



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΜΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ - ΠΡΟΛΗΨΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Τίτλος: ΜΕΙΖΩΝ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ hs-CRP

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΗ ΜΚΔ ΣΕ
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ
ΔΕΙΚΤΕΣ

Χλιάρα Ιωάννα Ίλια

Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΕΚΠΑ

Επιβλέπων: Αγγελόπουλος Ηλίας

Τριμελής επιτροπή: Παπαγεωργίου Χαράλαμπος

Μασδράκης Βασίλειος

Αγγελόπουλος Ηλίας

Αθήνα, 2021

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη αφορά στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Με απώτερο σκοπό και υπέρμετρη επιθυμία να συνδυαστούν οι γνώσεις των βασικών κριτηρίων της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής με αυτές της ανοσολογικής απόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού, έγινε μια αξιοπρεπής και γεμάτη προκοπή προσπάθεια από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πλέον ομότιμο καθηγητή της Α΄ Ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Ηλία Αγγελόπουλο, για την εμπιστοσύνη και την καθοδήγησή του, καθώς αποτέλεσε ακλόνητο έρεισμα της συνολικής προσπάθειας και με ενέπνευσε σε επιστημονικό και προσωπικό επίπεδο με τις γνώσεις και τον ζήλο του.

Επιπλέον, οφείλω να ευχαριστήσω τον Διευθυντή και καθηγητή της Α΄ ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Χαράλαμπο Παπαγεωργίου, και τον Αναπληρωτή καθηγητή Α΄ Ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Βασίλειο Μασδράκη, που στις ύστατες στιγμές έλαβαν το ρόλο του *ἀπὸ μηχανῆς θεοῦ* και υποστήριξαν έως τη λήξη της συγγραφής της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής Κουρέτα του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, και ιδιαίτερα τους νοσηλευτές και τους ειδικευόμενους του τμήματος Κουρέτα Α΄. Οι ίδιοι μεταλαμπάδευσαν τις γνώσεις τους με τον πιο αποδοτικό τρόπο, μοιράστηκαν τη ζέση για εργασία και απάλυναν το άγχος και την αγωνία κατά την διεκπεραίωση της συγκεκριμένης μελέτης.

Θα ήταν σφάλμα να παραλείψω τις ευχαριστίες στο τμήμα του Βιοπαθολογικού Εργαστηρίου του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών, καθότι η Ιατρός Βιοπαθολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Μικροβιολογίας, Μπουφίδου Φωτεινή, με συνέπεια και παρά τις αντίξοες συνθήκες εν μέσω πανδημίας δεν αμέλησε να υποστηρίξει το εγχείρημα της εκπόνησης των αιματολογικών αναλύσεων.

Ευγνωμοσύνη δείχνω και για την βοήθεια στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων που δόθηκε απλόχερα από τον καρδιακό μου φίλο και Στατιστικολόγο, Μιχάλη Τσιομπανίδη.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τόσο εντός της οικίας μου όσο και στο δεύτερο σπίτι μου, στην εργασία μου, που με στήριξε συναισθηματικά στην κούραση και στις ώρες αυπνίας, για να μπορέσουμε να βγάλουμε τη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία με πολλή υπερηφάνεια και πλέον επιθυμία για παραπάνω μελέτες.

Περιεχόμενα

1. Περίληψη- Λέξεις κλειδιά.....	8
2. Εισαγωγή.....	13
3. Θεωρητικό υπόβαθρο.....	15
3.1. Επιστημονικά δεδομένα των τελευταίων ετών για ζητήματα ανθεκτικότητας στην κατάθλιψη.....	15
<i>Ορισμός – Σταδιοποίηση TRD</i>	15
<i>Ευρήματα Αιτιοπαθογένειας TRD</i>	17
<i>Θεραπευτικές προσεγγίσεις TRD</i>	18
<i>Σύγκριση μεταξύ των μη φαρμακολογικών αντικαταθλιπτικών θεραπειών</i>	24
3.2. Επιστημονικά δεδομένα για ζητήματα ψυχοπαθολογίας επηρεασμένης από φλεγμονώδεις διαταραχές.....	25
<i>Κεντρικοί και Περιφερικοί δείκτες φλεγμονής στην κατάθλιψη</i>	25
<i>Στρες και φλεγμονώδεις δείκτες: ρόλος στην κατάθλιψη</i>	27
<i>Συσχέτιση MKΔ με φλεγμονώδεις μεταβολές</i>	31
<i>Ο ρόλος της CRP Και παράγωγα – Ανασκόπηση</i>	35
<i>Ο ρόλος της CRP Και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις – Ανασκόπηση</i>	37
<i>CRP ισομορφές και φλεγμονώδεις κυτοκίνες</i>	39
<i>Συσχέτιση MKΔ – TRD με CRP</i>	41
3.3. Επιστημονικά δεδομένα για κλίμακες εκτίμησης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας HAM-D-17 και MADRS.....	43
<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>	43
<i>Montgomery Åsberg Depression Rating Scale</i>	45
4. Σκοπός Μελέτης – Ερευνητική Υπόθεση.....	47
4.1. Μεθοδολογία.....	47
4.1.1. Πηγή Ερευνητικού Υλικού.....	47
4.1.2. Διαδικασίες Μελέτης – Καταγραφής δεδομένων.....	48
4.1.3. Εργαστηριακές Μετρήσεις.....	49
4.1.4. Διαδικασίες ECT.....	49
4.1.5. Διαδικασίες Εφαρμογής Κλιμάκων.....	50
4.2. Στατιστική ανάλυση.....	51

5. Αποτελέσματα	51
6. Συζήτηση.....	53
6.1. Καταθλιπτική συμπτωματολογία και μεταβολές τιμών κλιμάκων.....	53
6.2. Καταθλιπτική συμπτωματολογία και μεταβολές επιπέδου τιμών hs-CRP.....	56
7. Πλεονεκτήματα - Περιορισμοί.....	59
8. Επίλογος	60
9. Βιβλιογραφία	63
10. Συντομογραφίες.....	71
11. Παραρτήματα.....	72
11.1 . Πίνακες- Διαγράμματα.....	72
11.2. Ερωτηματολόγια.....	83
11.3. Έντυπο Συγκατάθεσης.....	93

Κατάλογος πινάκων-διαγραμμάτων-σχημάτων:

1.Διάγραμμα	Σχεδιασμού	μελέτης	(Διάγραμμα
1).....			72
2.Διάγραμμα	κλίμακας	HAM-D-17	(pre-post) – MKΔ (Σχήμα
1).....			72
3. Διάγραμμα κλίμακας	HAM-D-17	(pre-post) – TRD	(Σχήμα 2).....
			73
4.Ραβδόγραμμα κλίμακας	HAM-D-17	(pre-post) – MKΔ	
			73
5.Ραβδόγραμμα κλίμακας	HAM-D-17	(pre-post) – TRD.....	74
6. Διάγραμμα κλίμακας	MADRS	(pre-post) – MKΔ	(Σχήμα 4).....
			74
7. Διάγραμμα κλίμακας	MADRS	(pre-post) – TRD	(Σχήμα 5).....
			75
8. Ραβδόγραμμα κλίμακας	MADRS	(pre-post) – MKΔ.....	75
9. Ραβδόγραμμα κλίμακας	MADRS	(pre-post) – TRD.....	76
10.Διάγραμμα μεταβολής	τιμών hs-CRP	συγκριτικά με HAM-D-17 και MADRS – MKΔ	(Διάγραμμα 2).....
			76
11. Διάγραμμα μεταβολής	τιμών hs-CRP	συγκριτικά με HAM-D-17 και MADRS – TRD	(Διάγραμμα 3).....
			77
12. Μέθοδοι αντιμετώπισης	TRD και χαρακτηριστικά	τους (Πίνακας 1).....	25
13.Στατιστικές αναλύσεις	δεδομένων τιμών της hs-CRP – MKΔ	(Πίνακας 2).....	78
14. Στατιστικές αναλύσεις	δεδομένων τιμών της hs-CRP – TRD	(Πίνακας 3).....	79
15. Πίνακας μεταβολών	κλιμάκων και τιμών hs-CRP	(αναλυτικά) – MKΔ.....	80
16. Πίνακες μεταβολών	κλιμάκων και τιμών hs-CRP	(αναλυτικά) – TRD.....	81

1.Περίληψη

Εισαγωγή- Η Μείζων καταθλιπτική διαταραχή είναι η πιο κοινή σοβαρή ψυχική διαταραχή με δια βίου επιπολασμό έως και 17% (Kessler et al., 2003). Διαθέσιμες βάσει τεκμηρίων θεραπείες οδηγούν σε βελτίωση των συμπτωμάτων στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, όπως προκύπτει από την σημαντικότερη ίσως μελέτη αλληλουχίας Θεραπευτικών εναλλακτικών πρακτικών για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης [The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR * D)], στην οποία αναλύθηκαν τα αποτελέσματα μετά από αρκετά τυποποιημένα στάδια θεραπείας, το 33% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται παρά τα τέσσερα, βάσει κριτηρίων, διαδοχικά στάδια συμμετοχής τους στις θεραπείες (Rush et al 2006). Τα ίδια αποτελέσματα, σχετικά με την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (ΑΘΚ), έδειξαν και πιο πρόσφατες μελέτες (Juan Qiao et. al , 2019).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες μια αναπτυσσόμενη περιοχή προκλινικής και κλινικής έρευνας συσσωρεύει δεδομένα που συνδέουν ψυχιατρικές ασθένειες με φλεγμονώδεις διεργασίες. Τα περισσότερα από αυτά τα δεδομένα προέκυψαν από μια προσπάθεια να συνδεθούν αυτές οι διαταραχές, ιδίως η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) με την βιολογία του stress. Τα δεδομένα αυτών των μελετών φαίνεται ότι ενισχύουν την πιθανότητα ενός «αρχικού κοινού μονοπατιού» με το οποίο ανοσολογικοί/φλεγμονώδεις παράγοντες σε συνδυασμό με βιοδείκτες του stress προκαλούν αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου (Raison CL et al,2006). Η φλεγμονή, και ειδικά η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), σχετίζεται με την κατάθλιψη, ενώ τα επίπεδα αυτής έχει φανεί από μελέτες πως διαφοροποιούνται έως και μεταβάλλονται ύστερα από τη χρήση αντικαταθλιπτικής αγωγής.

Ως προς την ανθεκτικότητα στην κατάθλιψη συγκριτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) είναι πιθανώς η πιο αποδοτική παρεμβατική (μη φαρμακολογική) θεραπεία οξείας φάσης για την ανθεκτικότητα στην κατάθλιψη, αλλά η κλινική της ανταπόκριση ποικίλλει. Παρόλες τις έρευνες που αξιολογούν την πορεία της φλεγμονώδους μεταβολής κατά τη διάρκεια της ECT, τόσο ως προς τη CRP όσο και ως προς άλλους φλεγμονώδεις, προ-φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δείκτες, η αξιολόγηση των βιοδεικτών ως προγνωστικών δεικτών απόκρισης στην θεραπεία είναι εμφανώς απύσχα (Jennifer L Kruse. et. Al, 2018).

Σκοπός- Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε το κατά πόσο η ανθεκτικότητα στη θεραπεία καταθλιπτικών ασθενών συνδέεται με τον φλεγμονώδη βιοδείκτη, hs-CRP. Για το σκοπό αυτό συγκρίθηκαν τα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων σε ομάδα ασθενών που πληρούσε τα κριτήρια για ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, στην οποία εφαρμόστηκε ΗΣΘ ως θεραπεία εκλογής, με τα επίπεδα των ίδιων παραγόντων μιας ομάδας ασθενών με ΜΚΔ που ανταποκρίθηκε στην *per os* αντικαταθλιπτική αγωγή.

