimukseen osallistui 33 tervettä kontrollihenkilöä. Kaikilta terveiltä kontroleilta poissuljettiin nykyiset ja aikaisemmat DSM-IV akseli I:n -sairaudet. Tätä seurasi puoli-strukturoitu diagnostinen haastattelu The Psychiatric Diagnosis Assessment (PDA) (Tsai ym. 1999, 2001). Tutkimuksen tarkemmat tiedot on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 41. Kaikki osittaisessa sekä täydellisessä remissiovaiheessa olevat potilaat käyttivät psykofarmakologista lääkettä. Kukaan tutkimuksen kontrollihenkilöistä ei käyttänyt lääkettä. Tutkimuspotilaiden sekä terveiden kontrollihenkilöiden BMI:t eivät eronneet toisistaan. Tutkimuksessa mitattiin plasman hs-CRP:n, IL-1Ra:n, sTNF-R1:n, leptiinin sekä insuliinin pitoisuutta osittaisen ja täydellisen remission aikana. IL-1Ra-tasot olivat remissiovaiheiden aikana potilailla merkitsevästi korkeampia kuin kontrollihenkilöillä. IL-1Ra oli matalin täydellisessä remissiovaiheessa, korkein osittaisessa remissiovaiheessa. Hs-Crp oli koholla remissiovaiheissa verrattuna terveisiin kontroleihin. Hs-CRP-pitoisuus korreloi positiivisesti plasman sTNF-R1-pitoisuuden kanssa osittaisen ja täydellisen remission aikana. sTNF-R1 oli koholla remissiovaiheiden potilailla verrattuna terveisiin kontroleihin. IL-1Ra oli käänteisesti verrannollinen sTNF-R1:n kanssa osittaisen remission aikana. Täydellisessä remissiovaiheessa leptiinitasot eivät eronneet potilaiden ja terveiden kontrollien välillä. Osittaisessa remissiossa leptiinitasot olivat potilailla korkeammat kuin kontrollihenkilöillä. Leptiinitasot olivat positiivisessa yhteydessä insuliinitasoihin kontrollihenkilöillä sekä potilailla remissiovaiheiden aikana. Kuitenkin ainoastaan leptiinin ja sTNF-R1:n välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys täydellisen remissiovaiheen aikana. Leptiinin tuotanto voi olla tiukemmin yhteydessä insuliiniin kuin immunomodulaattoreihin. Tässä tutkimuksessa lääkkehoidoilla ei ollut vaikutusta IL-1Ra-, sTNF-R1-, leptiini- tai insuliinitasoihin täydellisen remissiovaiheen aikana. Immunitettijärjestelmä on aktivoitunut eutyymisillä potilailla (Breunis ym. 2003).

7.2 Maniavaiheen potilaat verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin

Tutki- mus	Mania- vaiheen potilai- den luku- määrä	Tervei- den kontrolli- henki- löiden luku- määrä	Mitatut inflammaatio- merkki- aineet	Löydökset
Kim ym. 2002	25	85	IL-12	IL-12 ei eronnut ryhmien välillä.
Kim ym. 2004	70	96	IFN- γ IL-4 TGF- β 1 IFN- γ /IL-4, IFN- γ /TGF- β 1 IL-4/TGF- β 1	IFN- γ ja IL-4 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IFN- γ /IL-4-, IFN- γ /TGF- β 1- ja IL-4/TGF- β 1-suhteet olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. TGF- β 1 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla.
Kim ym. 2007	37	74	IFN- γ IL-2 IL-4 IL-6 TNF- α IFN- γ /IL-4 IL-2/IL-4 IL-6/IL-4 TNF- α /IL-4	IL-6 ja TNF- α olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IFN- γ /IL-4-, IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4-suhteet olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IL-4 oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. IFN- γ ja IL-2 eivät eronneet ryhmien välillä.
Liu ym. 2004	29	20	IL-1Ra, sCD4 sCD8	IL-1Ra, sCD4 ja sCD8 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IFN- γ oli potilailla matalampi kuin kontrolleilla. IL-2, IL-4 ja IL-10 eivät eronneet ryhmien välillä.
	34	29	IFN- γ	
	40	45	IL-2	
	36	29	IL-4	
	32	30	IL-10	
Maes ym. 1995	10	21	sIL-2R sIL-6R IL-6 TfR	sIL-2R ja sIL-6R olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. IL-6 ja TfR eivät eronneet ryhmien välillä. 2 vuorokauden pituinen valproaattilääkehoito ei vaikuttanut potilaiden laboratorioarvoihin.
Su ym. 2012	20	15	IFN- γ IL-10	IFN- γ oli maniavaiheen potilailla matalampi kuin kontrolleilla. IL-10 ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai	23	23	sIL-2R	sIL-2R oli potilailla korkeampi

ym. 1999			sIL-6R	kuin kontrolleilla. sIL-6R ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai ym. 2001	31	31	sIL-2R sIL-6R	sIL-2R oli potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. sIL-6R ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai ym. 2012	33	33	hs-CRP IL-1Ra sTNF-R1 insuliini leptiini	hs-CRP, IL-1Ra ja sTNF-R1 olivat potilailla korkeampia kuin kontrolleilla. Insuliini- ja leptiinitasot eivät eronneet ryhmien välillä.

Kimin ym. (2004) tutkimuksessa tutkittiin 70 maniavaiheen potilaan plasman IFN- γ -(Th1), IL-4-(Th2) ja TGF- β 1(Th3)-sytokiinitasoja hoidon alussa sekä 8 viikkoa kestäneen lääkehoidon jälkeen. Lisäksi tutkimukseen osallistui 96 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimuksen tarkemmat tiedot on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 39. Sekä IFN- γ -että IL-4-tasot olivat maniavaiheen potilailla korkeammat kuin terveillä kontrollihenkilöillä. TGF- β 1-tasot olivat potilailla matalammat kuin terveillä kontrolleilla. Kaikkien sytokiinien IFN- γ /IL-4-, IFN- γ /TGF- β 1- sekä IL-4/TGF- β 1-suhteet olivat potilailla korkeammalla tasolla kuin kontrolliryhmällä. IFN- γ -, IL-4- ja TGF- β 1-tasot eivät korreloineet iän, sairauden keston, sairauden alkamisiän tai sairausepisodien määrän kanssa. Tupakoivien ja tupakoimattomien henkilöiden sytokiinien tasot eivät eronneet toisistaan. Maniavaiheen potilailla on Th1-hyperaktiivisuutta, koska heillä IFN- γ -tasot olivat koholla verrattuna terveisiin kontrolleihin. Tutkimuksen tärkein löydös oli se, että Th3-sytokiini TGF- β 1 oli maniavaiheen potilailla merkitsevästi matalampi kuin terveillä kontrolleilla, mikä johti potilaiden korkeampiin IFN- γ /TGF- β 1- ja IL-4/TGF- β 1-suhteisiin. TGF- β 1(Th3)-sytokiini säätelee sekä Th1- että Th2-sytokiinien tuotantoa. IL-4/TGF- β 1-suhde määrää T-solujen vasteen (Erard ym. 1999).

Kimin ym. (2007) tutkimuksen alussa 37 maniavaiheen potilaalta otettiin verinäyte. Kuuden viikon hoidon jälkeen samoista potilaista 27 oli remissiovaiheessa, jolloin heiltä otettiin remissiovaiheen verinäyte. Tutkimuksessa potilaiden sekä terveiden koehenkilöiden kokoverta stimuloitiin phytohemagglutiinilla sekä lipopolysakkarideilla. Tutkimuksen tarkemmat tiedot on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 40. Proinflammatoristen sytokiinien IL-6- ja TNF- α -tasot olivat maniavaiheen potilailla korkeammat kuin terveillä kontrolleilla. Sytokiinien IFN- γ /IL-4-, IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4-suhteet olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin terveillä kontrolleilla. IL-4-taso oli potilailla matalampi kuin terveillä kontrolleilla. IFN- γ - ja IL-2-tasot eivät

eronneet potilaiden ja kontrollien välillä. Potilaiden sytokiiniinien tasoon eivät vaikuttaneet ikä, tupakointi, sairauden kesto, sairauden puhkeamisikä, sairauden vaikeusaste tai sairausepisodioiden määrä. Potilaiden sytokiinitasot eivät korreloineet potilaiden BPRS- tai YMRS-pisteiden kanssa. Sytokiinitasoissa ei ollut eroa BD:n alaryhmien välillä. Tutkijoiden saamat tulokset ovat ristiriidassa niiden aikaisempien tulosten kanssa, jotka osoittivat Th1-hyperaktiivisuutta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla (Rapaport ym. 1999, Tsai ym. 2001, Breunis ym. 2003). Tutkijoiden mukaan Th1- ja Th2-sytokiiniinien epätasapaino voi liittyä potilaiden maniavaiheeseen.

Liun ym. (2004) tutkimuksessa kaikki tutkimuspotilaat täyttivät DSM-III-R diagnostiset kriteerit kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheesta. Maniavaiheen vaikeus arvioitiin käyttäen YMRS:ää. Ensimmäisen verinäytteen ottohetkellä 30 potilasta oli ollut ilman lääkettä ainakin 2 viikon ajan. 22 potilasta oli käyttänyt litium- tai muuta psykofarmakologista lääkettä enintään kuukauden ajan. Remissiovaiheen saavuttamiseen potilailta kului aikaa 19-102 vuorokautta. Lisäksi tutkimukseen osallistui 45 tervettä kontrollihenkilöä. Tutkimushenkilöitten seerumista mitattiin IL-1Ra-, sCD4-, sCD8-, IFN- γ -, IL-2-, IL-4- ja IL-10-sytokiiniinien konsentraatiot. Potilailla olivat koholla IL-1Ra, sCD4 ja sCD8 verrattuna terveisiin kontrolleihin. Th1-sytokiineista (IFN- γ sekä IL-2) ainoastaan IFN- γ -pitoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi matalampi maniavaiheen potilailla kuin kontrolleilla. IL-2-tasoissa ei ollut eroa maniavaiheen potilaiden ja kontrollien välillä. Th2-sytokiineista IL-4- ja IL-10-tasoissa ei ollut eroja maniavaiheen potilaiden sekä kontrollihenkilöiden välillä. Lääkehoidoilla tai lääkkeitöiden kestolla ei ollut vaikutusta maniavaiheen potilaiden sytokiinitasoihin. Tutkimus osoittaa, että soluvälitteinen immunitetti on aktivoitunut niin lääkitsemättömillä kuin lääkityilläkin maniavaiheen potilailla.