Μεθοδολογία - Η αξιολόγηση διενεργείται σε ασθενείς (n=43), 25 ασθενείς με TRD και 18 ασθενείς με αποκρινόμενη σε φαρμακευτική αγωγή ΜΚΔ (ομάδα control) (διαγνωσμένοι με βάση τα κριτήρια του DSM-V), λαμβάνοντας δείγμα περιφερικού αίματος για ανάλυση των παραγόντων σε συγκεκριμένα χρονικά πλαίσια . Ο επιλεγόμενος ανοσολογικός παράγοντας προς ανάλυση ήταν η hs-CRP, ενώ τα κριτήρια συμμετοχής των ασθενών περιλάμβαναν αυστηρά την συμπτωματολογία της ΜΚΔ, αποκλείοντας οργανική ή φαρμακοεπαγόμενη/ουσιοεπαγόμενη αιτιολογία. Συγκεκριμένα, για τους ασθενείς με TRD η πρώτη και τελευταία αιμοληψία πραγματοποιήθηκαν πριν την 1η και μετά τη 12η συνεδρία ECT (που έλαβε χώρα σε ακαδημαϊκό κέντρο παραπομπής, Αιγινήτειο Νοσοκομείο Αθηνών) , ενώ παράλληλα στους ασθενείς με control πραγματοποιήθηκαν οι αιμοληψίες στην έναρξη και στην λήξη της νοσηλείας τους στον ίδιο νοσοκομειακό χώρο. Ταυτόχρονα, γίνονταν καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής τους και των μεταβολών της, εκτιμήσεις συμπτωματολογίας τους με τις κλίμακες HAM-D, MADRS, στις προαναφερθείσες χρονικές περιόδους και της κλινικής εικόνας των ασθενών καθημερινά από εκπαιδευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Τα προσωπικά δεδομένα συλλέχθηκαν την περίοδο 10/2019-12/2020.

Αποτελέσματα - Σε διμεταβλητές αναλύσεις , εμφανίστηκαν υψηλότερα επίπεδα στις κλίμακες HAM-D-17 και MADRS στην ομάδα control (n=18) κατά την έναρξη, ενώ στη λήξη και οι δύο κλίμακες παρουσίασαν βελτίωση. Οι διακυμάνσεις αυτές στις τιμές συσχετίστηκαν με τις αντίστοιχες διακυμάνσεις στα επίπεδα hs- CRP ($p<0.002$). Για την ομάδα TRD (n=25), η hs-CRP παρουσίασε τις ίδιες μεταβολές με την ομάδα control, με τις κλίμακες HAM-D-17 και MADRS να ξεκινούν σε υψηλά επίπεδα και να παρουσιάζουν μια ήπια βελτίωση , αλλά όχι πλήρη απουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων ($p<0.001$). Η hs-CRP στην ομάδα control ξεκίνησε σε πιο υψηλά επίπεδα συγκριτικά με την ομάδα TRD και παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στις τιμές, ενώ δεν έλλειψε ένα εύλογο ποσοστό στην ομάδα του TRD που πραγματοποίησε μια μικρή αύξηση.

Συμπεράσματα - Ενώ τα ευρήματα της μελέτης φέρουν αποτελέσματα στατιστικά σημαντικά, οι μεγάλες διακυμάνσεις στις τιμές και το μικρό μέγεθος δείγματος δεν επιτρέπουν την αναγνώριση της hs-CRP προγνωστικό παράγοντα κατάθλιψης, σε υπόστρωμα φλεγμονώδους λειτουργίας. Οξείες αλλαγές στην hs-CRP μπορεί να αντανakλούν αιχμές στη φλεγμονώδη απόκριση κατά την εφαρμογή των αντικαταθλιπτικών θεραπειών εκλογής, αλλά όχι απαραίτητα στη διάθεση. Οι επιπλέον μελέτες είναι απαραίτητες για την αναγνώριση των φλεγμονωδών βιοδεικτών ως καθοδηγητικών προς την θεραπευτική αντιμετώπιση της TRD.

Λέξεις κλειδιά: Μείζων Καταθλιπτική διαταραχή, Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, hs-CRP, βιοδείκτες

1. Abstract

Introduction- Major depressive disorder is the most common severe mental disorder with a lifetime prevalence of up to 17% (Kessler et al., 2003). Evidence-based treatments are available to improve symptoms in most patients. However, according to the most important sequence study of The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR * D), in which the results were analyzed after several standardized stages of treatment, 33% of patients do not meet only the four, successive stages of their participation in the treatments, according to criteria (Rush et al 2006). The same results, regarding treatment-resistant depression (TRD), have been shown in more recent studies (Juan Qiao et. Al, 2019).

Over the past two decades, a growing area of preclinical and clinical research has been accumulating data linking psychiatric illness to inflammatory processes. Most of this data came from an attempt to link these disorders, in particular major depressive disorder (MDD), to the biology of stress. The data from these studies appear to enhance the possibility of an "initial common pathway" by which immune / inflammatory factors in combination with stress biomarkers cause changes in brain structure and function (Raison CL et al, 2006). Inflammation, and especially C-reactive protein (CRP), is associated with depression, and its levels have been shown to vary and even change after antidepressant treatment.

In terms of resistance to depression, comparative studies and meta-analyses show that electroconvulsive therapy (ECT) is probably the most effective intervention (non-pharmacological) acute phase treatment for resistance to depression, but its clinical response varies. Despite studies evaluating the course of inflammatory change during ECT, both CRP and other inflammatory, pre-inflammatory, and anti-inflammatory markers, evaluation of biomarkers as prognostic markers of response to treatment is clearly absent (Jennifer L Kruse. Et al., 2018).

Aim- The present study investigated whether resistance to the treatment of depressed patients was associated with the inflammatory biomarker, hs-CRP. For this purpose, the levels of inflammatory factors in a group of patients who met the criteria for treatment-resistant depression, in which ECT was used as the treatment of choice, were compared with the levels of the same factors in a group of patients with MDDs responding to per os antidepressant.

Methodology - Evaluation is performed in patients (n = 43), 25 patients with TRD and 18 patients with drug-responsive MDD (control group) (diagnosed according to DSM-V criteria), taking a peripheral blood sample for blood factor analysis in specific time frames. The selected immune factor for analysis was hs-CRP, while the criteria for patient participation strictly included the symptoms of MDD, excluding organic or drug-induced / substance-induced etiology. Specifically, for patients with TRD, the first and last blood sampling was performed before the 1st and after the 12th ECT session (which took place at an academic referral center, Aeginiteio Hospital of Athens), while at the same time the control patients (MDD patients) underwent blood sampling at the beginning and at the end of their treatment in the same hospital. At the same time, their medication and its changes were recorded, their symptomatology assessments with the scales HAM-D-17 and MADRS, in the aforementioned time periods and the clinical picture of patients daily by trained medical staff. Personal data were collected during the period 10 / 2019-12 / 2020.

Results - In two-variable analysis, higher levels appeared on the HAM-D-17 and MADRS scales in the control group (n = 18) at the beginning, while at the end both scales showed improvement. These fluctuations in values were correlated with the corresponding fluctuations in hs-CRP levels ($p < 0.002$). For the TRD group (n = 25), hs-CRP showed the same changes as the control group, with the HAM-D-17 and MADRS scales starting at high levels and showing a slight improvement, but not a complete absence of depression symptoms ($p < 0.001$). The hs-CRP in the control group started at higher levels compared to the TRD group, and showed a greater decrease in prices, while a reasonable percentage was not lacking in the TRD group which made a small increase.

Conclusions - While the findings of the study yield statistically significant results, large fluctuations in values and small sample size do not allow the identification of hs-CRP prognostic factor of depression, on a substrate of inflammatory function. Acute changes in hs-CRP may reflect peaks in the inflammatory response when selecting antidepressants of choice, but not necessarily in the mood. Additional studies are needed to identify inflammatory biomarkers as guidelines for the treatment of TRD.

Keywords: Major Depressive Disorder, Electroconvulsive Therapy, hs-CRP, Biomarkers

2. Εισαγωγή

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) είναι μια ετερογενής διαταραχή με σημαντικά συμπτωματική αλληλεπικάλυψη με άλλες ψυχιατρικές, αλλά και σωματικές διαταραχές. Προέρχεται από την αλληλεπίδραση των γονιδίων ευαισθησίας και επιβλαβή περιβαλλοντικά γεγονότα, ιδίως από αγχογόνα (Josipa Vlainić, et al.,2016). Παρόλο που αποτελεσματικές φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες είναι διαθέσιμες για την ΜΚΔ, 30-40% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στις τρέχουσες στρατηγικές, είτε δεν απαντούν είτε δεν ανέχονται τη θεραπεία, κάνοντας έτσι λόγο για «ανθεκτικότητα» (Bauer ME,et al.,2019). Είναι γνωστό πως, αν και δεν υπάρχει ευρεία συμφωνία ως προς τον επίσημο ορισμό, η «ανθεκτική» κατάθλιψη (TRD) κοινώς ορίζεται ως ανεπαρκής απάντηση σε δύο ή περισσότερες συνεδρίες από μονοθεραπεία με τρία διαφορετικά αντικαταθλιπτικά επαρκούς δοσολογίας και διάρκειας για το προηγθέν επεισόδιο (Ionescu DF et al,2015).

Η συνειδητοποίηση της κατανόησης και της ετερογενούς αιτιοπαθογένειας της TRD εφαρμόζεται όλο και περισσότερο για την κατανόηση του ανοσοποιητικού συστήματος και ενισχύει την λήψη κατάλληλων αποφάσεων στην φαρμακοθεραπεία. Επειδή ένας μεγάλος αριθμός μελετών επιβεβαιώνει την συνεισφορά του ενεργού ανοσοποιητικού συστήματος και τους παράγοντες εμφάνισης της TRD, είναι απαραίτητη η τροποποίηση της ήδη υπάρχουσας εφαρμοζόμενης φαρμακοθεραπείας, καθώς και η διερεύνηση νέων επιλογών υπό την ήδη υπάρχουσα γνώση περί των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (Vojvodic J. et al,2019)

Έχει αποδειχθεί ότι η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), η ανισορροπία μεταξύ των αντι- και των προ- φλεγμονωδών κυτοκινών, η εξάντληση των νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη και/ή ντοπαμίνη) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), η διαταραγμένη γλουταμινεργική (GABA) μετάδοση παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης (Allgulander C, et al.,2007). Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της κατάθλιψης, και οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες έχουν προταθεί ως πιθανές θεραπείες (Dean OM,2017).