Tsain ym. (1999) tutkimukseen osallistui 23 maniavaiheen sairaalapotilasta. Potilailta otettiin maniavaiheessa ensimmäinen verinäyte. Kun potilaat olivat saavuttaneet remissiovaiheen, heiltä otettiin toinen verinäyte. Potilailta kului aikaa remissiovaiheen saavuttamiseen 21-72 vuorokautta. Potilaat käyttivät tutkimuksen aikana litiumlääkettä. Tutkimushenkilöiden plasmasta mitattiin sIL-2R- sekä sIL-6R-konsentraatiot. Sen lisäksi tutkimushenkilöiden perifeerisen veren mononukleaarisoluja eristettiin ja inkuboitiin phytohemagglutiiniliuoksissa. Tarkemmat tiedot tutkimuksen yksityiskohdista on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 40. Maniavaiheen potilaiden seerumin sIL-2R-tasot olivat korkeampia kuin terveiden kontrollien sIL-2R-tasot. Maniavaiheen potilaiden veren

lymfosyyttien määrä kasvoi in vitro viljelyn aikana verrattuna terveiden kontrollien lymfosyyttien määrään. Tulokset osoittavat, että soluvälitteinen aktivaatio lisääntyy maniavaiheen aikana. Potilaiden maniaoireiden vaikeusaste ja plasman sIL-2R-taso korreloivat positiivisesti keskenään. sIL-6R-taso ei eronnut potilaiden ja terveiden kontrollihenkilöiden välillä. Lääkehoidoilla ei ollut vaikutusta sytokiinin tasoihin. sIL-2R- sekä sIL-6R-tasot eivät korreloineet lääkehoidon keston kanssa tai litiumpitoisuuden kanssa tai klooripromatsiiniekvalenttiannoksen kanssa tai PHA:n indusoiman lymfosyyttituotannon kanssa maniavaiheen aikana. PHA:n indusoima lymfosyyttien lisääntynyt proliferaatio sekä kohonnut sIL-2R-tasot viittaavat T-lymfosyyttien aktivaatioon akuutin maniavaiheen aikana. Näiden edellä mainittujen pitoisuuksien kohoamiseen eivät vaikuttaneet potilaiden sukupuoli, ikä tai lääkehoidot.

Tsain ym. (2001) tutkimukseen osallistui 31 akuuttia sairaalahoidossa olevaa maniavaiheen potilasta. Samoilta potilailta otettiin kontrolliverinäyte maniaa seuraavassa remissiovaiheessa. Tutkimuksen seuranta-ajasta ei ole tarkempaa tietoa. Maniavaiheen potilaiden plasman sIL-2R-tasot olivat korkeampia kuin terveiden kontrollihenkilöiden vastaavat tasot. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 41. Akuutin maniavaiheen potilaista 13 ei ollut käyttänyt mitään lääkehoitoa tutkimusta edeltävän kahden viikon aikana. Heidän sIL-2R-tasonsa eivät poikenneet terveiden kontrollihenkilöiden tasoista. Sen sijaan psykofarmakologista lääkehoitoa käyttävien maniavaiheen potilaiden sIL-2R-tasot olivat merkittävästi korkeampia kuin terveiden kontrollihenkilöiden. Kun sekä psyykenlääkehoitoa käyttävien sekä lääkehoitoa käyttämättömien maniavaiheen potilaiden sytokiinitasoja verrattiin terveisiin kontrolleihin, maniavaiheen potilailla oli tilastollisesti korkeammat sIL-2R-tasot.

Tsain ym. (2012) tutkimukseen osallistui 33 maniavaiheen potilasta. Heiltä otettiin yhteensä kolme verinäytettä. Ensimmäinen verinäyte otettiin maniavaiheessa, toinen osittaisessa remissiovaiheessa ja kolmas täydellisessä remissiovaiheessa. Täydellisessä remissiovaiheessa potilaiden YMRS-pisteiden tuli olla vähemmän kuin 5 sekä HDRS-pisteiden vähemmän kuin 7. Täydellisen remissiovaiheen tuli kestää vähintään 8 viikkoa yhtäjaksoisesti ennen verinäytteenottoa. Lisäksi tutkimukseen osallistui 33 tervettä kontrollihenkilöä. IL-1Ra-tasot olivat akuutin maniavaiheen potilailla korkeammat kuin terveillä kontrolleilla. Tarkemmat tiedot tutkimuksen yksityiskohdista on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 41. Keskimääräinen hs-CRP-taso oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin kontrolleilla. sTNF-R1-taso oli maniavaiheen potilailla keskimäärin 12.5

%:a korkeampi kuin kontrolleilla. Tupakoivilla maniavaiheen potilailla sTNF-R1 oli korkeammalla tasolla kuin tupakoimattomilla maniavaiheen potilailla. Lääkehoidoilla ei ollut vaikutusta IL-1Ra:n, sTNF-R1:n, insuliinin tai leptiinin tasoihin maniavaiheen aikana.

7.3 Maniavaiheen potilaat verrattuna remissiovaiheen potilaisiin

Tutkimus	Maniavaiheen potilaiden lukumäärä	Remissiovaiheen potilaiden lukumäärä	Mitatut inflammatio-merkkiaineet	Löydökset
Kim ym. 2002	25	17	IL-12	IL-12 oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla.
Kim ym. 2004	70	52	IFN- γ IL-4 TGF- β 1 IFN- γ /IL-4 IFN- γ /TGF- β 1 IL-4/TGF- β 1	TGF- β 1 oli maniavaiheen potilailla matalampi kuin remissiovaiheen potilailla. IL-4/TGF- β 1-suhde oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla. IFN- γ ja IL-4 eivät eronneet ryhmien välillä. IFN- γ /IL-4- ja IFN- γ /TGF- β 1-suhteet eivät eronneet ryhmien välillä.
Kim ym. 2007	37	27	IFN- γ IL-2 IL-4 IL-6 TNF- α IFN- γ /IL-4 IL-2/IL-4 IL-6/IL-4 TNF- α /IL-4	IL-6 oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla. IFN- γ /IL-4-suhde oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilailla. IFN- γ , IL-2, IL-4 ja TNF- α eivät eronneet ryhmien välillä. IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4- suhteet eivät eronneet ryhmien välillä.
Liu ym. 2004	29	29	IL-1Ra sCD4 sCD8	IL-1Ra, sCD4, sCD8 ja IFN- γ olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin remissiovaiheen potilailla. IL-2, IL-4 ja IL-10 eivät eronneet ryhmien välillä.
	34	34	IFN- γ	
	40	40	IL-2	
	36	36	IL-4	
	32	32	IL-10	
Su ym. 2012	20	20	IFN- γ IL-10	IFN- γ ja IL-10 eivät eronneet ryhmien välillä.
Tsai ym. 1999	23	23	sIL-2R sIL-6R	sIL-2R oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilalla. sIL-6R

				ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai ym. 2001	31	31	sIL-2R sIL-6R	sIL-2R oli maniavaiheen potilailla korkeampi kuin remissiovaiheen potilalla. sIL-6R ei eronnut ryhmien välillä.
Tsai ym. 2012	33	33	IL-1Ra sTNF-R1 hs-CRP insuliini leptiini	hs-CPR oli täydellisessä remissiovaiheessa korkeampi kuin maniavaiheessa. Insuliinitaso oli remissiovaiheessa korkeampi kuin maniavaiheessa. Leptiinitaso oli osittaisen remissiovaiheen aikana korkeampi kuin maniavaiheen aikana. IL-1Ra oli maniavaiheen aikana korkeampi kuin täydellisessä remissiossa. Leptiinitaso oli osittaisen remission aikana korkeampi kuin maniavaiheen aikana. sTNF-R1 ei eronnut ryhmien välillä.

Kimin ym. (2002) tutkimuksen alussa 25 maniavaiheen potilaalta mitattiin IL-12-tasot. Kahdeksan sairaalahoitoviikon jälkeen samoista potilaista 17 oli remissiovaiheessa, jolloin heiltä otettiin remissiovaiheen verinäyte. Potilaiden IL-12-tasot olivat laskeneet merkittävästi kahdeksan hoitoviikon aikana. Näihin muutoksiin eivät vaikuttaneet muutokset BMI:ssä. IL-12-taso ei eronnut tupakoivien ja tupakoimattomien henkilöitten välillä. IL-12-taso ei korreloinut iän, sairauden keston, sairauden alkamisaikaa, BMI:n, sairaalahoitojen lukumäärän, akuuttien episodien lukumäärän tai psykopatologisten pisteiden kanssa. Tutkijat uskovat, että potilaiden IL-12-tasojen lasku johtui käytettyjen lääkkeiden negatiivisista immunoregulatorisista vaikutuksista. IL-12-tasot laskivat, koska monosyyttien ja makrofagien aktiivisuus vähenivät psykofarmakologisen lääkehoidon vaikutuksesta.

Kimin ym. (2004) tutkimuksessa tutkittiin maniavaiheen potilaiden plasman IFN- γ -(Th1), IL-4-(Th2) ja TGF- β 1(Th3)-sytokiinitasoja hoidon alussa sekä 8 viikkoa kestäneen lääkehoidon jälkeen. Tutkimukseen valittiin 70 akuutisti sairastunutta maniavaiheen potilasta, joita hoidettiin suljetulla osastolla. Heistä 52 potilasta osallistui remissiovaiheen tutkimuksiin. Potilailla oli DSM-IV mukainen kaksisuuntainen mielialahäiriö. Tutkimuksen alussa kaikille potilaille aloitettiin litium- ja/tai natriumvalproaattilääkehoito. TGF- β 1-tasot olivat remissiovaiheen potilailla korkeammat kuin maniavaiheen potilailla.

IL-4/TGF- β 1-suhde oli remissiovaiheen potilailla matalampi kuin maniavaiheen potilailla. IFN- γ - ja IL-4-tasot sekä IFN- γ /IL-4- ja IFN- γ /TGF- β 1-suhteet eivät eronneet remissio- ja maniavaiheiden potilaiden välillä. IFN- γ -, IL-4- ja TGF- β 1-tasot eivät korreloineet iän, sairauden keston, sairauden alkamisiän tai sairausepisodien lukumäärän kanssa.