Σε μετα-αναλύσεις με κεντρική ερευνητική υπόθεση τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και τη συσχέτισή τους με την αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία ή πρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με TRD, φάνηκε μείωση των αξιολογήσεων κατάθλιψης στο τελικό σημείο της θεραπείας και αύξηση του ποσοστού θετικής απόκρισης (Joshua D Rosenblat,et al.,2006). Επιπλέον σε συγκριτικές μελέτες σε πληθυσμούς με εφαρμογή πιο παρεμβατικών τρόπων αντιμετώπισης της TRD, την ηλεκτροσπασμοθεραπεία

(ECT), αποδείχθηκε πως υπάρχει θετική συσχέτιση της ανοσοαπόκρισης που προκαλείται από την επίδραση της τάσης του ρεύματος στον HPA, έχοντας ως αποτέλεσμα ρυθμό ύφεσης στο τελικό σημείο της θεραπείας και μείωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. (Müller N. Et al,2018)

Κατανοώντας την παθοφυσιολογία της καταθλιπτικής συνδρομής και του συμπορευόμενου στρες, σε ανθεκτικό ή μη πλαίσιο, η φλεγμονώδης ανοσοαπόκριση και τα παραγόμενα επίπεδα κυτοκίνης έχουν συσχετιστεί τόσο με κατάθλιψη όσο και με κόπωση σε ένα μεγάλο όγκο βιβλιογραφίας. Προηγούμενες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει αύξηση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNFα, ιντερλευκίνες (IL)-6, IL-8, IL-1, σε άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη. Παράλληλα, επιπλέον μελέτες φέρουν το αποτέλεσμα της μείωσης του επιπέδου των τιμών της IL-1β (οι μελέτες διαφωνούν σχετικά με το αν υφίσταται μόνο σε αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's) ή και σε άλλα αντικαταθλιπτικά), IL-4, IL-6, IL-10 (Chieh-Hsin L et al,2019). Οι προφλεγμονώδεις αυτές κυτοκίνες συντίθενται στα αρχικά στάδια της φλεγμονής και προκαλούν τη δημιουργία ενός αριθμού πρωτεϊνών οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένων της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (Tanaka T. Et al, 2014). Με αυτήν τη λογική οι μεταβολές των τιμών εκτίμησης ανοσολογικής και φλεγμονώδους συνδρομής είναι δυνατόν να διαταραχθούν με την εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και στρες.

Παράλληλα, αναφέροντας τις φλεγμονώδεις μεταβολές σε πλαίσιο ανθεκτικότητας, οι παρεμβατικοί τρόποι αντιμετώπισης της TRD (ηλεκτροσπασμοθεραπεία, διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου) προκαλούν εξίσου μεταβολές τις οποίες εύλογα οφείλουμε να παρατηρήσουμε. Εστιάζοντας στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT), έχει βρεθεί πως μεταβάλλει τα επίπεδα κυτοκίνης (van Buel EM et al,2015, Guloksuz S et al,2014, Zincir S et al,2016). Ύστερα από μια μόνο συνεδρία ECT, αυξημένες συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης (IL) -1β, IL-6, (TNF)-α, CRP έχουν παρατηρηθεί, χωρίς συνεχή αύξηση μετά από επαναλαμβανόμενες θεραπείες. Μια μικρή μελέτη έδειξε, κατά τη διάρκεια του ECT, πως αυξημένα τα επίπεδα του TNF-α πριν από τη θεραπεία σε ασθενείς με κατάθλιψη μετά τη θεραπεία ομαλοποιήθηκαν. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε πως η κλινική ύφεση των ασθενών συσχετίστηκε με μείωση την IL-6, CRP κατά τη διάρκεια των θεραπειών (Jarventausta K et al, 2017). Έτσι, αν και υπάρχουν αποδεικτικά που αξιολογούν την τροχιά της φλεγμονώδους αλλαγής κατά την πορεία του ECT, η αξιολόγηση των φλεγμονωδών βιοδεικτών ως προγνωστική θεραπεία απουσιάζει πλήρως από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η αποδρομή συμπτωμάτων μπορεί να έχει πολλαπλά οφέλη στη φροντίδα καταθλιπτικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου για να οργανωθούν φαρμακευτικές και μη θεραπευτικές στρατηγικές. Επομένως, η επιπλέον προσπάθεια συσχετισμού της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας με τις ανοσολογικές απαντήσεις του ανθρώπινου οργανισμού με συνεχείς μελέτες και έρευνες προβλέπεται να φέρει ευεργετικά αποτελέσματα στις μεταβολές στα σήματα των νευροδιαβιβαστών, στη λειτουργία του ΚΝΣ και κατ' επέκταση τη διαχείριση του άγχους, την μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και την βελτίωση της ποιότητας ζωής. (Josipa Vlainić, et al.,2016).

3. Θεωρητικό υπόβαθρο

3.1. Επιστημονικά δεδομένα των τελευταίων ετών για ζητήματα ανθεκτικότητας στην κατάθλιψη

Ορισμός – Σταδιοποίηση TRD

Η ΜΚΔ είναι μια από τις πιο συχνές ασθένειες παγκοσμίως και κατατάσσεται 4^η στις κορυφαίες θανατηφόρες παθήσεις στο Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ,2019). Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν μελετηθεί διεξοδικά τις τελευταίες 3 δεκαετίες και αντιπροσωπεύουν μια καθιερωμένη και πολύ αποτελεσματική θεραπεία της ΜΚΔ. Παρόλα αυτά, έως το 60% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται με 100% επιτυχία στη φαρμακευτική αγωγή (Cipriani et al., 2018) . Σύμφωνα με τις μελέτες στην κοινότητα, το εύρημα του επιπολασμού αποτελεί 2 με 3 φορές παραπάνω στην ΜΚΔ συγκριτικά με επιπολασμούς διαφορετικών ψυχοπαθολογιών , δίνοντας έτσι την πληροφορία πως στο 1/3 ή και ½ των περιστατικών κατάθλιψης εμφανίζουν παραπάνω από 1 επεισόδιο καταθλιπτικής συνδρομής στο ίδιο έτος (Muhammad Ishrat Husain et al,2019). Για την αντιμετώπιση του ζητήματος αυτού, μια συγκεκριμένη θεματική συνάντηση του International College of Neuropsychopharmacology στην Πράγα το 2017 επικεντρώθηκε στη διάγνωση, την επιδημιολογία και τους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς, καθώς και νέους τρόπους θεραπείας για ανθεκτική στην θεραπεία κατάθλιψη (Treatment Resistant Depression-TRD).

Αν και έχουν προταθεί πολλοί ορισμοί για το TRD, ως γενική συναίνεση φαίνεται να είναι οι 2 ανεπιτυχείς δοκιμές κατά την αντικαταθλιπτική δια του στόματος (per os) θεραπεία (Daphne Voineskos et al,2020). Η μελέτη Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), η οποία ήταν η μεγαλύτερη νατουραλιστική μελέτη για την ΜΚΔ

μέχρι σήμερα, ανέφερε πως τα ποσοστά ύφεσης στην πρώτη δοκιμή θεραπείας ήταν περίπου το 1/3, ενώ καθώς αυξάνονταν οι θεραπευτικές δοκιμές, ο ρυθμός ύφεσης όλο και αυξανόταν εξίσου. Η STAR*D υπέδειξε πως το 1/3 των ασθενών με ΜΚΔ είναι πιθανό να αντιμετωπίζουν TRD (Rush JA et al,2018). Αυτοί οι ασθενείς επηρεάζονται στην λειτουργικότητά τους ως προς τον επαγγελματικό και κοινωνικό τομέα, ενώ αποτελούν και από τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στην κατηγορία της πάθησης καταθλιπτικής συνδρομής, και ίσως και των συναισθηματικών διαταραχών. Τα επίμονα συμπτώματα κατάθλιψης συχνά μεταφράζονται σε εκθετικές αυξήσεις εργασιακής απώλειας και ιατρικού κόστους , σε σύγκριση με τις περισσότερες ανταποκρινόμενες σε φαρμακευτική αγωγή μορφές ασθενειών.

Αρκετά μοντέλα σταδιοποίησης έχουν προταθεί παράλληλα για την ταξινόμηση των επιπέδων ανθεκτικότητας της κατάθλιψης. Το αρχικό μοντέλο το πρότειναν οι Thase and Rush (2010) που περιελάμβανε επίπεδα αντοχής στη θεραπεία. Το συγκεκριμένο μοντέλο κυμαινόταν από μία αποτυχημένη δοκιμή φαρμακευτικής αγωγής ως την έλλειψη ανταπόκρισης στο ECT. Ένα επιπλέον μοντέλο σταδιοποίησης αποτελούσε η μέθοδος σταδιοποίησης του Massachusetts General Hospital με την τεκμηρίωση της προσεκτικής βελτιστοποίησης των δόσεων των φαρμάκων και του αριθμού των αποτυχημένων δοκιμών. Παράλληλα, τα κριτήρια του Souery παρέχουν μια ελαφρώς διαφορετική προσέγγιση για τη σταδιοποίηση καθώς προτείνουν τον ορισμό της TRD ως οποιαδήποτε μειωμένη αποτυχία επαρκούς δοκιμής μιας φαρμακευτικής αγωγής (6-8 εβδομάδες), ενώ, ταυτόχρονα, η μέθοδος σταδιοποίησης Maudsley αξιολογεί την αντίσταση της θεραπείας στην κατάθλιψη με έναν άλλο πιο «πολυδιάστατο» τρόπο (Daphne Voineskos et al,2020).

Ο αντίκτυπος και η έννοια της TRD συνοψίζονται από τους Demyttenaere και Van Duppen (Demyttenaere and Van Duppen, 2018) σκιαγραφώντας πως υπάρχει πολυδιάστατη προσέγγιση αυτής και επιπλέον απόκλιση μεταξύ των διαγνωστικών κριτηρίων και των στοιχείων στην αξιολόγηση της κατάθλιψης μέσω κλιμάκων. Οι συνάδελφοί τους υποδεικνύουν πως μπορεί να υπάρχει σημαντική επίδραση στα χαρακτηριστικά των ασθενών, η οποία προβάλλεται συγχυτικά με τη λεγόμενη «ψευδο-αντίσταση» . Συνάμα, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η επιρροή και η επιβάρυνση της TRD συγκαταλέγεται εκτός κλίμακας στο πεδίο των συναισθηματικών διαταραχών και γιγαντώνεται (με αρνητικό πρόσημο) όσον αφορά στην οικονομική κατάσταση των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι οικονομικές εκτιμήσεις αναφέρουν πως η ετήσια οφειλόμενη οικονομική ζημία λόγω ΜΚΔ ανέρχεται στα 83 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ (Muhammad Ishrat Husain et al,2019). Οι ίδιοι, επιπλέον, τονίζουν πως η TRD συνδέεται συχνά με αυτοκτονικό ιδεασμό χωρίς,

ωστόσο, αυτοκτονικής αιτιολογίας θνησιμότητα, με αποτέλεσμα πιθανώς την καταφυγή των ιδίων των ασθενών στο αίτημα προς υποβοηθούμενο θάνατο στις επιτρεπόμενες χώρες.

Ευρήματα αιτιοπαθογένειας TRD

Η υποκείμενη γενετική της TRD εξετάζεται και περιγράφεται για μελλοντικές προοπτικές μελέτες από European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). Σε συστηματικές ανασκοπήσεις, οι μελέτες της γενετικής του TRD, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων του γονιδιώματος κάθε ασθενούς καθώς και με πληροφορίες από ήδη υπάρχουσες αναλύσεις γονιδίων ασθενών με TRD, συλλέγονται, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που έχουν μέχρι τώρα συζητηθεί και τις προτάσεις βελτίωσης σχεδιασμού μελλοντικών μελετών. Η επισκόπηση υποδεικνύει πως η βελτίωση είναι δυνατή εάν συγκεντρωτικές δοκιμές ξεκινήσουν να ενσωματώνονται στο μέλλον των φαρμακο-γονιδιωματικών σπουδών, ενδεχομένως χρησιμοποιώντας κριτήρια προτεραιότητας παραγόντων/γονιδίων και αύξηση ανάλυσης παραγόντων και κλινικο-δημογραφικών predictors στην TRD. Ωστόσο, κλινικά guidelines, όπως αυτά από Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (2014), προτείνουν οι λειτουργικοί γονότυποι του κυτοχρώματος να λαμβάνονται υπόψη σε ορισμένες θεραπείες για την κατάθλιψη. Είναι προφανές βάσει αυτής της γνώσης πως οι γενετικοί έλεγχοι των πολυμορφισμών σε 2 γονίδια (CYP2D6 und CYP2C19) μπορεί να είναι βοηθητικοί σε ορισμένους ασθενείς με TRD που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που μεταβολίζεται από τα συγκεκριμένα κυτοχρώματα, αποκλείοντας έτσι την πιθανότητα μεταβολικών διαταραχών.