Kimin ym. (2007) tutkimuksen alussa 37 maniavaiheen potilaalta otettiin verinäyte. Kuuden viikon hoidon jälkeen samoista potilaista 27 oli remissiovaiheessa, jolloin heiltä otettiin remissiovaiheen verinäyte. Potilaiden kokoverta stimuloitiin phytohemagglutiinilla sekä lipopolysakkarideilla. Kuuden viikon lääkehoidon jälkeen potilaiden IL-6-tasot olivat alentuneet ja IFN- γ /IL-4-suhteet olivat laskeneet. IFN- γ -, IL-2-, IL-4- ja TNF- α -tasoissa ei ollut eroa ennen ja jälkeen hoidon. IL-2/IL-4-, IL-6/IL-4- ja TNF- α /IL-4-suhteet eivät muuttuneet lääkehoidon aikana. Potilaiden sytokiiniinien tasoon eivät vaikuttaneet ikä, tupakointi, sairauden kesto, sairauden puhkeamisikä, sairauden vaikeusaste tai sairausepisodien määrä. Proinflammatoriset sytokiinit IL-6 ja TNF- α olivat koholla maniavaiheen potilailla. Kuuden viikon mielialaa tasaavan lääkityksen jälkeen potilaiden IL-6-tasot laskivat. Tutkijoiden mukaan mielialaa tasaavilla lääkkeillä on immunomodulatorisia vaikutuksia ja IL-6:ta voidaan pitää maniavaiheen merkkiaineena.

Liun ym. (2004) tutkimuksessa kaikilta tutkimuspotilailta kerättiin kaksi tutkimusverinäytettä. Ensimmäinen maniavaiheessa ja toinen maniaa seuraavassa remissiovaiheessa. Kun potilaiden YMRS-pisteet olivat enintään 12 eikä heillä ollut todettavissa depressio-oireita, potilailta kerättiin remissiovaiheen verinäytteet. Remissiovaiheen saavuttamiseen potilailta kului aikaa 19-102 vuorokautta. Potilaiden seerumista mitattiin IL-1Ra-, sCD4-, sCD8-, IFN- γ -, IL-2-, IL-4- ja IL-10-konsentraatiot. Tutkimuksen tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu tämän opinnäytetyön sivulla 36. IL-1Ra-, sCD4-, sCD8- ja IFN- γ -tasot olivat maniavaiheen potilailla korkeammat kuin remissiovaiheen potilailla. IL-2-, IL-4- ja IL-10-tasot eivät eronneet mania- ja remissiovaiheiden potilaiden välillä.

Tsain ym. (1999) tutkimukseen osallistui 23 maniavaiheen potilasta. Potilailta otettiin maniavaiheessa ensimmäinen verinäyte. Kun potilaat olivat saavuttaneet remissiovaiheen, heiltä otettiin toinen verinäyte. Potilailta kului aikaa remissiovaiheen saavuttamiseen 21-72 vuorokautta. Maniavaiheen potilaiden keskimääräinen sIL-2R-taso oli korkeampi kuin remissiovaiheen potilaiden. Maniavaiheen potilaiden veren lymfosyyttien määrä kasvoi in vitro viljelyn aikana enemmän kuin remissiovaiheen potilaiden. Tulosten mukaan

soluvälitteinen aktivaatio lisääntyy maniavaiheen aikana. Potilaiden maniaoireiden vaikeusasteen sekä plasman sIL-2R-konsentraatioiden välillä oli positiivinen korrelaatio. sIL-6R-tasot eivät eronneet mania- ja remissiovaiheiden potilaiden välillä. Lääkehoidoilla ei ollut vaikutuksia potilaiden sytokiinitasoihin. sIL-2R- ja sIL-6R-tasot eivät korreloineet lääkehoitojen keston kanssa tai plasman litiumpitoisuuksien kanssa tai plasman klooripromatsiini-ekvivalenttiannosten kanssa tai PHA:n indusoiman lymfosyyttituotannon kanssa mania- tai remissiovaiheiden aikana. Phytohemagglutiini indusoi perifeerisen veren lymfosyyttien määrän lisääntymistä maniavaiheen potilailla in vitro.

Tsain ym. (2001) tutkimukseen osallistui 31 akuuttia sairaalahoidossa olevaa maniavaiheen potilasta. Samoilta potilailta otettiin kontrolliverinäyte maniaa seuraavassa remissiovaiheessa. Tutkimuksen seuranta-ajasta ei ole tarkempaa tietoa. Remissiovaiheessa potilaiden YMRS-pisteiden tuli olla enintään 12 eikä heillä saanut olla depressio-oireita. Potilaiden plasman keskimääräinen sIL-2R-taso oli korkeampi akuutin maniavaiheen aikana kuin sitä seuraavan remissiovaiheen aikana. Mitään merkittävää korrelaatiota ei ollut nähtävissä sIL-2R-tasojen sekä lääkehoitojen keston välillä. Ikä, sairauden puhkeamisikä, lääkehoitojen kesto, sairauden kesto tai sairausepisodien määrä eivät korreloineet sIL-2R:n kanssa. Potilaiden saamat YMRS-pisteet korreloivat positiivisesti maniavaiheen potilaiden sIL-2R-tasojen kanssa. Lääkittyjen ja lääkitsemättömien potilaiden sIL-6R-tasot eivät poikenneet toisistaan. sIL-6R-tasot eivät korreloineet minkään edellä mainitun muuttujan kanssa. Tämän tutkimuksen tulokset ovat yhtenäiset niiden aikaisempien tutkimustulosten kanssa, joiden mukaan lääkehoito normalisoi elimistön immunologisen järjestelmän yliaktiivisuutta (Maes ym. 1997b, Hornig ym. 1998). Tutkijoiden mukaan psykofarmakologisen lääkityksen ansiosta potilaiden maniaoireet vähenevät ja samalla sIL-2R-tasot laskevat. Tutkijoiden mukaan sIL-2R-taso voi olla maniavaiheen vaikeusasteen indikaattori.

Tsain ym. (2012) tutkimukseen osallistui 33 maniavaiheen potilasta. Heiltä otettiin yhteensä kolme verinäytettä. Ensimmäinen verinäyte otettiin maniavaiheessa, toinen osittaisessa remissiovaiheessa ja kolmas täydellisessä remissiovaiheessa. Täydellisessä remissiovaiheessa potilaiden YMRS-pisteiden tuli olla vähemmän kuin 5 sekä HDRS-pisteiden vähemmän kuin 7. Täydellisen remissiovaiheen tuli kestää vähintään 8 viikkoa yhtäjaksoisesti ennen verinäytteenottoa. Potilaiden hs-CRP-taso oli korkeampi täydellisen remissio- kuin maniavaiheen aikana, matalin se oli osittaisen remissiovaiheen aikana. Jatkuvasti korkea hs-CRP-taso akuutista maniavaiheesta täydelliseen remissiovaiheeseen

todistaa, että immunitettijärjestelmä on aktivoitunut sekä oireisilla että eutyymisillä potilailla (Breunis ym. 2003). Jatkuvasti koholla oleva hs-CRP-arvo voi selittää kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden korkean sydän- ja verenkiertoelimistön sairastavuuden. Hs-CRP-tasot korreloivat positiivisesti plasman sTNF-R1-tasojen kanssa osittaisen ja täydellisen remissiovaiheen aikana. IL-1Ra oli matalin täydellisessä remissiovaiheessa, korkein osittaisessa remissiovaiheessa. Kun IL-1Ra-tasot normalisoituivat oireitten lievittyessä, hs-CRP-tasot käyttäytyivät vastakkaisella tavalla. IL-1Ra korreloi positiivisesti BMI:n kanssa osittaisen remissiovaiheen aikana. Potilaiden sTNF-R1-tasot eivät eronneet mania- ja remissiovaiheiden aikana. Tässä tutkimuksessa lääkeshoidoilla ei ollut vaikutuksia IL-1Ra-, sTNF-R1-, leptiini- tai insuliinitasoihin maniaivaiheen tai täydellisen remissiovaiheen aikana.

8 SAIRAUDEN KESTON VAIKUTUS SYTOKIINITASOIHIN

Kauer-Sant'Annan ym. (2009) tutkimukseen osallistui 60 BD I-potilasta, jotka jaettiin kahteen ryhmään: lyhyen aikaa sairastaneisiin ja pitkän aikaa sairastaneisiin potilaisiin. Lisäksi tutkimukseen osallistui 60 tervettä kontrollihenkilöä. BDNF oli alentunut ainoastaan pitkän aikaa sairastaneilla potilailla verrattuna terveisiin kontrolleihin. BDNF-tasot korreloivat negatiivisesti sairauden keston kanssa. Lyhyen aikaa sairastaneilla IL-10 oli koholla verrattuna terveisiin kontrolleihin. Pitkään sairastaneilla potilailla IL-6 ja TNF- α olivat koholla. Tutkijoiden mukaan pitkä sairastamisaika voimistaa kielteisiä elimistön systeemimuutoksia.

9 POHDINTA

9.1 Inflammationmuutokset sairauden eri vaiheissa

9.1.1 Masennusvaihe

Tulokset depressiovaiheen sytokiinitasoista ovat osin ristiriitaisia. Potilasaineistot tutkimuksissa olivat pieniä (n= 9-24). Tutkimusten joukosta nousee esille ainoastaan IL-6-sytokiini, joka oli koholla kolmessa eri tutkimuksessa (O'Brien ym. 2006, Ortiz-Domínguez ym. 2007, Brietzke ym. 2009b). Toisaalta kahdessa tutkimuksessa IL-6 ei eronnut depressiovaiheen potilaiden ja terveiden kontrollien välillä (Kapczinski ym. 2011, Knijff ym. 2007). Tutkimusten tuloksista ei tule esille yhtään yksittäistä sytokiinia, joka selkeästi erottuisi depressiovaiheen potilaiden ja terveiden kontrollien välillä.

9.1.2 Remissiovaihe

Remissiovaiheen potilailla todettiin IL-1Ra- tai sIL-1Ra-tasot koholla oleviksi kahdessa tutkimuksessa (Liu ym. 2004, Tsai ym. 2012). Neljässä tutkimuksessa todettiin koholla olevat sTNF-R1-tasot (Barbosa ym. 2011, Barbosa ym. 2012b, Cetin ym. 2012, Tsai ym. 2012). Yhdessä tutkimuksessa sTNF-R1-taso ei eronnut remissiovaiheen potilaiden ja terveiden kontrollien välillä (Barbosa ym. 2012a). Kuudessa tutkimuksessa TNF- α -tasojen ei todettu eroavan potilaiden ja terveiden kontrollien välillä (Brietzke ym. 2009b, Barbosa ym. 2011, Kapczinski ym. 2011, Kunz ym. 2011, Barbosa ym. 2012a,b). Kahdessa tutkimuksessa TNF- α -tasot eivät eronneet lääkitsemättömillä potilailla terveistä kontrolleista. Sen sijaan litiumlääkehoitoa käyttävillä potilailla TNF- α -tasot olivat korkeammat kuin terveillä kontrollihenkilöillä (Kim ym. 2007, Barbosa ym. 2011). Vaikka tutkimukset olivat osittain ristiriitaisia keskenään, litiumlääkehoitoa käyttävillä potilailla todettiin koholla olevat TNF- α -tasot. Myös sTNFR1-tasot olivat potilailla koholla useimmissa tutkimuksissa. Tuumorinekroositekijän eritystä tarkastellen remissiovaiheen potilailla näyttää vallitsevan proinflammatorinen tila. IL-1Ra:n ja sIL-1Ra:n kohoaminen viittaa anti-inflammatoriseen tilaan, mutta voivat myös kertoa elimistön yrityksestä kompensoida vallitsevaa tulehdustilaa. Edellä olevien tutkimusten perusteella remissiovaiheen potilailla ei kuitenkaan ole todettavissa selkeästi proinflammatorista tai anti-inflammatorista tilaa.

9.1.3 Maniavaihe

Maniavaiheen potilailla olivat hs-CRP-tasot koholla verrattuna terveisiin kontrolleihin (Huang ym. 2007, Cunha ym. 2008, Tsai ym. 2012). Proinflammatoriset IL-1 α ja IL-6 stimuloivat CRP:n eritystä maksassa (Agrawal ym. 2001, Ganapathi ym. 1991, Strandberg 2004, Hänninen 2011). CRP lisää sekä proinflammatoristen että anti-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa ihmisen monosyyteissä (Hanriot ym. 2008). CRP:n vaikutukset elimistössä eivät ole siten pelkästään pro- tai anti-inflammatorisia.

Kimin ym. (2007) tutkimuksessa IL-6-tasot olivat koholla maniavaiheen potilailla ja ne laskivat potilailla remissiovaiheessa. Kimin mukaan IL-6-sytokiinia voidaan pitää maniavaiheen merkkiaineena. Toisaalta taas Ortiz-Domínguezin ym. (2007) tutkimuksessa maniavaiheen potilaiden IL-6-tasot olivat alle laboratoriovalmistajan sensitiivisyysrajan. Ortiz-Domínguezin mukaan maniavaiheen potilaiden alentunut IL-6-taso voi selittää maniapotilaiden energisyyden sekä korkean kipukynnyksen, sillä IL-6-sytokiinin on todettu aiheuttavan ihmisille sairauskäyttäytymistä: heikkouden tunnetta, motivaation laskua ja sosiaalista vetäytymistä.

Kahdessa tutkimuksessa IL-1Ra-tasot olivat maniavaiheen potilailla korkeampia kuin terveillä kontrolleilla (Liu ym. 2004, Tsai ym. 2012), mikä viittaa anti-inflammatoriseen tilaan. Viidessä tutkimuksessa IL-2- tai sIL-2-tasot olivat koholla maniavaiheen potilailla verrattuna terveisiin kontrolleihin (Maes ym. 1995, Tsai ym. 1999, 2001, Breunis ym. 2003, Brietzke ym. 2009b). Kolmessa tutkimuksessa IL-2-tasot olivat maniavaiheen potilailla matalammalla tasolla tai eivät eronneet terveistä kontrolleista (Kim ym. 2007, Liu ym. 2004, Ortiz-Domínguez ym. 2007). Maniavaiheen potilailla koholla olevat IL-4-tasot viittaavat anti-inflammatoriseen tilaan sekä vasta-ainevälitteisen immunitetin voimistumiseen (Kim ym. 2004, Ortiz-Domínguez ym. 2007, Brietzke 2009b). Kuudessa tutkimuksessa todettiin koholla oleviksi TNF- α - tai sTNFR1-tasot (O'Brien ym. 2006, Ortiz-Domínguez ym. 2007, Kim ym. 2007, Brietzke ym. 2009b, Barbosa ym. 2011, Kapczinski ym. 2011). Kahdessa tutkimuksessa TNF- α -tasot eivät eronneet maniavaiheen potilaiden ja terveiden kontrollien välillä (Brietzke ym. 2009b, Barbosa ym. 2011). Koholla olevat TNF- α - ja sTNFR1-tasot viittaavat proinflammatoriseen tilaan. Tehtyjen tutkimusten perusteella vaikuttaa todennäköiselle, että maniavaiheen potilailla on terveisiin kontrolleihin verrattuna elimistössään proinflammatorinen tila. Sytokiinien tuotanto ei näytä suuntautuvan selkeästi Th1 tai Th2 suuntaan.

9.2 Inflammatiomuutoksiin vaikuttavat mahdolliset sekoittavat tekijät

9.2.1 Vuorokausirytmä

Useimpien hormonien ja aineenvaihduntatuotteiden erityksen voimakkuudet muuttuvat vuorokaudenajan mukaan. Myös maksan, sydämen, ihon ja ex vivo viljeltyjen makrofagien sekä useimpien sytokiinien erityks noudattaa sirkadista rytmiä. Sirkadisen rytmin säätely tapahtuu hypotalamuksessa suprakiasmaattisessa tumakkeessa. Joidenkin sytokiinien erityks korreloi kortisolin erityksen kanssa. Osalla sytokiineista on vuorokauden aikana kaksi erityksen huippuajankohtaa. Tällaisia ovat esimerkiksi TNF- α , IL-10 ja GM-CSF. Osa sytokiineista säilyy verenkierrassa pitkän aikaa eikä niiden erityksessä ole merkittävää vuorokausirytmän vaihtelua terveillä henkilöillä. Tällaisia ovat esimerkiksi IL-1Ra ja sTNF-R1. Sen takia ne ovat inflammatioaktiivisuutta tutkittaessa luotettavampia merkkiaineita kuin esimerkiksi IL-1 α , IL-1 β tai TNF- α (Zabel ym. 1990, Young ym. 1995, Petrovsky ja Harrison 1998, Dibbs ym. 1999, Yamazaki ym. 2000, O'Brien ym. 2006, Schibler ym. 2006, Lamia ym. 2008).

Lähes kaikissa tutkimuksissa verinäytteet otettiin aamulla sekä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilta potilailta että terveiltä kontrolleilta. Erityisesti maniavaiheen potilailla voi olla unen tarve vähentynyt ja sirkadinen rytmi häiriintynyt. Tämän takia maniavaiheen potilaiden ja terveiden kontrollien sytokiinitasot eivät välttämättä ole vertailukelpoisia keskenään. Päiväaikaan hereillä olevilla henkilöillä Th1-sytokiinit dominoivat illalla ja alkuosan yönestä. Unen lopputunteina ja päiväaikaan dominoivat Th2-sytokiinit. Vuorotyöntekijöillä ja unettomuudesta kärsivillä Th1- ja Th2-sytokiinien suhde häiriintyy (Dimitrov ym. 2004, Haus ja Smolensky 2012). Unen puute voi stimuloida sekä IL-1 β - (proinflammatorinen) että IL-1Ra- (anti-inflammatorinen) sytokiinien eritystä (Frey ym. 2007). Van Leeuwenin ym. (2009) tutkimuksessa viisi vuorokautta kestäneen unideprivaation jälkeen vielä kaksi palautumisvuorokautta myöhemmin tutkimushenkilöiden CRP-, IL-1 β -, IL-6- ja IL-17-tasot olivat koholla. Toisaalta Freyn ym. (2007) tutkimuksessa 40 tuntia kestävä unideprivaatio laski CRP- ja IL-6-pitoisuuksia. Yhdessäkään tutkimuksessa ei ollut analysoitu sitä, noudattivatko tutkimuspotilaiden vuorokausirytmät tavanomaista vuorokausirytmä. Kaikilta tutkimuspotilailta olisi pitänyt ottaa tutkimusverinäyte pari tuntia heräämisen jälkeen, vaikka heidän päivärytmänsä olisi ollut tavanomaisesta poikkeava. Tällöin potilaiden veren

sytokiinitasot olisivat olleet vertailukelpoisia terveiden kontrollihenkilöiden veren sytokiinitasojen kanssa.

9.2.2 Akuutti psyykinen kuormitus

Akuutin psykologisen stressin on todettu aiheuttavan muutoksia terveiden koehenkilöiden sytokiinitasoissa. Tutkimuspotilailla sairaalaan joutuminen ja mahdollinen tahdonvastainen hoito voivat aiheuttaa stressiä. Hamerin ym. (2006) tutkimuksessa 8 minuuttia kestävä psykologinen stressi kohotti terveiden tutkimushenkilöiden CRP-tasoa 10.3 %. Edwards ym. (2005) tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla naisilla plasman IL-6-taso jatkoi nousuaan vielä 60 minuuttia psykologisen stressikokeen päättymisen jälkeen. Segerstromin ja Millerin (2004) meta-analyysissä lyhytkestoisen psykologisen stressin todettiin vähentävän koehenkilöiden Th1-immuniteettia ja lisäävän Th2-immuniteettia. Brydonin ym. (2005) psykologisessa stressikokeessa terveiden koehenkilöiden plasman IL-6-tasot sekä IL-1 β -sytokiinin geeniekspressio jatkoivat kohoamistaan vielä 120 minuuttia kokeen suorittamisen jälkeen. Vieras osastoympäristö ja rajoitukset itsemäärämisoikeudessa voivat aiheuttaa potilaille stressioireita. Yhdessäkään tutkimuksessa ei ollut mitattu, minkä verran potilailla oli stressiä verinäytteenottoajankohtana.

9.2.3 Lääkehoidon vaikutus

Suurimmalla osalla tutkimukseen osallistuvista potilaista oli käytössään psykofarmakologinen lääkehoito. Lääkehoidon vaikutuksista sytokiinitasoihin tutkijat esittävät osin ristiriitaisia näkemyksiä. Guloksuz'an ym. (2010) tutkimuksessa litiumlääkehoitoa käyttävillä potilailla IL-4- ja TNF- α -tasot olivat korkeammat kuin lääkehoitoa käyttämättömillä potilailla sekä terveillä kontrolleilla. Guloksuz'an mukaan potilaiden sytokiinitasojen nousut johtuvat potilaiden käyttämistä litiumlääkehoidoista eikä sairaudesta. Guloksuz suosittelee, että tulevaisuudessa tutkimuksissa otetaan huomioon potilaiden käyttämä lääkehoito, kun arvoidaan kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden sytokiinitasoja.

Litium- ja antipsykoottilääkehoidon on ehdotettu normalisoivan kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan potilaan immunologisen järjestelmän yliaktiivisuutta maniavaiheen aikana (Maes ym. 1997b). Kuitenkin Tsain ym. (2001) tutkimuksessa 42 % maniavaiheen tutkimuspotilaista ei käyttänyt tutkimuksen alussa mitään psykofarmakologista lääkehoitoa ja heidän sytokiinitasonsa eivät eronneet terveiden kontrollihenkilöiden sytokiinitasoista. Hornigin ym. (1998) tutkimuksessa kaksisuuntaista

mielialahäiriötä sairastavien potilaiden (kaikissa kolmessa sairauden eri vaiheessa) seerumin CRP-pitoisuus laski litiummonoterapian tai litium- ja antidepressanttiyhdistelmälääkehoitojen aikana.