Επιπρόσθετα, η ομάδα NIH με επικεφαλής τον Zarate (Kadriu et al., 2019) σε αυτό το θέμα συνοψίζει τη συνάφεια του γλουταμινεργικού συστήματος να αναπτύξει αντικαταθλιπτικές θεραπείες ταχείας δράσης, διότι οι παραδοσιακές μονοαμινεργικές υποθέσεις υπολείπονται κατά έναν μεγάλο βαθμό της ικανότητάς τους να παρέχουν μια πλήρη εικόνα της MKΔ. Προς ενίσχυση της παραπάνω πληροφορίας, με βάση ορισμένα άρθρα, η δυσλειτουργία της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων προτύπων στην παθοφυσιολογία της MKΔ, ενώ σε φυσιολογική λειτουργία δύναται να λειτουργήσει ως σταθεροποιητικό του συναισθήματος (και κατ' επέκταση της ανηδονίας) σε ασθενείς με TRD.

Παράλληλα με τις μελέτες στον γονότυπο των ασθενών, ο όμιλος της Βιέννης με επικεφαλής τον Lanzenberger και Kasper (Höflich et al., 2018) ξεκίνησε μελέτη επικεντρωμένη στο μηχανισμό του αισθήματος της ανταμοιβής, της ανηδονίας και της

κατάθλιψης σε ασθενείς με TRD , συλλέγοντας δεδομένα από ζώα και ανθρώπους με σκοπό την απεικόνιση της λειτουργίας του δικτύου κωδικοποίησης για την ανταμοιβή, υπό το υπόστρωμα του αισθήματος της ανηδονίας. Μελετώντας αυτή τη φορά , έτσι, τον φαινότυπο των ασθενών, από τις παρεχόμενες πληροφορίες, είναι εμφανές πως η βελτιστοποίηση των μεθοδολογικών προσεγγίσεων χρειάζεται να συμπεριλάβει μετρήσεις για την ανηδονία στις ψυχιατρικές διαταραχές, για να βελτιωθεί με τη σειρά του η μέτρηση του επιπολασμού των παθολογικών φαινότυπων τέτοιας μορφής.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις TRD

Από το πλήθος μελετών στα εργαλεία εύρεσης, είναι προφανές ότι η αιτιοπαθογένεια της ΜΚΔ έχει προκαλέσει τεράστιο ενδιαφέρον για τη θεραπεία όσον αφορά στην αντιμετώπιση της ανθεκτικότητας. Οδηγώντας πλέον τους ασθενείς σε πιο παρεμβατικούς τρόπους αντιμετώπισης της καταθλιπτικής συνδρομής τους, οι τρεις φαρμακολογικές θεραπείες εγκεκριμένες από το Food and Drug Administration (FDA), για συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με TRD είναι η αριτιπραζόλη, ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης και η μπρεξπιπραζόλη. Επιπλέον μόνο τρεις μη φαρμακολογικές θεραπείες έχουν εγκριθεί για τη συγκεκριμένη φύση της ασθένειας, ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), η διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS), η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις -rTMS

Το TMS χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως ερευνητικό εργαλείο για τη διερεύνηση των λειτουργιών του εγκεφάλου και για μελέτες νευροψυχιατρικών παθήσεων. Η συνεχής πρόοδος της τεχνολογίας TMS σύντομα κατέστησε δυνατή την χορήγηση πολλαπλών παλμών σε σύντομο χρονικό διάστημα, τεχνική που πλέον τώρα είναι γνωστή ως rTMS. Το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα του rTMS αναφέρθηκε αρχικά από τους Pascual-Leone et al το 1962 και αμέσως μετά πολλοστά νευροψυχιατρικά κέντρα σε όλον τον κόσμο άρχισαν να διερευνούν την αποτελεσματικότητα του rTMS στη θεραπεία της ΜΚΔ.

Το rTMS περιλαμβάνει μαγνητική εστιακή διέγερση μέσω του τριχωτού της κεφαλής. Το ρεύμα που προκαλείται από το ηλεκτρομαγνητικό πηνίο διεγείρει τα νευρικά κύτταρα παίζοντας έτσι θυμορρυθμιστικό ρόλο. Είναι περιοριστικό για τους ασθενείς που φέρουν αγωγίμα , σιδηρομαγνητικά ή μαγνητικά ευαίσθητα μέταλλα στο κεφάλι ή ακόμη και σε απόσταση 30 εκατοστών από το πηνίο θεραπείας , διότι δεν επιτρέπεται να υποβληθούν σε αυτήν την διαδικασία. Οι συνεδρίες γίνονται καθημερινώς, ενώ έχουν συνήθως διάρκεια 40 λεπτών για 2 έως 6 εβδομάδες, με υψηλό κόστος σε κάθε συνεδρία.

Θεωρείται συνήθως μια λογική επιλογή για οξεία θεραπεία του TRD σε αντίθεση με το VNS και τη φαρμακοθεραπεία. Το FDA ενέκρινε για πρώτη φορά την συσκευή του rTMS τον Οκτώβριο του 2008, δηλώνοντας πως το rTMS «υποδεικνύει τη θεραπεία της MKΔ σε ενήλικες ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιτύχουν ικανοποιητική βελτίωση από ένα προηγούμενο αντικαταθλιπτικό φάρμακο στην ελάχιστη ή και παραπάνω αποτελεσματική δόση και διάρκεια στο τρέχον επεισόδιο» (Melkerson MN,2008). Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το rTMS περιλαμβάνουν καρηβαρία, συγκοπικά επεισόδια και παροδικές αλλαγές στην ακοή (Rossi S et al,2009). Παρόλο που το rTMS ενέχει κίνδυνο επιληπτικής κρίσης (Belmaker B et al, 2003), φέρεται να μην έχει γνωστικούς κινδύνους όπως το ECT (Rossi S et al,2009).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις - ECT

Το ECT χρησιμοποιείται από τις ΗΠΑ από το 1930. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της κατάθλιψης και σε ορισμένες υποομάδες ατόμων με σχιζοφρένεια, κατατονίες (ανεξαρτήτως αιτιολογίας) και ανθεκτική μανία. Ο πρωταρχικός ρόλος στην κατάθλιψη είναι η ανθεκτικότητα στη θεραπεία ή η ανοχή. Περιλαμβάνει τη διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος σε σημεία του εγκεφάλου με σκοπό την πρόκληση επιληπτικών κρίσεων. Δε χρησιμοποιείται συνήθως ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή σε πρακτική πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Εξαιρέσεις αποτελούν οι περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης όπως η άρνηση λήψης τροφής, κατατονική κατάσταση ή σε αυτοκαταστροφικές απόπειρες ή ακόμη και πρακτικές. Θεωρείται η πιο αποτελεσματική θεραπεία για TRD.

Το ECT προϋποθέτει γενική αναισθησία και χρήση μυοχαλαρωτικού φαρμάκου για την πρόληψη έντονων μυϊκών σπασμών, πόνου, τραυματισμού κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Οι θεράποντες ιατροί τιτλοποιούν τις δοσολογίες για να διασφαλίσουν πως οι ασθενείς θα λάβουν το επαρκές ερέθισμα , αποφεύγοντας την υπερδοσολογία (Health Quality Ontario,

2016). Τα τελευταία χρόνια η τεχνική αυτή έχει βελτιωθεί σημαντικά και μπορεί με μεγαλύτερη ασφάλεια να ανακουφίσει ασθενείς με TRD. Σύμφωνα με πρωτόκολλο του Canadian Psychiatric Association (Enns MW et al, 2001), το ECT έχει σαφώς καθορισμένα πλέον πρότυπα για πρακτική, ενδείξεις και αντενδείξεις, εξαλείφοντας έτσι ένα μεγάλο μέρος πιθανών επιπλοκών. Η αποτελεσματικότητα του ECT μπορεί να σχετίζεται με τις παραμέτρους του ερεθίσματος, συμπεριλαμβανομένης της θέσης των ηλεκτροδίων, της δοσολογίας των επικουρικών φαρμακευτικών αγωγών, τη δοσολογία της κυματομορφής της ηλεκτρικής ενέργειας (Bradley N Gaynes et al, 2011). Οι συνεδρίες γίνονται 2 έως 3 φορές την εβδομάδα, ενώ έχουν συνήθως διάρκεια 30 λεπτών με διαχειρίσιμο κόστος σε κάθε συνεδρία.

Οι έρευνες δείχνουν επίσης πως παρά τις σωματικές ασθένειες, τις συν-νοσηρότητες ή τη γνωστική εξασθένηση λόγω προχωρημένη ηλικίας ή διαταραχής νευρολογικής, οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανέχονται αυτήν την παρεμβατική πρακτική, ενώ οι νεότεροι ηλικιακά ασθενείς μπορεί να επιδείξουν καλύτερη ανταπόκριση (Tew JD Jr et al, 1999, Van Der Wurff FB et al, 2003).

Επειδή το ECT είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιεί αναισθησία, ενέχει επίσης ελαφρούς κινδύνους για τους ασθενείς από την ίδια τη διαδικασία. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η οπισθόδρομη αμνησία ή η έντονη κεφαλαλγία που ύστερα από ένα μικρό χρονικό διάστημα και την άμεση λήψη φαρμακευτικής αγωγής αντιρρόπησης αντιμετωπίζονται (Harm-Pieter Spaans et al, 2013), ενώ δύναται να εμφανιστούν γνωστικά ελλείμματα μετά τις συνεδρίες ECT, τα οποία παρέρχονται (Lisanby SH, 2007).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις - VNS

Το VNS περιλαμβάνει χειρουργικά τοποθετημένα ηλεκτρόδια γύρω από το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο. Η συσκευή VNS αποτελείται από μια γεννήτρια με στρογγυλή μπαταρία που εμφυτεύεται στο τοίχωμα του θώρακα και συνδέεται με σύρματα που σπειρώνονται κατά μήκος του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η διαδικασία περιλαμβάνει την πραγμάτωση χειρουργείου για την εμφύτευση των ηλεκτροδίων διάρκειας 30 έως 60 λεπτών και μόλις εμφυτευθούν οι παλμοί στο νεύρο χορηγούνται ανά 5 λεπτά (Shuchman M, 2007). Η συνολική διάρκεια αυτής της παρέμβασης είναι 10 εβδομάδες, ενώ μπορεί να παραταθεί ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με επιληψία. Βρέθηκε επίσης ταυτόχρονα να σταθεροποιεί τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών. Το FDA ενέκρινε το VNS για TRD τον Ιούλιο του 2005, με την ένδειξη « συμπληρωματική μακροχρόνια θεραπεία χρόνιας ή υποτροπιάζουσας κατάθλιψης για ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω που αντιμετωπίζουν MKΔ και δεν έχουν επαρκή απάντηση σε 4 ή περισσότερες κατάλληλες αντικαταθλιπτικές θεραπείες». Το κόστος των συσκευών είναι υπέρογκο, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται τα έξοδα της χειρουργικής επέμβασης και του νοσοκομείου. Αν και το αρχικό κόστος του VNS είναι πολύ υψηλό, μπορεί να εξοικονομήσει χρήματα για ασθενείς με VNS μακροπρόθεσμα. Μία μελέτη ανέφερε μακροπρόθεσμες εξοικονομήσεις με VNS σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα VNS, εκτιμώντας εξοικονόμηση 2.974\$ και 23.539\$ ανά ασθενή ετησίως σε 5 και 8 χρόνια ζωής συσκευής, αντίστοιχα (Cohen LJ et al, 2008).