Hopen ym. (2009) tutkimukseen osallistui 311 potilasta, joista 125 potilaalla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö. Lisäksi tutkimukseen osallistui 244 tervettä kontrollia. Potilaista 2 % käytti lääkettä somaattisiin sairauksiin: insuliinia, setiritsiiniä, omepratsolia, metoprololia tai diklofenaakkia. Terveistä kontrollihenkilöistä kukaan ei käyttänyt lääkettä. Potilaista 0.7 % sairasti diabetesta. 1.9 % potilaista oli jokin sydän- tai verenkiertoelimistön sairaus. Tutkimuksessa verrattiin terveitä kontrolleja potilaisiin, joilla osalla oli somaattinen sairaus. Setiritsiinin on todettu vähentävän IL-8-sytokiinin tuotantoa vähentämällä IL-8-geenin ekspressiota (Arnold ym. 1999). Metoprololin todettiin vähentävän runsaasti TNF- α :n, IL-1 β :n ja IL-10:n proteiinien ekspressiota rotan sydänlihassoluissa (Wu ym. 2012). Omepratsolin on todettu lisäävän leukosyyttien määrää ja kohottavan veren IL-6-pitoisuutta ihmisillä (Hudzik ym. 2010). Diklofenaakin on todettu vähentävän plasman TNF- α -tasoa ylipainoisilla henkilöillä (Erk ym. 2010). Hopen tutkimuksen luotettavuus olisi parantunut, mikäli tutkimuksesta olisi suljettu pois ne 2 % tutkimuspotilaista, joilla oli käytössään lääkehoito somaattiseen sairauteen. Koska tutkimuspotilaita oli 125, potilasaineisto olisi ollut riittävä ilman somaattisesti sairaita potilaitakin. Toisaalta Hopen tutkimuksen tuloksissa potilaiden somaattisilla sairauksilla ja lääkehoidoilla ei ollut vaikutusta sytokiinitasoihin.

9.2.4 Tupakointi

Useimmissa tutkimuksissa ei kontrolloitu potilaiden tupakoimistottumuksia. Niissä tutkimuksissa, joissa tupakointi oli huomioitu, kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden tupakoiminen oli merkittävästi yleisempää kuin terveiden kontrollihenkilöiden. Tupakansavun on todettu vaikuttavan solujen (makrofagien, endoteelisolujen, epiteelisolujen, veren mononuklearisolujen) sytokiinin tuotantoon. Tupakansavun on todettu vähentävän in vitro useiden sytokiinin (IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, MIP-1 β , TNF- α) eritystä ja niiden geenien ekspressiota (IL-6mRNA) makrofageissa ja veren mononuklearisoluissa. Tupakoivilla henkilöillä todettiin korkeammat sIL-2R- ja IL-6-tasot kuin tupakoimattomilla henkilöillä (Mendall ym. 1997, Ohta ym. 1998, Haack ym. 1999, Bermudez ym. 2002). Tupakoivien henkilöiden mononuklearisolujen IL-1 β :n, IL-6:n ja TNF- α :n eritystä oli lisääntynyt verrattuna terveisiin kontrolleihin (Zeidel ym. 2002).

Tupakoivilla sekä tupakoinnin lopettaneilla ihmisillä oli suurentunut TNF- α /sTNFR-suhde verrattuna ihmisiin, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (Glossop 2006). Tupakoivilla ihmisillä on todettu korkeammat plasman hs-CRP/CRP-tasot kuin tupakoimattomilla (Byron ym. 1994, Mio ym. 1997, Oyang ym. 2000, Imhof ym. 2001, Bermudez ym. 2002, Ryder ym. 2002, Nordskog ym. 2005, Dohi ym. 2007). Tupakointi vähentää kiertävien immunoglobuliinien määrää verenkierrossa, T-solujen aktiivisuutta ja interferonien vastetta sekä kohottaa CD4-aktiivisuutta (Arnson ym. 2010). Nikotiini estää in vitro hyvin heikosti monosyyttien IL-2- ja TNF- α -tuotantoa (Ouyang ym. 2000). Tupakansavu vaikuttaa soluihin voimakkaammin kuin nikotiini. Useimmissa tutkimuksissa, joissa oli huomioitu kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden tupakointi, ei kuitenkaan todettu vakioinnin muuttavan alkuperäistä löydöstä.

9.2.5 Paino ja kehonkoostumus

Useissa tutkimuksissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden BMI:t eivät olleet tutkijoiden tiedoissa. Ylipainon on todettu vaikuttavan useiden sytokiinien tasoon seerumissa (Mendall ym. 1997, Hauner ym. 1998, Haack ym. 1999, Gherlan ym. 2012). Wun ym. (2013) tutkimuksessa (n = 1005) BMI ja vyötärön ympärysmitta korreloivat positiivisesti ja lineaarisesti CRP:n, IL-6:n, TNF- α :n ja sTNFR-1:n kanssa terveillä naisilla. Ylipaino aiheutti potilaille inflammaatiota ja oksidatiivista stressiä. CRP korreloi positiivisesti BMI:n kanssa (Visser ym. 1999, Dohi ym. 2007, Song ym. 2007). Yhdessäkään tutkimuksessa ei mitattu potilaiden vyötärön ympärysmittaa tai vyötärön ympärysmittan ja lantion välistä suhdetta. El-Wakkadin ym. (2013) tutkimuksessa tutkittiin 86 obeesin opiskelijanaisen vyötärön ja lantion ympärysmittan suhdetta sytokiinitasoihin. Niillä tutkimushenkilöillä, joilla suhde oli enemmän kuin 0.8, oli korkea positiivinen korrelaatio leptiinin, IL-1 β :n, IL-4:n, IL-5:n ja TNF- α :n kanssa sekä korkea negatiivinen korrelaatio adiponektiinin kanssa.

9.2.6 Fyysinen aktiivisuus

Yhdessäkään tutkimuksessa ei mitattu tutkimuspotilaiden ja terveiden kontrollihenkilöiden fyysistä aktiivisuutta. Bøyum ym. (1996) tutkimuksessa rasittavissa armeijaolosuhteissa 7 vuorokautta kestävä fyysinen rasitus pienensi tutkimushenkilöiden IL-6-, lymfosyytti- ja immunoglobuliinitasoja huomattavasti, toisaalta monosyyttien ja neutrofiilisten granulosityyttien lukumäärä kasvoi. Lihassupistuksen aikana lihaksesta vapautuu IL-6:ta verenkiertoon. Maratonjuoksun jälkeen IL-6-taso nousee satakertaiseksi. IL-6:a erittyi

erityisen runsaasti silloin, kun lihaksen glykogeenivarastot ovat loppumassa. IL-6:n mahdollinen fysiologinen tehtävä on viestittää maksasoluille kasvaneesta energian tarpeesta. Fyysinen rasitus nostaa myös IL-1 β :n, IL-1Ra:n ja sIL-2R:n pitoisuuksia (Sprenger ym. 1992, Drenth ym. 1995, Ostrowski ym. 1998,1999, Pedersen ja Hoffman-Goetz 2000, Steensberg ym. 2000).

Maniavaiheen potilailla voi olla sairauden tilasta johtuvaa fyysistä aktiivisuutta, joka voi vaikuttaa vastaavalla tavalla potilaiden verenkuvaan. Potilaiden immunologiset muutokset eivät johdu siinä tapauksessa kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä vaan fyysisestä yliaktiivisuudesta. Potilaiden immunologiset muutokset saattavat olla normaaleja terveen elimistön vasteita runsaaseen fyysiseen aktiivisuuteen.

Liikunnan harrastamisella ja fyysisellä aktiivisuudella on runsaasti myös positiivisia vaikutuksia henkilön terveydentilaan. Fyysisen aktiivisuuden on todettu vähentävän elimistön inflammaatiota, parantavan insuliiniherkkyyttä, laskevan sekä systolista että diastolista verenpainetta sekä pienentävän riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin (Paffenbarger ym. 1993, Pischon ym. 2003, Vogel ym. 2013).

9.2.7 Verenpaine

Verenpaineen on todettu vaikuttavan veren sytokiinitasoihin (Chae 2001, Gherlan ym. 2012). Seerumin CRP-taso korreloi positiivisesti verenpainetason kanssa (Dohi ym. 2007). Tutkimushenkilöitten verenpaineeseen kiinnitettiin huomiota vain yhdessä tutkimuksessa.

9.2.8 Ruokavalio

Ainoastaan Tsai ym. (2012) kuvasi tutkimuspotilaiden ruokavaliota. Proteiinien puute huonontaa fagosytoivien solujen toimintaa ja vähentää sytokiinien tuotantoa (Daly ym. 1997, Chandra 1997). Toisaalta vähähiilihydraattisen ruokavalion aikana rasituksessa plasman IL-1Ra-tasot kohosivat terveillä koehenkilöillä 10-kertaisiksi verrattuna korkeahiilihydraattipitoista ruokavaliota noudattaviin koehenkilöihin (Gleeson ym. 2000). D-vitamiini inhiboi Th1- ja Th17-sytokiinien tuotantoa. Se vähentää dendriittien IL-12- ja TGF- β -tuotantoa sekä makrofagien GM-CSF-tuotantoa. D-vitamiinin puutteessa Th2-sytokiinien tuotanto vähenee (Lemire ym. 1992, Mattner ym. 2000, Boonstra ym. 2001, Linker-Israeli ym. 2001, Arnson ym. 2007).

Ruokavalion rasvahappokoostumus vaikuttaa elimistön sytokiinitasoihin. Pitkaketjuiset n-3 monitydyttämättömät rasvahapot vähentävät IL-1 β :n, IL-6:n ja TNF- α :n tuotantoa (Calder

2006). Runsaasti tyydyttyynyttä rasvaa ja vähän kasviksia ja kokojyvätuotteita sisältävän ruokavalion on todettu kohottavan IL-1Ra-tasoja. Henkilön CRP-konsentraatioon vaikuttavat ravinnon rasvahappokoostumus ja kuitujen määrä (Eklund 2009). Kokojyväviljatuotteiden on todettu alentavan hs-CRP-tasoja. Runsaan ravinnosta peräisin olevan magnesiumin saannin on todettu alentavan CRP:tä (Song ym. 2007, deMello ym. 2011, Uusitupa ym. 2013). E-vitamiinin puute vähentää vasta-aineiden tuotantoa ja heikentää soluvälitteisen immunitetin toimintaa (Prasad 1980). Seleenin puute heikentää elimistön immunologista toimintaa. Raskaassa fyysisessä rasituksessa seleenin tarve voi lisääntyä (Gleeson ym. 2000). Akuuttien mania- ja depressioepisodien aikana potilaiden ruokavalio voi olla puutteellista.