Θεραπεία με VNS αφορά σε ασθενείς που έχουν 4 ή περισσότερες αποτυχίες ως προς τη απάντηση σε αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή. Οι εκτιμήσεις προϋδεάζουν για μια μακροπρόθεσμη αντικαταθλιπτική δράση συγκριτικά με άλλες θεραπείες, καθώς τα οφέλη του VNS για το TRD ενδέχεται να μην πραγματοποιηθούν πλήρως για 6 έως 12 μήνες (Rush AJ et al, 2005). Επιπλέον, το VNS ενέχει χειρουργικούς κινδύνους και σχετίζεται με παρενέργειες όπως βήχα, αυχεναλγία, δύσπνοια (George MS et al, 2005).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις – Φαρμακοθεραπεία

Η επαύξηση ή η συμπληρωματική θεραπεία περιλαμβάνει την προσθήκη ενός επιπλέον φαρμάκου, μη αντικαταθλιπτικής δράσης εξ ορισμού, σε μια φαρμακοθεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Παρακάτω, καταγράφονται οι τρεις βασικές συμπληρωματικές θεραπείες που έουν καταγραφεί και μελετηθεί έναντι άλλων φαρμάκων συγκριτικά, ακόμη και έναντι placebo (Zhou X et al, 2015)

Ο πρώτος λόγος γίνεται για το Λίθιο. Το λίθιο είναι ένα φυσικό άλας που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως ψυχιατρική θεραπεία στη δεκαετία του 1960. 146 Στοιχεία για την επαύξηση της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας με το λίθιο προέρχονται από μελέτες που περιλαμβάνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA) (Crossley NA et al, 2007), ενώ υπάρχουν λιγότερα αποδεικτικά στοιχεία για αύξηση σε τρέχουσες αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRIs. Μια μελέτη από τους Baumann et al (1996) έδειξε όφελος στην ενίσχυση της δράσης της σιταλοπράμης με λίθιο, με αποτέλεσμα ποσοστό απόκρισης 60% σε 24 ασθενείς, σε σύγκριση με ποσοστό απόκρισης 14% στο εικονικό φάρμακο. Η δοκιμή STAR *

Δ ανέφερε μια ύφεση 16% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν σιταλοπράμη επαυξημένη με λίθιο. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη μεγάλης κλίμακας, διατηρήθηκαν τα επίπεδα λιθίου σε αρκετά χαμηλά επίπεδα, το οποίο μπορεί να συνέβαλε και στον χαμηλό ρυθμό απόκρισης (Nierenberg AA et al, 2006). Οδηγίες μεγάλων κλιμάκων, συμπεριλαμβανομένης της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA) , προτείνουν το λίθιο ως μια αποτελεσματική στρατηγική αύξησης σε ΜΚΔ. Στην πραγματικότητα, μια μετα-ανάλυση πιο πρόσφατα καταρτίστηκε με δεδομένα πως το λίθιο είναι εξίσου αποτελεσματικό με το περισσότερα κοινά αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς που συνταγογραφούνται για την ίδια ακριβώς πρακτική, ενισχυτικά (Nelson JC et al, 2014). Παρά τα στοιχεία αυτά, και την αντι-αυτοκτονική φύση του λιθίου, συνεχίζει να παραμένει λιγοστά χρησιμοποιούμενο και υπο-συνταγογραφούμενο (Post RM, 2018).

Επόμενος τρόπος ενίσχυσης της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας είναι το T3. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών είναι γνωστό ότι έχουν σημαντικό αποτέλεσμα στη διάθεση. Η τριωδοθυρονίνη (T3) είναι συνήθως η μορφή ορμόνης του θυρεοειδούς που συνταγογραφείται στην αύξηση της αντικαταθλιπτικής αγωγής για την ενίσχυση της φαρμακοθεραπείας (Aronson R et al, 1996). Αυτό φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού, καθώς το T3 μπορεί να επηρεάσει την δραστηριότητα του ΚΝΣ. Όπως και με το λίθιο, οι αρχικές μελέτες T3 εκτελέστηκαν προς αναζήτηση αύξησης της φαρμακοθεραπείας σε TCA (Aronson R et al, 1996, Prange AJ Jr et al, 1969). Στην ενίσχυση των SSRIs, μελέτες έχουν αναφερθεί σε πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα.. Ωστόσο, στη δοκιμή STAR * D, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι της αύξησης με το λίθιο, με το ρυθμό ύφεσης ύστερα από χορήγηση/αύξηση T3 να πέφτει στο 24,7% (Nierenberg AA et al, 2006). Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι το T3 είναι γενικά καλύτερα ανεκτό από το λίθιο μικροσκοπικά και απαιτεί σημαντικά λιγότερη κλινική παρακολούθηση.

Τελικώς, για τη διαχείριση της κατάθλιψης μη αποκρινόμενης σε φαρμακευτική αγωγή έχουν μελετηθεί ευρέως τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς. Σε αντίθεση με το λίθιο και το T3, αντιψυχωσικής δεύτερης γενιάς (SGAs) έχουν ερευνηθεί ως συμπληρωματικές θεραπείες σε συνδυασμό ιδιαίτερα με την τρέχουσα θεραπεία πρώτης γραμμής (δηλ. SSRIs και SNRIs). Καθώς τα SGA είναι φάρμακα που αναπτύχθηκαν σχετικά πρόσφατα, για το συμφέρον των φαρμακευτικών εταιρειών ήταν αξιόλογο να διερευνηθεί εάν τα φάρμακα μπορούσαν να είναι χρήσιμα για τη θεραπεία συναισθηματικών ασθενειών και ως εκ τούτου να εγκριθούν για να χρησιμοποιηθούν και σε περαιτέρω κατηγορίες διαταραχών. Είναι γνωστό ότι

τα SGA έχουν κάποια επίδραση στους υποδοχείς σεροτονίνης και επομένως μπορεί να είναι αποτελεσματικό σε συνδυασμό με SSRI / SNRIs στη θεραπεία του TRD. Συγκεκριμένα, κουετιαπίνη (Bauer M et al, 2009, El-Khalili N et al, 2010), αριπιπραζόλη (Berman RM et al, 2007, Berman RM et al, 2011), ολανζαπίνη (Shelton RC et al, 2001) και ρισπεριδόνη (Mahmoud RA et al, 2007) έχουν καλά αποδεικτικά στοιχεία για την αύξηση της αντικαταθλιπτικής θεραπείας για TRD. Η κουετιαπίνη σε δόση 300 mg την ημέρα έδειξε έως και Απόκριση 48% και ύφεση 24,5% σε συνδυασμό με SSRIs και έκτοτε έχει εγκριθεί για συμπληρωματική θεραπεία της MKΔ από το FDA (Bauer M et al, 2009, El-Khalili N et al, 2010). Η Ολανζαπίνη εξετάστηκε σε συνδυασμό με φλουοξετίνη καταδεικνύοντας 60% απόκριση σε ένα δείγμα 28 ασθενών με TRD (Shelton RC et al, 2001).

Σε ένα γενικότερο πλαίσιο, σκοπός της ψυχιατρικής ειδικότητας είναι να βελτιστοποιήσει το αποτέλεσμα της απόκρισης στην αντικαταθλιπτική αγωγή σε ασθενείς με ανθεκτικότητα. Τόσο οι οδηγίες CANMAT όσο και η NICE για τη θεραπεία της MKΔ έχουν συστάσεις για τον καλύτερο τρόπο βελτιστοποίησης φαρμακοθεραπείας όταν ένας ασθενής παρουσιάζει μερική ή καμία απόκριση συμπτωμάτων σε μια αρχική αντικαταθλιπτική δοκιμή. Η πλειονότητα των ασθενών που αναζητούν φαρμακοθεραπεία για την MKΔ ξεκινούν αρχικά με SSRIs ή SNRIs ως θεραπείες πρώτης γραμμής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως υπάρχουν λίγες συγκεκριμένες ενδείξεις ότι η μετάβαση σε φάρμακα από την ίδια κατηγορία αντικαταθλιπτικών είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για MKΔ. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει στο ότι η λήψη κατηγοριών φαρμάκων μετά από μη ανταπόκριση στην αρχική κατηγορία εκλογής αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας αυξάνει τα ποσοστά απόκρισης. Οι Thase et al (2002) και Peselow et al (1989) εξέτασαν τη μετάβαση από φάρμακα SSRI / SNRI σε TCA, ειδικά την ιμιπραμίνη, και ανέφεραν συνολικά ποσοστά απόκρισης 44-73%. Οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAOI) περιλαμβάνουν φάρμακα όπως τρανυλκυπρομίνη, φαινελζίνη και μοκλοβεμίδη. Αυτά είναι αναστολείς των ενζύμων MAO-A και B και είναι πολύ αποτελεσματικοί ως αντικαταθλιπτικά. Η πλειονότητα των μελετών που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της μετάβασης σε MAOI πραγματοποιήθηκαν με εναλλαγή από ένα TCA, και παρουσίασαν ποσοστά απόκρισης έως και 60% (Thase ME et al, 1992). Ένα βήμα του STAR * D συνέκρινε την τρανυλκυπρομίνη με ένα συνδυασμό μιρταζαπίνης και βενλαφαξίνης σε μια ομάδα ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί σε τρεις δοκιμές φαρμάκων. Δυστυχώς, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην απόκριση μεταξύ των δύο ομάδων, με μόνο 6,9% ύφεση

στην ομάδα της τρανυλκυπρομίνης, η οποία επίσης υπέφερε χαμηλότερη ανοχή στους MAOI (McGrath PJ et al,2006).

Σύγκριση μεταξύ των μη φαρμακολογικών αντικαταθλιπτικών θεραπειών

Ο παρακάτω πίνακας (πιν. 1) παρέχει μια περίληψη των βασικών μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των χρήσεών τους, των τεχνικών παραμέτρων, των κοινών παρενεργειών και των αντενδείξεων. Λαμβάνοντας υπόψη το κόστος, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τη διάρκεια θεραπείας και το αναμενόμενο χρονικό διάστημα απόκρισης καταλήγουμε πως ο πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενος παρεμβατικός τρόπος αντιμετώπισης αποτελεί το ECT. Φέρει ποσοστά 70% αρχικής απόκρισης από τις πρώτες 6 συνεδρίες ακόμη (εξατομικεύεται ο αριθμός αναλόγως με τη βαρύτητα της νόσου) (Michael J Ward et al,2020).

Υπάρχει μια κρίσιμη ανάγκη για νέες θεραπείες για TRD . Έχει φανεί πως οι χαμηλές δόσεις κεταμίνης - ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA - έχουν δείξει υπόσχεση την ταχεία θεραπεία ασθενών με TRD (Maurizio F.,2020), ενώ έχει αρχίσει η χρήση του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνη – S-εναντιομερές της κεταμίνης- που υπόσχεται έως τώρα καλύτερη διαχείριση των ασθενών στο μέλλον (Fernanda S Correia-Melo et al, 2018).