Kahvissa on tuhansia bioaktiivisia yhdisteitä (antioksidatiivisia polyfenoleita, lipidejä, alkaloidia). Alkaloidit ovat tyypillisiä emäksisiä yhdisteitä, joilla on voimakkaita farmakologisia vaikutuksia (Schantz 1990). Kahvin vaikutuksesta koe-eläimillä TGF- β :n geeniekspressio ja MCP-1:n erityys vähenivät (Cárdenas ym. 2011, Moreno ym. 2011, Arauz ym. 2012). Kofeiini lisäsi ihmisellä kiertävien lymfosyyttien kokonaismäärää verenkierrossa (Bishop ym. 2005). Kofeiini vähensi ihmisen leukosyyttien IL-10- ja TNF- α -tuotantoa in vitro (Furth ym. 1995). Kofeiini vaikutti vastasyntyneiden IL-1 β -, IL-6-, IL-10- ja TNF- α -konsentraatioihin (Chavez Valdez ym. 2011). Koska sytokiinit toimivat verkostomaisesti, kahvin ainesosilla voi olla vaikutuksia myös muihin sytokiineihin. Hyvin harvassa tutkimuksessa oli kysytty tutkimushenkilöiden kahvin käytöstä. Ortiz-Domínguezin ym. (2007) tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, jotka käyttivät enemmän kuin 3 kupillista kahvia vuorokaudessa.

9.2.9 Päihteet

Alkoholin kulutuksen ja CRP:n välillä on todettu U-muotoinen suhde siten, että kohtuullisesti alkoholia käyttävillä henkilöillä on pienimmät CRP-tasot verrattuna alkoholia runsaasti käyttäviin henkilöihin ja alkoholia käyttämättömiin henkilöihin. Myös leukosyyttien määrä, α_1 - ja α_2 -globuliinien tasot noudattavat U:n muotoista käyrää. Kohtuullinen alkoholin käyttö estää IL-6:n tuotantoa (McCarty ym. 1999, Imhof ym. 2001). Alkoholinkäyttö laskee TNF- α -pitoisuuksia ja sitä kautta se voi suurentaa HDL-pitoisuutta veressä (Mendall ym. 1997). Tutkimushenkilöiden alkoholin käyttöä ei useimmissa tutkimuksissa huomioitu. Tavallista on, että ihmiset aliarvioivat alkoholin kulutustaan.

Raportin ym. (1999) tutkimuksessa tutkimuspotilaista 59 %:lla oli aikaisemmin esiintynyt alkoholin tai psykostimulanttien väärinkäyttöä. Raportin mukaan kaikki tutkimuspotilaat olivat päihteiden käytön suhteen täydessä remissiossa. Remission kestoa ei mainittu. Erityisesti psykostimulantit voivat aiheuttaa psykooseja muistuttavia tiloja. Mikäli potilaan kaksisuuntainen mielialahäiriö on syntynyt psykostimulanttien vaikutuksesta, sytokiinitasojen muutokset voivat olla erilaisia verrattuna sellaisiin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaviin potilaisiin, joilla ei ole ollut psykostimulanttien väärinkäyttöä ennen sairauden puhkeamista. Raportin tutkimus eroaa kaikista muista tutkimuksista siten, että missään muussa tutkimuksessa ei raportoitu potilaiden komorbiditeettia ja päihteiden käyttöä yhtä tarkasti. Raportin tutkimuksesta herää kysymys, onko muissa tutkimuksissa olevilla tutkimuspotilailla esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä? Rangaistuskäytännöt ovat monissa maissa Suomea ankarammat, eivätkä tutkimuspotilaat välttämättä uskalla kertoa laittomien päihteiden käytöstä hoitaville henkilöille.

9.3 Sairauden keston vaikutus inflammaatiomuutoksiin

Hyvin harvassa tutkimuksessa oli selostettu, kuinka pitkään tutkittava sairauden vaihe oli kestänyt ennen tutkimusajankohtaa. Parhaiten tutkimuksissa oli dokumentoitu remissiovaiheiden kesto ennen verinäytteiden ottoaikajankohtaa. Liun ym. (2004) tutkimuksessa potilaiden maniavaiheen muuttuminen remissiovaiheeksi kesti 19-102 vuorokautta. Ensimmäiseltä tutkimuspotilaalta otettiin kontrolliverinäyte 19 vuorokauden kuluttua maniavaiheen alusta. Aika on suhteellisen lyhyt ja verestä mitatut sytokiinitasot eivät välttämättä vielä kuvasta remissiovaiheen aikaisia sytokiinitasoja. On mahdollista, että sytokiinitasot palautuvat normaalille tasolle hitaammin kuin akuutit mielialaoireet helpottavat. Pisin verinäytteiden välinen ottoaika oli 102 vuorokautta. Tämän ajanjakson aikana potilaan sytokiiniinien tasoissa on voinut tapahtua merkittäviä edestakaisia muutoksia, jotka eivät näy tutkimustuloksissa.

9.4 Oireiden vaikeusasteen vaikutus inflammaatiomuutoksiin

Kimin ym. (2007) tutkimuksessa todettiin IL-6- ja TNF- α -tasojen olevan merkitsevästi koholla potilailla maniavaiheen aikana verrattuna terveisiin kontrolleihin. Sytokiinitasot eivät olleet kuitenkaan minkäänlaisessa yhteydessä potilaiden saamiin BPRS- tai YMRS-pisteisiin tai sairauden vaikeusasteeseen. Samanlainen tutkimustulos oli saatu monessa muussakin tutkimuksessa. Tällainen tutkimustulos ei ole kaikilta osin johdonmukainen.

Olisi loogista, että mikäli jokin sairaus aiheuttaa sytokiinitason nousun, sytokiinitaso nousisi sairauden vaikeutuessa.

Edellä kuvattuun ristiriitaiselta tuntuvaan tulokseen on kolme mahdollista selitystä. Ensimmäinen selitys voi olla se, että sairauden diagnosointi on tehty virheellisesti. Kaikissa tutkimuksissa diagnoosit on kuitenkin tehty kansainvälisten yleisesti hyväksytyjen diagnosointimenetelmien mukaisesti. Toinen mahdollinen selitys on se, että tutkimusjoukon sisällä on pienempiä alaryhmiä, joiden sytokiinien tuotanto poikkeaa muista potilaista. Esimerkiksi Tsain ym. (2012) tutkimuksessa potilaiden IL-1Ra-tasot olivat akuutissa maniavaiheessa merkitsevästi korkeammat kuin terveillä kontrolleilla. Kuitenkin 33.3 %:lla maniavaiheen potilaista IL-1Ra-taso oli matalampi kuin kontrolleilla. Goldsteinin ym. (2011) tutkimuksessa maniavaiheen potilaiden oireiden vaikeusaste oli selvästi yhteydessä korkeaan hs-CRP-tasoon. Aineistossa oli kuitenkin 3 potilasta, joiden The Mania Rating Scales (MRS) (Axelson ym. 2003) -pisteet olivat vähintään 20 ja siitä huolimatta heidän hs-CRP-tasonsa oli vähemmän kuin $1 \mu\text{g/ml}$. Kolmas mahdollinen selitys voi olla se, että maniavaiheen potilaiden koholla olevat IL-6 ja TNF- α eivät johdu maniavaiheesta vaan ne johtuvat jostain muusta tekijästä, esimerkiksi tuntemattomasta ympäristötekijästä. Tällainen ympäristötekijä voi olla esimerkiksi potilashuoneen mikrobikasvusto. Esimerkiksi *Streptomyces griseus* ja *Pantoea agglomerans* ovat yleisiä kosteusvauriorakennuksissa kasvavia mikrobeja (Sirola 2008). Gram-negatiiviset bakteerit voivat tuottaa suuret määrät endotoksiineja sisältäviä vesikkeleitä. Spiewakin ja Dutkiewiczin (2008) tutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten perifeerisen veren mononukleaarisolujen IFN- γ - ja TNF- α -eritys lisääntyivät *P. agglomerans*in vaikutuksesta.

Monet tutkimukset olivat pieniä otoskooltaan, esimerkiksi O'Brienin ym. (2006) tutkimuksessa oli vain 9 depressiovaiheen potilasta. Tutkimuksen luotettavuus kärsii pienen tutkimusaineiston takia. Esimerkiksi CRP vaihtelee herkästi useiden eri syiden takia, minkä takia yhteen suurentuneeseen mittaustulokseen tulee suhtautua varauksella.

9.5 Tutkimusten luotettavuus ja tutkimusaiheeseen liittyvät haasteet

Sytokiinit toimivat verkostomaisesti, joten yksittäisen sytokiinin pitoisuuden mittaaminen ei välttämättä kuvaa koko sytokiiniverkoston aktiivisuutta. Toisaalta useat sytokiinit toimivat auto- tai parakriinisesti, joten veressä kiertävien sytokiinien määrä ei kuvaa välttämättä solutason aktiivisuutta. Koska useimmissa tutkimuksissa tutkittiin perifeerisen veren sytokiinitasoja, keskushermostovaikutuksia ei pystytä niiden perusteella varmuudella

arvioimaan. Keskushermosto erittää itsekin sytokiineja. Keskushermoston sytokiinitasot voivat poiketa huomattavasti perifeerisen verenkierron sytokiinitasoista (Pan ja Kastin 1999, Silvennoinen ja Hurme 2003, Strandberg 2004).

Tutkimusten tulokset poikkeavat toisistaan huomattavasti. Osa tutkimustuloksista on ristiriitaisia keskenään: tutkijat ovat päätyneet täysin päinvastaisiin tuloksiin potilaiden sytokiinitasojen muutoksissa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kolme eri sairauden vaihetta poikkeavat toisistaan huomattavasti. Maniavaihe ja depressiovaihe ovat oirekuvaltaan lähes päinvastaisia. Toisaalta remissiovaihe on oireeton ja poikkeaa vähintään yhtä paljon mania- ja depressiovaiheiden oirekuvista. Osalla potilaista sairauden vaiheet muuttuvat nopeasti vaiheesta toiseen. Sytokiinitasojen mittaaminen kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilta potilailta on huomattavasti vaikeampaa kuin esimerkiksi unipolaaridepressiopotilailta, joiden sairauden oireet ovat keskenään samankaltaisempia verrattuna kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden oireisiin.

Vielä haasteellisemmaksi sairauden tutkimisen tekee Kauer-Sant'Annan ym. (2009) väite, jonka mukaan sytokiinitasojen muutokset riippuvat sairauden kestosta. Kauer-Sant'Annan mukaan kauan aikaa sairastaneilla potilailla on koholla erityisesti TNF- α . Toisaalta Barbosan ym. (2012b) tutkimuksessa TNF- α ei ollut koholla 25.5 vuotta sairastaneilla remissiovaiheen potilailla. Kaikissa tutkimuksissa oli metodologisia puutteita. Tutkimuksissa ei voida ottaa huomioon kaikkia ympäristötekijöitä, sisäisiä ja ulkoisia, jotka voivat vaikuttaa potilaiden senhetkisiin sytokiinitasoihin. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön sairausluonteesta johtuen sytokiinitasojen mittaustulosten luotettavuus ja toistettavuus ovat heikkoja.

9.6 Tutkimustulosten käytännön merkitys

Joidenkin tutkijoiden mukaan kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat saattaisivat hyötyä immunosuppressiivisesta lääkityksestä, koska kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla vallitsee elimistössä todennäköisesti proinflammatorinen tila. Tässä opinnäytetyössä läpi käytyjen tutkimusten perusteella näyttö proinflammatorisesta tilasta jää kuitenkin niin epäselväksi, että perusteita immunosuppressiivisen lääkityksen aloittamiselle ei ole. Esimerkiksi TNF-antagonistien haittavaikutuksia voivat olla maligniteettien ja infektioiden lisääntyminen, joten lääkkeiden mahdollisista hyödyistä pitää olla vahvaa näyttöä ennen kuin niillä aletaan hoitaa potilaita. Monet sytokiinit toimivat verkostona ja yksi sytokiini voi kompensoida toisen puuttumista.

Esimerkiksi TNF- α ja IL-1 toimivat synergistisesti. Useat sytokiinit vahvistavat toistensa vaikutuksia siten, että tietyn solutoiminnan maksimaalisen aktivaation saavuttamiseen vaaditaan useiden sytokiinien samanaikainen vaikutus (Varkkila ja Hurme 1994, Järveläinen ja Miettinen 2001, Moilanen 2003).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia henkilöitä tulisi kannustaa terveellisiin elämäntapoihin, terveellisen ruokavalion noudattamiseen, liikunnan harrastamiseen ja normaaliin BMI:n. Potilaiden pitkäaikaisennuste paranisi erittäin kustannustehokkaasti.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on usein vaikeahoitoinen sairaus, jonka kolme eri vaihetta eroavat toisistaan huomattavasti. Inflammatiomuutoksiin liittyvät löydökset ovat toistaiseksi ristiriitaisia ja sekoittavien tekijöiden hallinta on vaikeaa. Löydösten käytännön merkitystä on siis vielä vaikea arvioida, ja tutkimusta tarvitaan lisää.

LÄHTEET

- Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I. Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein beta (C/EBP beta) and Rel p50. *J Immunol* 2001;166:2378-84.
- Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2:734-44.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: An MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:663-4.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48:147-62.
- American Psychiatric Association 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition, text revision. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- American Psychiatric Association, 1987a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. rev. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- American Psychiatric Association 1987b *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2000;22:106-15.
- Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, ym. Serum s100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatry Res* 2007;41:523-9.
- Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, ym. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111:135-44.

- Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, *ym*. 3-nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34:263-71.
- Angst F, Stassen H, Clayton P, Angst J. Mortality of patients with mood disorders : follow- up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
- Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB Journal* 1997;11:743-51.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137-42.
- Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:258-65.
- Arauz J, Galicia- Moreno M, Cortés-Reynosa P, Salazarb EP, Muriela P: Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage. *Journal of Applied Toxicology*: wileyonlinelibrary.com DOI 10.1002/jat.2788.
- Arnold R, Rihoux J, König W. Cetirizine counter-regulates interleukin-8 release from human epithelial cells (A549). *Clin Exp Allergy* 1999;29:1681-91.
- Axelsson D, Birmaher BJ, Brent D *ym*. A preliminary study of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children mania rating scale for children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:463–70.
- Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, *ym*. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:139–43.
- Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, *ym*. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *Journal of Affective Disorders* 2012a;137:151–5.
- Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, *ym*. Increased levels of adipokines in bipolar disorder *J Psychiatr Res* 2012b;46:389–93.
- Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;164:331-43.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research* 2005;96:939-49.

Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-9.

Berrettini WH. Genetics of psychiatric disease. *Annu Rev Med* 2000;51:465-79.

Bishop NC, Fitzgerald C, Porter PJ, Scanlo GA, Smith AC. Effect of caffeine ingestion on lymphocyte counts and subset activation in vivo following strenuous cycling. *Eur J Appl Physiol* 2005;93:606-13.

Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.

Borsotto M, Cavarec L, Bouillot M, ym. PP2A-Bgamma subunit and KCNQ2 K⁺ channels in bipolar disorder. *Pharmacogenomics J* 2007;2:123-32.

Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *Journal of Affective Disorders*, 2004;82:309-13.

Bøyum A, Wiik P, Gustavsson E, Veiby OP, Reseland J, Haugen AH. The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines. *Scand J Immunol* 1996;43:228-35.

Brauch RA, Adnan El-Masri M, Parker JC Jr, El-Mallakh RS. Glial cell number and neuron/glial cell ratios in postmortem brains of bipolar disorder: *J Affect Disord* 2006;91:87-90.

Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, ym. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2003;53:157-65.

O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90:263-7.

- Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder: *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1355-61.
- Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with Bipolar Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 2009a;23:1079–82.
- Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, ym. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009b;116:214–7.
- Brietzke E, Scheinberg M, Lafer B. Therapeutic potential of interleukin- 6 antagonism in bipolar disorder. *Med Hypotheses* 2011;76:21-3.
- Brydon L, Edwards S, Jia H, ym. Psychological stress activates interleukin-1 β gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 2005;19:540-6.
- Byron KA, Varigos GA, Wootton AM. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1994;95:333–6.
- Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:197-202.
- Cárdenas C, Quesada AR, Medina MA. Anti-angiogenic and anti-inflammatory properties of kahweol, a coffee diterpene: *PLoS One*. 2011;6:8.e23407. doi: 10.1371/journal.pone.0023407.
- Cavaillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaillon N. Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1990; 58:2375–82.
- Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, ym. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiatry* 2012;26:158. doi: 10.1186/1471-244X-12-158.
- Chae CU, Lee RT., Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399–403.
- Chandra RK. Nutrition and the immune system: An introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66:460–3.

Chang SH, Gao L, Li Z, Zhang WN, Du Y, Wang J. BDgene: A Genetic Database for Bipolar Disorder and Its Overlap With Schizophrenia and Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 10. pii: S0006-3223(13)00386-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.016.

Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr* 2011;158:57-64.

Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998;62:583-606.

Correll CU: Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder. A systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:687–700.

Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, ym. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2008;258:300-4.

Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, Shou J, Liberman MD. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit Care Med* 1990;18:86–93.

Dias VV, Brissos S, Frey BN, Andreazza AC, Cardoso C, Kapczinski F. Cognitive function and serum levels of brain derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11:6.663-71.

Dibbs J, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: Implications for clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1935–42.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:952-5.

Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun*. 2004;18:341-8.

Dohi Y, Takase H, Sato K, Ueda R. Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol* 2007;115:63–6.

Drenth JP, van Uum SH, van Deuren M, Pesman GJ, van der Ven-Jongekrijg J, van der Meer JWM. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo Tnf-alpha and IL-1 beta production. *Journal of Applied Physiology* 1995;79:1497–1503.

Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, ym. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010;10:59–76.

Edwards KM, Burns VE, Ring C, Carroll D. Sex differences in the interleukin-6 response to acute psychological stress. *Biol Psychol* 2006;71:236–9.

Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem* 2009;48:111-36.

Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1194-8.

El-Wakkad A, Hassan Nel-M, Sibaii H, El-Zayat SR. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adiponkines in students with central obesity. *Cytokine* 2013;6:682-7.

Erard F, Garcia-Sanz JA, Moriggl R, Wild MT. Presence or absence of TGF-beta determines IL-4-induced generation of type 1 or type 2 CD8 T cell subsets. *Journal of Immunology* 1999;162:209–14.

Erk van MJ, Wopereis S, Rubingh C, ym. Insight in modulation of inflammation in response to diclofenac intervention: a human intervention study. *BMC Med Genomics* 2010 Feb 23;3:5. doi:10.1186/1755-8794-3-5.

Evans-Lacko S, Zeber J, Gonzales J, Olvera R. Medical comorbidity among youth diagnoses with bipolar disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1461–6.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, William JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder-Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York;1998a.

First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. Structural Clinical Interview for DSM-IV Research Version. Biometrics Research Department, New York Psychiatric Institute, New York;1998b.

Frey DJ, Fleshner M, Wright Jr. KP. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007;21:1050–7.

Furth van AM, Seijmonsbergen EM, Langermans JA, Meide van der PH, Furth van R. Effect of xanthine derivatives and dexamethasone on *Streptococcus pneumoniae*-stimulated production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta (IL-1 beta), and IL-10 by human leukocytes. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:689–92.

Ganapathi MK, Rzewnicki D, Samols D, Jiang SL, Kushner I. Effect of combinations of cytokines and hormones on synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in Hep 3B cells. *J Immunol* 1991;147:1261-5.

Garcia YJ, Rodríguez-Malaver AJ, Peñaloza N. Lipid peroxidation measurement by thiobarbituric acid assay in rat cerebellar slices: *J Neurosci Methods* 2005;144:127-35.

García RG, Rincón MY, Arenas WD, ym. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2011;148:85–90.

Gherlan I, Vladoiu S, Alexiu F, ym. Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity. *Maedica (Buchar)* 2012;7:205-13.

Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, ym. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2009;11:744–52.

Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:1223-9.

Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, ym. Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1953–9.

- Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, ym. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:479–84.
- Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients: *Journal of Affective Disorders* 2010;126:458-62.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, ym. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:407–18.
- Hamer M, Williams E, Vuonovirta R, ym. The effects of effort–reward imbalance on inflammatory and cardiovascular responses to mental stress. *Psychosom Med* 2006;68:408–13.
- Hamilton M. Development of a rating scales for primary depressive illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology* 1967;6:278-96.
- Hanriot D, Bello G, Ropars A, ym. C-reactive protein induces pro- and anti-inflammatory effects, including activation of the liver X receptor alpha, on human monocytes. *Thromb Haemost* 2008;99:558-69.
- Hauner H, Bender M, Haastert B, Hube F. Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1239–43.
- Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: Potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation: *Sleep Med Rev.* 2012 Nov 5. pii: S1087-0792(12)00098-6. doi: 10.1016/j.smrv.2012.08.003.
- Hermann DM, Mullington J, Hinze-Selch D, Schreiber W, Galanos C, Pollmächer T: Endotoxin-induced changes in sleep and sleepiness during the day. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:427–37.
- Hillegers MH, Burger H, Wals M, ym. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004;185:97-101.

Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, ym. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *European Neuropsychopharmacology* 2006;17:394-9.

Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmächer T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179:447-51.

Ho SS, Dhaliwal SS, Hills AP, Pal S. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. *BMC Public Health* 2012;12:704. doi: 10.1186/1471-2458-12-704.