Παρόλο που όλα αυτά τα έγγραφα χρησιμοποιούν τη συντομογραφία «TRD» για την ανθεκτικότητα στην κατάθλιψη, οφείλουμε να γνωρίζουμε πως αυτός ορισμός πιθανόν να μην είναι αποδεκτός από τους ασθενείς ή την μη ψυχιατρική κοινότητα.

Πίνακας 1

Κύριοι παράγοντες για τις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις	Rtms	ECT	VNS
Περιγραφή	Εστιακή μαγνητική διέγερση μέσω του τριχωτού της κεφαλής χωρίς τη χρήση αναισθησίας	Προκλητές επιληπτικές κρίσεις με χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος δια του εγκεφαλου. Προηγείται χορήγηση μυοχαλαρωτικού αι αναισθητικού φαρμάκου.	Χειρουργικά τοποθετημένα ηλεκτρόδια γύρω από το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο για τη ρύθμιση της διάθεσης και τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων
Χρήση	Κατάθλιψη, μανία, άγχος, σχιζοφρένεια, επιληψία, νόσος του Πάρκινσον	Κατάθλιψη, Σχιζοφρένεια, Κατατονία, Μανία	Κατάθλιψη, επιληψία
Μέσος όρος Διάρκειας	40 λεπτά καθημερινά (συνήθως τις καθημερινές) για 2-6 εβδομάδες	2-3 φορές/εβδομάδα, για 3-4 εβδομάδες	30 δευτερόλεπτα κάθε 5 λεπτά, για 10 εβδομάδες
Συνήθης Δοσολογία	<1-20 Hertz	millicoulombs	Ένταση> 1 milliamperes (mA), Συχνότητα 1-145 hertz
Αντενδείξεις	Παρουσία αγωγίμων, σιδηρομαγνητικών ή άλλων μαγνητικών ευαίσθητων μετάλλων στην κεφαλή ή εντός 30 εκατοστών από το πηνίο επεξεργασίας. Παρουσία εμφυτευμάτων που ελέγχονται από φυσιολογικά σήματα. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων.	Αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών σε ασθενείς με ασταθή καρδιακή νόσο, ισχαιμία, αρρυθμίες, αιμορραγία ή αυξημένη ενδοκράνια πίεση	Διμερής ή αριστερή εκτομή πνευμονογαστρικού νεύρου. Οι ασθενείς με εμφυτεύματα δεν πρέπει να λαμβάνουν διαθερμία βραχείων κυμάτων, διαθερμία μικροκυμάτων ή διαθερμία υπερήχων.

Μέθοδοι αντιμετώπισης TRD και χαρακτηριστικά τους

3.2. Επιστημονικά δεδομένα για ζητήματα ψυχοπαθολογίας κατάθλιψης επηρεασμένης από φλεγμονώδεις διαταραχές

Κεντρικοί και περιφερικοί δείκτες φλεγμονής στην κατάθλιψη

Η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με φλεγμονώδεις δείκτες από το 1985 (Ader R et al,1985, Maes M et al,2012, Skaper SD et al,2014). Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, αυξημένος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων και αλλαγές στο μεταβολισμό του σιδήρου αποτελούν ορισμένοι από τους λόγους συσχέτισης της ανοσολογικής απόκρισης. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι συγκρίσιμες με ήδη καθιερωμένους δείκτες φλεγμονής (μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης ορού και ψευδαργύρου) που είναι παρόντες κατά τη διάρκεια επεισοδίων κατάθλιψης (Maes M et al, 1996).

Οι έρευνες τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν φέρει επανάσταση ως προς την τρέχουσα κατανόηση της κατάθλιψης. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ κατάθλιψης και εκφυλιστικών, φλεγμονωδών, γενετικών, λειτουργικών και διαφόρων άλλων τύπων διαταραχών. Από τότε που ο Smith (Smith RS, 1991) παρουσίασε μια μελέτη των επιπτώσεων των κυτοκινών στην καταθλιπτική συμπεριφορά, διαπιστώνεται πως η αιτιολογία και η παθογένεση της κατάθλιψης πλέον γίνεται σημείο έρευνας. Τότε πλέον η πλειοψηφία των ερευνών επικεντρώνεται στη συνύπαρξη της κατάθλιψης με αγγειακές και φλεγμονώδεις διαταραχές. Έχουν αναφερθεί πολλές μελέτες σε αυτούς τους δεσμούς και προτάθηκαν πολλοί μηχανισμοί (Patel A, 2013). Επιπλέον, έχουν συσχετιστεί φλεγμονώδεις διαταραχές με αλλαγές στη συμπεριφορά (Dantzer R, 2009, Maes M et al, 2012). Ως αποτέλεσμα αυτών των ευρημάτων, φλεγμονές και τα μεμονωμένα συστατικά τους (όπως φλεγμονώδεις κυτοκίνες), συσχετιζόμενα γονίδια και άλλοι πολυμορφισμοί, καθώς και η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν γίνει το επίκεντρο μελλοντικών ερευνών.

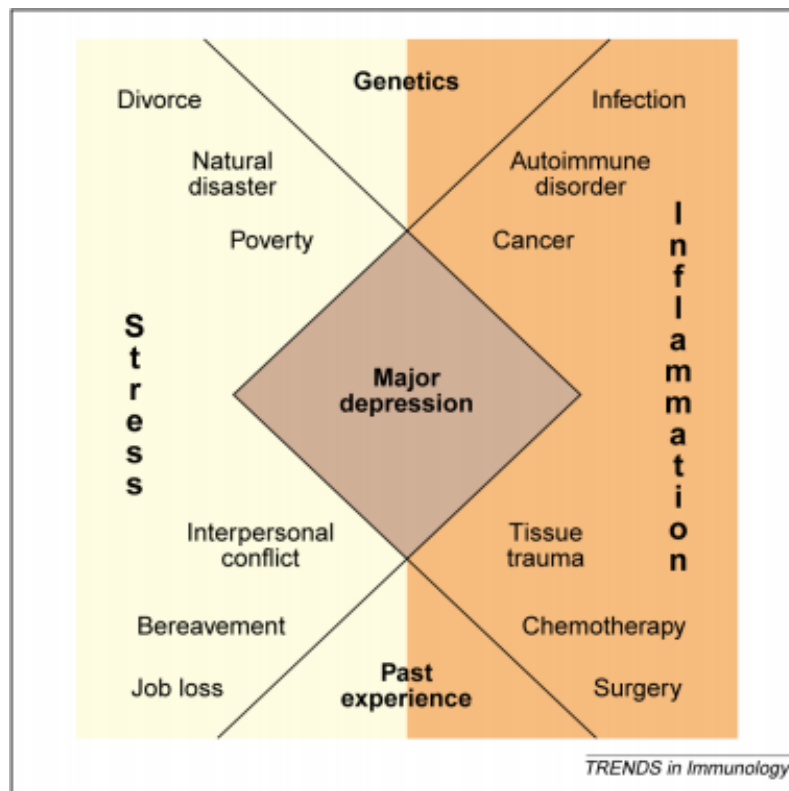
Η συμπεριφορά ασθενείας, που αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Hart (Hart BL, 1988), χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, λήθαργο, ύπνο και διαταραχές της όρεξης, μειωμένη περιποίηση εαυτού, που προέκυψαν ως συνέπεια ενός μολυσματικού ερεθίσματος. Πολλά από αυτά τα αποτελέσματα αργότερα αποδόθηκαν στο IL-1, μια από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της πορείας λοίμωξης (Patel A, 2013). Αναφέρθηκε στο ίδιο πείραμα ότι η κεντρική χορήγηση ενός ανταγωνιστή ανέστειλε αποτελεσματικά τα προαναφερθέντα συμπεριφορικά αποτελέσματα σε ένα ζώο στο οποίο η IL-1β εγχύθηκε ενδοπεριτοναϊκά. Ωστόσο, η υπερθερμία και η αναβλητικότητα στη συμπεριφορά δεν επηρεάστηκε (Kent S et al, 1992). Ο Hart σημείωσε τη συμπεριφορά της ασθένειας ως εξελικτική στρατηγική για την καταπολέμηση των οργανισμών που προκαλούν ασθένειες. Ωστόσο, η παρατηρούμενη σχέση μεταξύ της διάθεσης και των φλεγμονωδών αλλαγών οδήγησε στην υπόθεση ότι μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ των κυτοκινών και αλλαγών στη συμπεριφορά υπάρχει, και οι προοπτικές ήταν υποσχόμενες στο να διευκρινίσουν περαιτέρω την παθοφυσιολογία της καταθλιπτικής ασθένειας.

Τα επεισόδια της κατάθλιψης έχουν χαρακτηριστεί από αύξηση στα επίπεδα διαφόρων δεικτών φλεγμονής, κεντρικά και περιφερικά. Στα κυτταρικά συστατικά του ανοσοποιητικού σύστημα έχει δείξει αυξημένη δραστηριότητα σε ορισμένες κατηγορίες κυττάρων και μειώσεις σε άλλα (Irwin M, 1999, Cruess DG et al, 2005, Evans DL et al, 2002). Φυσικά τα δολοφονικά κύτταρα βρέθηκαν να μειώνονται με επαυξημένη απελευθέρωση IL-6

κατά τη διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων (Pike JL et al, 2006). Τα επίπεδα της IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) αναφέρθηκαν ότι είναι υψηλότερα σε άτομα με κατάθλιψη σε σύγκριση με μη καταθλιπτικά άτομα. Επιπλέον, ήταν δηλωμένο ότι οι τρεις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, IL-6, TNF και η IL-1β εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία στη συγκεκριμένη ασθένεια (Brebner K et al, 2000).

Στρες και φλεγμονώδεις δείκτες: ρόλος στην κατάθλιψη

Η φλεγμονή είναι η απαραίτητη *-sine qua non-* προϋπόθεση της παθολογίας, οπότε είναι κατανοητό πως οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί να συμβάλλουν στην κατάθλιψη στο πλαίσιο της ιατρικής ασθένειας, επομένως δυνητικά αντιπροσωπεύοντας το πενταπλάσιο μεγαλύτερο επιπολασμό της κατάθλιψης σε άτομα με ευρεία σειρά ιατρικών διαταραχών (Alesci S, et al, 2005). Ωστόσο, δεν είναι τόσο προφανές τι μπορεί να οδηγήσει αυξημένη φλεγμονή σε ασθενείς με ΜΚΔ που είναι πιθανώς σωματικά υγής. Μια πιθανότητα είναι η επίδραση του στρες στην ανοσοαπόκριση.



Πηγή: "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression"-Trends Immunol. 2006 January ; 27(1): 24–31.

Το ψυχολογικό άγχος είναι ένας κοινός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΜΚΔ σε κάθε διαφορετική κουλτούρα που εξετάζεται, και τα περισσότερα αρχικά επεισόδια προηγούνται από ένα αναγνωρίσιμο στρες (Kendler KS, et al, 2000) . Συνεπώς, με την ιδέα ότι το άγχος

μπορεί να παρέχει μια σύνδεση μεταξύ της κατάθλιψης και της φλεγμονής, όλο και αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι το ψυχολογικό στρες ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και τις οδούς σηματοδότησής τους στην περιφέρεια και το ΚΝΣ.