Hope S, Melle I, Aukrust P, ym. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord* 2009;11:726-34.

Hope S, Ueland T, Steen NE, ym. Interleukin 1 receptor antagonist and tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2013;145:36-42

Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD. Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. *J Affect Disord* 1998;49:9-18.

Huang TL, Lin FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31:370-2.

Hudzik B, Szkodzinski J, Danikiewicz A, ym. Effect of omeprazole on the concentration of interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 in patients receiving dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Eur Cytokine Netw* 2010;21:257-63.

Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:280-9.

Hänninen A. Akuutin tulehdusreaktion immunologinen säätely. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2011;127:1679-87.

- Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res* 2000;857:246–51.
- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001;357:763–7.
- Judy JT, Zandi PP. A review of potassium channels in bipolar disorder. *Front Genet* 2013;4:105-13.
- Järveläinen HA, Miettinen M. Bakteerirakenteiden aiheuttama akuutti tulehdusvaste. *Duodecim* 2001;117:2015-22.
- Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, ym. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2011;45:156-61.
- Kato T, Shiori T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi JS. Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1994;55:41–50.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, ym. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:447–58.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, ym. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980–8.
- Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, ym. Cytokine-induced sickness behaviour. *Brain Behav Immun* 2003;17:112–8.
- Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, ym. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004;161:1814-21.
- Kim J-Y, Wall van der E, Laplante M, ym. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007;117:2621–37.
- Kim YK, Suh IB, Kim H, ym. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7:1107–14.

- Kim YK, Myint AM, Lee BH, ym. T-helper types 1,2 and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res* 2004;129:267-72.
- Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007;104:91–5.
- Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: A paradigm for cytokines: *Science*: 1992;258:593-7.
- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology: *Ann Rev Immunol* 2005;23:1-21.
- Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, ym. An imbalance in the production of IL-1b and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorders* 2007;9:743–53.
- Korkeila J: Stressi, tunteitten säätely ja immunitetti: Lääketieteellinen Aikakauskirja *Duodecim*: 2008;124:683-92.
- Korth C, Mullington J, Schreiber W, Pollmächer T. Influence of endotoxin on daytime sleep in humans. *Infection and Immunity* 1996;64:1110–5.
- Kunz M, Ceresér KM, Goi PD ym. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:268-74.
- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005;293:2538-40.
- Kupka RW, Nolen WA, Post RM, ym. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry* 2002;51:305–11.
- Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:15172–7.
- Leeuwen van WM, Lehto M, Karisola P, ym. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS ONE* 2009;4:1-7.

Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12:143-8.

Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001;99:82-93.

Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol* 2004;150:116-22.

Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience Letters*. 2007;421:33–6.

Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995;29:141-52.

Maes M, Delange J, Ranjan R, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997a;66:1-11.

Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997b;9:853-8.

Maier B, Laurer HL, Rose S, et al. Physiological levels of pro- and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: a normative study. *J Neurotrauma* 2005;22:822-35.

Marchi De E, Baldassari F, Bononi A, Wieckowski MR, Pinton P. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Obesity: Role of p66Shc and Protein Kinase C. *Oxid Med Cell Longev* 2013;564961.doi:10.1155/2013/564961.

Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103–13.

Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, Muller M, Di LP, Poliani PL. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis

by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000;30:498–508.

McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999;52:465–77.

Mello de VD, Schwab U, Kolehmainen M, ym. A diet high in fatty fish, bilberries and wholegrain products improves markers of endothelial function and inflammation in individuals with impaired glucose metabolism in a randomized controlled trial: the Sysdimet study. *Diabetologia* 2011;54:2755–67.

Mendall MA, Patel P, Asante M, ym. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.

Merikangas KR, Swendsen JD. Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Epidemiol Rev* 1997;19:144–55.

Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1770–6.

Moilanen E, Vapaatalo H, Paakkari I. *Farmakologia ja toksikologia*, 2003. Artikkelin tunnus: fat00223 (004.057) 2012 Kustannus Oy Duodecim.

Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, ym. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:894-900.

Moreno MG, Chávez E, Aldaba-Muruato LR, ym. Coffee prevents CCl(4)-induced liver cirrhosis in the rat. *Hepatol Int* 2011;5:857-63.

Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cortical atrophy in schizophrenia and mania: a comparative CT study. *J Clin Psychiatry* 1982;43:439–41.

Neveu PJ, Liege S. Mechanisms of behavioral and neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:175–85.

Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 2009;70:30–6.

- Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:25-30.
- Noga JT, Vladoar K, Torrey EK. A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2001;106:25–34.
- Nordskog BK, Fields WR, Hellmann GM. Kinetic analysis of cytokine response to cigarette smoke condensate by human endothelial and monocytic cells. *Toxicology* 2005;212:87–97.
- O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90:263–267.
- Ohta T, Yamashita N, Maruyama M, Sugiyama E, Kobayash M. Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1998;92:922–27.
- Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13290–5.
- Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, ym. Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences. *Bipolar Disord* 2007;9:596–602.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbohm A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844–50.
- Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *Journal of Physiology* 1998;508:949–53.
- Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *Journal of Physiology* 1999;515:287–91.
- Ouyang Y, Virasch N, Hao P, ym. Suppression of human IL-1beta, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:280–7.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962;10:799–812.

Padmos RC, Bekris L, Knijff EM, ym. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2004;56:476–82.

Palin K, Bluthé RM, McCusker RH, ym. The type 1 TNF receptor and its associated adapter protein, FAN, are required for TNFalpha-induced sickness behavior. *Psychopharmacology* 2009;201:549–56.

Pan W, Kastin AJ: Penetration of neurotrophins and cytokines across the blood/brain/blood/spinal cord barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;36:291–8.

Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee I-M, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538-45.

Pearlson GD, Garbacz DJ, Tompkins RH, Ahn HS, Gutterman DF, Veroff AE. Clinical correlates of lateral ventricular enlargement in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:253–6.

Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaption. *Physiological Reviews* 2000;80:1055–81.

Petrovsky N, Harrison LC: The chronobiology of human cytokine production: *Int Rev Immunol* 1998;16:635-49.

Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 2007;33:893-904.

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res* 2003;11:1055–64.

Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J: Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:403–409.

Prasad JS. Effect of vitamin E supplementation on leukocyte function. *Am J Clin Nutr* 1980;33:606–8.

Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48:766–77.

Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder: *Bipolar Disord* 2002;4:105-116.

Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:335–40.

Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:445–52.

Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J* 1992;286:607–11.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.

Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *J Bipolar Disord* 2006;8:103-16.

Ryder MI, Saghizadeh M, Ding Y, Nguyen N, Soskolne A. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:331–6.

Shao L, Young LT, Wang JF. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry* 2005;58:879–84.

Seegerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004;130:601–30.

Schantz von M, Hiltunen R. *Yrttilääkkeet*. Kirjassa: Farmakognosia. Yliopistopaino Helsinki 1990; s. 228.

Schibler U. Circadian time keeping: The daily ups and downs of genes, cells, and organisms. *Prog Brain Res* 2006;153:271–82.

Schmidt M, Johannesdottir SA, Lemeshow S, ym. Obesity in young men, and individual and combined risks of type 2 diabetes, cardiovascular morbidity and death before 55 years of age: a Danish 33-year follow-up study. *BMJ Open* 2013;3:e002698.doi:10.1136/bmjopen-2013-002698.

Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:110-33.

Silvennoinen Olli, Hurme Mikko. Uutta sytokiineista. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2003;119:773–9.

Sirola K. Kosteusvaurioissa esiintyvän valinomysiini-toksiinia tuottavan *Streptomyces griseus* -bakteerin vaikutukset makrofaagien tulehdusvasteeseen. Pro gradu –tutkielma. Helsingin yliopisto. Bio- ja ympäristötieteiden laitos. Yleisen mikrobiologian osasto. Toukokuu 2008.

Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, ym. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. *Neuroreport*. 2005;16:541-4.

Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Medicine* 2011;13:93-116.

Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1068–74.

Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ. Relationship of general medical burden, duration of illness, and age in patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42:956–61.

Spiewak R, Dutkiewicz J. In vitro study of pro-inflammatory and anti-tumour properties of microvesicles from bacterial cell wall of *Pantoea agglomerans*. *Ann Agric Environ Med* 2008;15:153-61.

Sprenger H, Jacobs C, Nain M, ym. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1992;63:188–95.

Steensberg A, van Hall G, Osada T, ym. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000;529:237-42.

Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, ym. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1841-7.

Strandberg T. Mikä on herkän CRP:n kliininen merkitys? *Suomen Lääkärilehti* 2004;59:3861-2.

Su KP, Leu SJ, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SY. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. *J Affect Disord* 2002;71:205-9.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008 (viitattu 15.4.2013). Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi

Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, ym. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:114–8.

Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;434:17–26.

Tsai SY, Chen KP, Yang YY, ym. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 1999;45:989-94.

Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 2001;64:185-93.

Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationship with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar order. *Affect Disord* 2012;136:110-6.

Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5:231-42.

Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 2004;67:269-75.

Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ, ym. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome - a randomized study (SYSDIET). *J Intern Med* 2013 Feb 7. doi: 10.1111/joim.12044.

Varkkila K, Hurme M. Sytokiinimittaukset potilasnäytteistä. *Lääketieteellinen Aikauskirja Duodecim* 1994;110:195.

Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian: Braz J Med Biol Res* 2005;38:1429-39.

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Journal of the American Medical Association* 1999;282:2131-5.

Vogel T, Leprêtre PM, Brechat PH, ym. Effect of a short-term intermittent exercise-training programme on the pulse wave velocity and arterial pressure: a prospective study among 71 healthy older subjects. *Int J Clin Pract* 2013;67:420-6.

Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience* 2003;116:485-9.

Wozniak J, Biederman J, Mick E, ym. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:440-7.

Wu SH, Shu XO, Chow WH, ym. Adiposity and fat distribution in relation to inflammation and oxidative stress in a relatively lean population of Chinese woman. *Dis Markers* 2013 Feb 8. 10.3233/DMA-130969.

Wu W, Huang L, Zhang J, Gao Y, Yang Y. High-frequency ultrasound evaluation of effects of early treatment with metoprolol on myocardial inflammatory cytokine expression in rats with acute myocardial infarction. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2012;32:774-8.

Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1b and TNF-a release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-c in T cells. *Immunopharmacology* 1996;34:27-37.

Yamazaki S, Numano R, Abe M, ym. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000;288:682-5.

Young MR, Matthews JP, Kanabrocki EL, Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Scheving LE. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int* 1995;12:19-27.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.

Zabel P, Horst HJ, Kreiker C, Schlaak M. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man. *Klinische Wochenschrift* 1990;68:1217-21.

Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, Mayburd E, Smirnov G, Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:959-64.