Σε εργαστηριακά ζώα, μια ποικιλία ψυχολογικών στρεσογόνων παραγόντων (π.χ. συγκράτηση, έκθεση σε ανοιχτό πεδίο ή κοινωνική απομόνωση) αυξάνουν τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1β και TNF-α, σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη συναισθηματική ρύθμιση, καθώς και στην περιφέρεια (Kendler KS, et al,2000). Επιπλέον, οι αλλαγές συμπεριφοράς που προκαλούνται στα τρωκτικά από την κοινωνική απομόνωση μπορούν να αντιστραφούν με ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση του διαλυτού ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1 (IL-1ra) (Pugh CR, et al,1999). Η ενεργοποίηση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης φαίνεται επίσης ότι μεσολαβεί σε άλλες σχετιζόμενες με το στρες βιοχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, απαιτείται TNF-α για την παραγωγή το μονοξειδίου του αζώτου στο ΚΝΣ μετά το στρες ακινητοποίησης (Kendler KS, et al,2000), και το IL-1-b έχει βασικό ρόλο στην αναστολή της έκφρασης νευρικού αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο στον ιππόκαμπο αρουραίων μετά από κοινωνική απομόνωση. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα είναι το γεγονός ότι το άγχος και η επαγόμενη απώλεια νευρικών κυττάρων στα τρωκτικά συνδέεται με αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-α και NP-κΒ (Kendler KS, et al,2000).

Στους ανθρώπους, το οξύ άγχος (π.χ. εργαστηριακά προκλητό στρες) και το χρόνιο άγχος (συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης κοινωνικής δικτύωσης - υποστήριξης) έχουν συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή ή / και απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και με μειώσεις στις αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10 (Raison CL,et al, 2006).

Το IL-6 έχει προταθεί να είναι κεντρικό στις συστηματικές συνέπειες του ψυχολογικού στρες, μεσολαβώντας στρες μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και κατεχολαμινών που οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη, ανωμαλίες πήξεως και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Carvalho LA et al, 2015, McInnis CM et al, 2014). Ομοίως, η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με συστηματικές ασθένειες που συνεπάγεται πρόκληση προφλεγμονώδους κατάστασης. Για παράδειγμα, τα επίπεδα της IL – 6 έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνονται με την ηλικία (Ershler WB et al, 2000) και σχετίζονται με τη γνωστική ευημερία. Παρατηρήθηκε πως χρόνιο απρόβλεπτο στρες μπορεί να προκαλέσει μείωση της κινητικής δραστηριότητας (καταθλιπτική συμπεριφορά), καθώς και ευνοεί την

αθηροσκλήρωση μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), IL-6 και αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειακών κυττάρων μόριο προσκόλλησης 1 και μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης (Zhang T et al, 2010). Διαπιστώθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης ενώ οι πρωτεΐνες οξείας φάσης μειώθηκαν κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου κατάθλιψης, που υποδηλώνει ότι η κατάθλιψη ξεκινά μια φλεγμονώδη απόκριση στο σώμα. Το κοινωνικό άγχος στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-6, με αποτέλεσμα τελικά την ενεργοποίηση τον άξονα HPA και τις μεταβολικές του συνέπειες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος (Yudkin JS et al, 1999). Παρατηρήθηκε η IL-6 να αυξάνεται στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) σε ασθενείς με διαταραχή μετατραυματικού στρες (Baker DG et al, 2001). Φλεγμονώδεις αλλαγές έχουν επίσης αναφερθεί με συνέπεια με την έκθεση σε σύντομες χρονικές περιόδους άγχους. Το οξύ άγχος έχει συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων της IL-1β σε αρουραίους (Nguyen KT et al, 1998). Επιπλέον, ασθενείς με οξεία κατάθλιψη και προηγουμένως μη θεραπευμένοι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονώδους κυτοκίνης, IL-1β στο CSF (Levine J et al, 1999).

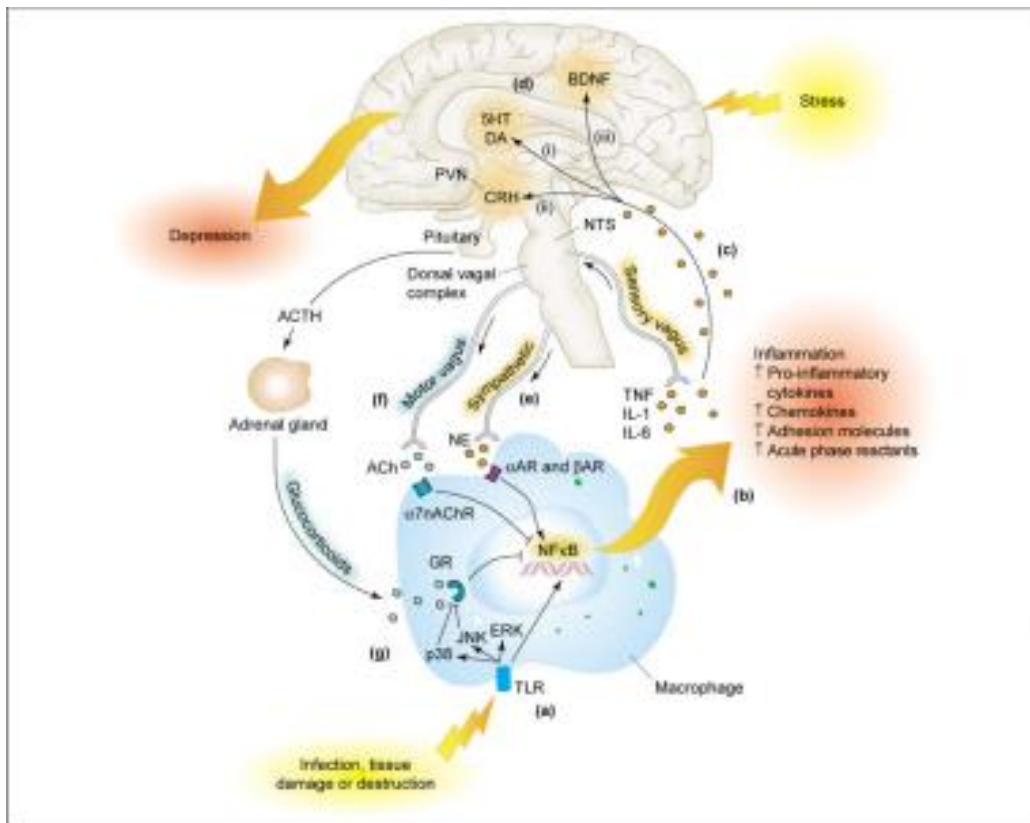
Μια ανάλυση μικροσυστοιχιών DNA του γηράσκοντος εγκεφάλου δημιούργησε ένα προφίλ έκφρασης γονιδίου που υποδηλώνει τη σήμανση φλεγμονώδους έκφρασης, οξειδωτικό στρες και μειωμένη νευρωνική πλαστικότητα και νευροτροφική υποστήριξη (Prolla TA, 2002). Σε αυτήν την ανάλυση στο ήμισυ τους αυτά τα γονίδια που ρυθμίστηκαν με την ηλικία βρέθηκε να σχετίζονται με φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Η υπερκινητικότητα του άξονα HPA είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα και ευθύνεται για τις αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Μια μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 16 γυναίκες που υπέφεραν από ΜΚΔ και 16 υγιή άτομα ελέγχου, διαπίστωσε ότι η βασική συγκέντρωση της κορτιζόλης ήταν σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με κατάθλιψη σε σχέση με το ποσοστό των υποκειμένων ελέγχου (Choi SH et al, 1998). Έτσι, η κεντρική και περιφερειακή φλεγμονή έχουν τεκμηριωθεί ως σχετικές παράμετροι για αλλαγές στη διάθεση.

Είναι ενδιαφέρον ότι η επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να παρέχει επίγνωση των μειώσεων στις επίκτητες ανοσολογικές αντιδράσεις που βρέθηκαν τόσο στο άγχος όσο και στην κατάθλιψη. Για παράδειγμα, οι προκαλούμενες από το στρες μειώσεις στις αντιδράσεις αντισωμάτων IgM και IgG σε

ανοσοποίηση με αιμοκυανίνη βρέθηκε να εξασθενεί σημαντικά όταν οι αρουραίοι υπέστησαν προκατεργασία με IL-1ra . Συνδυάζοντας δεδομένα που υποδηλώνουν ότι ο TNF-α μπορεί να διαταράσσει σημαντικά τη σηματοδότηση T-κυττάρων, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η υπερβολική ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσοαπόκρισης μετά το άγχος και κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης μπορεί να έρθει σε βάρος της μειωμένης κυτταρικής και χημικής ανοσοαπόκρισης που αποκτήθηκε (Raison CL et al, 2006).

Η ενεργοποίηση του συστήματος στρες μπορεί να προάγει την παραγωγή κυτοκίνης μέσω πολλών μηχανισμών. Παρά την καταστολή ορισμένων ανοσολογικών διεργασιών και την ενεργοποίηση των συμπαθητικών, το νευρικό σύστημα έχει συνδεθεί σε αρκετές μελέτες με την προφλεγμονώδη ενεργοποίηση στην περιφέρεια, η οποία μπορεί, με τη σειρά της, να επηρεάσει φλεγμονώδεις διεργασίες στο ΚΝΣ (Raison CL et al, 2003). Για παράδειγμα, εμφανίζεται επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση του NP-κΒ σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος να εξαρτάται από τη νορεπινεφρίνη και να μπορεί να ακυρωθεί με αποκλεισμό α1-αδρενοϋποδοχέα . Παρομοίως, η διέγερση του β-αδρενοϋποδοχέα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την γονιδιακή έκφραση και παραγωγή πρωτεϊνών TNF-α, IL-1β και IL-6 σε κύτταρα μυοκαρδίου , και χρόνια χορήγηση β-αποκλειστών μειώνει τα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα σε συνδυασμό με τη συμπτωματική βελτίωση ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Mayer B, et al.2005). Η κολπική απόσυρση σε απόκριση στο στρες μπορεί επίσης να προάγει τη φλεγμονή, δεδομένης της απόδειξης ότι η κολπική δραστηριότητα αναστέλλει την ενεργοποίηση του NFκΒ (και την απελευθέρωση του TNF-α από μακροφάγα) μέσω χολινεργικής σηματοδότησης μέσω της α-7 υπομονάδας του υποδοχέα νικοτινικής ακετυλοχολίνης (Pavlov VA et al, 2005). Πράγματι, μειωμένος κολπικός τόνος, όπως εκδηλώνεται από μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, έχει συσχετιστεί με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες στις γυναίκες με στεφανιαία νόσο (Raison CL et al, 2006).. Το άγχος και η κατάθλιψη έχουν συσχετιστεί με μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού . Τέλος, το χρόνιο στρες προάγει την ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε γλυκοκορτικοειδή, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή κυτοκίνης και το οποίο θα μπορούσε επίσης να απελευθερώσει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα από τον ανασταλτικό έλεγχο, περαιτέρω προώθησης της φλεγμονώδους ενεργοποίησης (Raison CL et al, 2003).



Πηγή: "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression"-Trends Immunol. 2006 January ; 27(1): 24–31.

Συσχέτιση ΜΚΔ με φλεγμονώδεις μεταβολές

Μελέτες αναφέρουν σταθερά ότι ομάδες ατόμων με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) καταδεικνύουν αυξημένα επίπεδα μιας ποικιλίας περιφερικών φλεγμονωδών βιοδεικτών σε σύγκριση με ομάδες ατόμων χωρίς κατάθλιψη. Αυτά τα ευρήματα ερμηνεύονται συχνά με το νόημα πως η ΜΚΔ, ακόμη και σε ιατρικά υγιή άτομα, μπορεί να περιγράφει ή ακόμα και να περιγράφεται ως μια φλεγμονώδης κατάσταση (Raison C et al, 2011).

Πριν από δέκα χρόνια, η ιδέα ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη της ΜΚΔ ήταν από μόνη της τόσο νέα που θα μπορούσε (και το έκανε) να υποστηρίξει ολόκληρα σχόλια και εκτιμήσεις. Αντίθετα, μια τρέχουσα αναζήτηση Medline αποκάλυψε 37 άρθρα κριτικής δημοσιευμένα από τον Ιανουάριο του 2009 που σχετίζονται ειδικά με συσχετίσεις μεταξύ κατάθλιψης ή θεραπεία κατάθλιψης και ανοσολογικών φλεγμονωδών παραγόντων (Raison C et al, 2011).

Είναι άξια αναζήτησης η συμβολή των φλεγμονωδών διεργασιών στην πλειοψηφία ή και μόνο σε ένα υποσύνολο καταθλιπτικών παρουσιάσεων, ενώ τα παρακάτω δεδομένα έρχονται για να ενισχύσουν την υπόθεση αυτή. Αρχικά, αυτό που πραγματικά αναφέρουν οι μελέτες είναι ότι κατά μέσο όρο, η μέση τιμή για έναν πίνακα φλεγμονωδών μεσολαβητών τείνει να είναι υψηλότερη σε καταθλιπτικές ομάδες από ό, τι σε ομάδες με άτομα χωρίς κατάθλιψη. Σε ορισμένες μελέτες, αυτή η αύξηση του μέσου όρου είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη φλεγμονή, όπως δείκτης μάζας σώματος και φύλο. Σε άλλες μελέτες, η διαφορά μεταξύ καταθλιπτικών και μη καταθλιπτικών ομάδων εξαφανίζεται όταν λαμβάνονται υπόψη αυτοί οι τύποι παραγόντων (πολλοί από τους οποίους υπερεκπροσωπούνται στην κατάθλιψη) (Howren MB et al, 2009). Κατά δεύτερον, οι αυξήσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών στοιχείων που παρατηρούνται σε ομάδες καταθλιπτικών ατόμων είναι μειωμένες σε σχέση με τις αυξήσεις που συνήθως παρατηρούνται σε αυτοάνοσες ή μολυσματικές ασθένειες, με μέσες τιμές κατάθλιψης συνήθως όχι υπερβαίνοντας δύο έως τρεις φορές τις τιμές που βρέθηκαν σε υγιείς ομάδες ελέγχου. Συνεπώς, οι μέσες τιμές για φλεγμονώδεις δείκτες σε ομάδες κατάθλιψης είναι συνήθως στην «φυσιολογική» περιοχή όταν έχουν τεθεί τέτοιοι κανόνες, όπως συμβαίνει με το CRP (Pasco JA et al, 2010). Με αυτόν τον τρόπο, φαίνεται η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και αυξημένης φλεγμονής είναι συντριπτική. Όπως αποδεικνύεται, η κατάθλιψη απέχει πολύ από το να είναι μια κατάσταση που να χαρακτηρίζεται από αξιόπιστη - αλλά συχνά ελαφρά αυξημένη - φλεγμονώδη δραστηριότητα. Ταυτόχρονα, οι ασθένειες με ενδείξεις σχετικά αυξημένης φλεγμονώδους σηματοδότησης περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρκίνος, διαβήτης και άνοια. Αντίθετα, ακόμη και μικρές αυξήσεις της φλεγμονής - όπως παρατηρούνται στην κατάθλιψη - είναι αρκετές για να προβλέψουν πιθανή μελλοντική ανάπτυξη και πορεία της νόσου. Τέλος, ένα τρίτο σημείο- ζωτικής σημασίας για την κατανόηση της φύσης μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης- είναι οι τιμές για κάθε δεδομένο φλεγμονώδη δείκτη που πάντα αλληλεπικαλύπτονται μεταξύ ομάδων καταθλιπτικών και μη καταθλιπτικών ατόμων, ανεξάρτητα από το πόσο υψηλότερη είναι η μέση τιμή του δείκτη στην ομάδα κατάθλιψης. Επομένως, δεν είναι πρωτάκουστο για την υψηλότερη τιμή σε οποιαδήποτε συγκεκριμένη μελέτη να είναι στην ομάδα χωρίς κατάθλιψη και η χαμηλότερη τιμή να είναι στην ομάδα κατάθλιψης. Το πιο σημαντικό, επίσης, είναι ότι ένα μεγάλο ποσοστό της καταθλιπτικής ομάδας σε οποιαδήποτε εφαρμοσμένη μελέτη θα έχει τιμές παρόμοιες με αυτές της μη καταθλιπτικής ομάδας. Από την άλλη πλευρά, ακόμη και αν και οι τιμές τείνουν να κατανέμονται ομοιόμορφα σε ολόκληρο το εύρος και στις δύο ομάδες, καταθλιπτικούς και μη πληθυσμούς, συνήθως περίπου το ένα τρίτο της ομάδας κατάθλιψης έχουν τιμές που είναι

σαφώς υψηλότερες από την πλειοψηφία των ατόμων χωρίς ψυχοπιεστικά και συνεπαγόμενα καταθλιπτικά χαρακτηριστικά. Το παραπάνω δεδομένο είναι υπεύθυνο για τη διαπίστωση ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονή (Dowlati Y et al, 2010).

Από τη μία πλευρά, η σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και της αυξημένης φλεγμονής μπορούν να θεωρηθούν ως πιθανές, έτσι ώστε οποιοδήποτε άτομο με κατάθλιψη έχει τέτοιο-και-τόσο αυξημένο κίνδυνο να αυξήσει φλεγμονώδεις δείκτες σε σύγκριση με κάποιον της ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς κατάθλιψη. Ωστόσο, αυτός ο τρόπος σκέψης - ενώ είναι απολύτως νόμιμος - φαίνεται κάπως ανεπαρκής επί εδάφους καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, διότι όπως προαναφέρθηκε, άλλοτε οι ασθενείς φέρουν αυξημένες τιμές δεικτών και άλλοτε όχι. Από αυτή την προοπτική, φαίνεται πιο λογικό να αναρωτιόμαστε αν άτομα με αυξημένη φλεγμονή αντιπροσωπεύουν έναν βιολογικά σχετικό «υπότυπο» της κατάθλιψης στην οποία οι ανοσοποιητικές και ανοσολογικές διαδικασίες σχετίζονται ιδιαίτερα με την ανάπτυξη ασθενειών.

Για να είναι αυτός ο «φλεγμονώδης υπότυπος» οντολογικά έγκυρος, φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές — μόνοι ή σε συνδυασμό - πρέπει να αποδεικνύεται ικανό να προκαλούν καταθλιπτικά συμπτώματα και στις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται σε πραγματικούς ασθενείς με κατάθλιψη. Αυτή η φλεγμονώδης ενεργοποίηση αξιόπιστα παράγει ένα καταθλιπτικό σύνδρομο με ισχυρή ομολογία με ιδιοπαθή ΜΚΔ σε πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν θεραπεία με ιντερφερόνη (IFN) -α ως πηγή χρόνιας έκθεσης σε κυτοκίνες (Capuron L et al, 2009, Raison CL et al, 2005). Σε υψηλές δόσεις θεραπείας με ιντερφερόνη, το 50% των ασθενών χωρίς κατάθλιψη πριν από τη θεραπεία που μπορούσαν να πληρούν τα κριτήρια για ΜΚΔ εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας και πολύ υψηλότερο ποσοστό - ίσως 90% ή περισσότερο - θα εμφανίσουν τουλάχιστον ένα ή δύο σημαντικά καταθλιπτικά συμπτώματα (με την πιο συχνή, την κόπωση) (Capuron L et al, 2002). Συνεπώς, με επίκεντρο φλεγμονής σε αυτό το μοντέλο, σε ξεχωριστές μελέτες, η επαγόμενη από IFN-α αύξηση στην IL-6 και τη σηματοδότηση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) -α οδηγούν ταυτόχρονα σε πυροδότηση ή αναζωπύρωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Prather AA et al, 2009).

Ένα σημαντικό μειονέκτημα της θεραπείας με ένα ξεχωριστό περιορισμό της θεραπείας με IFN-α είναι ότι όταν χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς, προκαλεί αύξηση της κυτοκίνης, η κυτοκίνη χορηγείται σε παραπάνω από το φυσιολογικό δόσεις που δύναται να φέρουν αποτελέσματα σχετιζόμενα με την ενεργοποίηση των επιπέδων των

φλεγμονωδών δεικτών που φαίνεται να παρατηρείται στα ιατρικά υγιή άτομα με ΜΚΔ. Δεδομένης της πιθανής εγκυρότητας αυτής της ανησυχίας, είναι αξιοσημείωτο ότι πολύ πιο μέτρια βραχυπρόθεσμα ανοσοποιητικά ερεθίσματα (π.χ. δόση λιποπολυσακχαρίτη, εμβόλιο για τύφο) έχουν αποδοθεί επανειλημμένα για τα συναισθηματικά συμπτώματα κατάθλιψης / άγχους, ακόμη και αν δεν επαρκούν για να προκαλέσουν ΜΚΔ (Wright CE et al, 2005, Eisenberger NI et al, 2010) Αυτές οι μελέτες παρέχουν επίσης συγκλίνουσα ισχύ για τη χρήση του IFN-α ως πρότυπο σύστημα για την κατάθλιψη που προκαλείται από κυτοκίνη, δεδομένου ότι τα μέτρια ανοσοποιητικά ερεθίσματα που χρησιμοποιούν αλλαγές απόδοσης στη λειτουργική δραστηριότητα του εγκεφάλου είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια θεραπείας με IFN-α [Eisenberger NI et al, 2010, Harrison NA et al, 2009).

Δύο πρόσθετες αποδείξεις προσδίδουν αξιοπιστία στην πιθανότητα ότι τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών που παρατηρούνται σε ορισμένους ασθενείς με ΜΚΔ μπορεί να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία σε αυτήν την καταθλιπτική υποομάδα. Πρώτον, πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι ακόμη και τα ήπια αυξημένα επίπεδα CRP και IL-6 προβλέπουν ανεξάρτητα την επακόλουθη ανάπτυξη κατάθλιψης για μια δεκαετία ή περισσότερο, ακόμη και σε άτομα που δεν έχουν τρέχον ή παρελθοντικό ιστορικό κατάθλιψης κατά τον χρόνο της ανοσολογικής δοκιμασίας (Gimeno D et al, 2008). Αντίθετα, τα βασικά επίπεδα της κατάθλιψης δεν προβλέπουν αύξηση των φλεγμονωδών βιοδεικτών κατά την συνεχή παρακολούθηση (Gimeno D et al, 2008), υποδηλώνοντας έτσι ότι η συχνά παρατηρούμενη σχέση μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης μπορεί να εξηγηθεί καλύτερα από ένα αιτιώδες βέλος που εκτείνεται από τη φλεγμονή έως την κατάθλιψη και αντιστρόφως. Εάν οι φλεγμονώδεις διεργασίες συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου, θα μπορούσε κανείς να τις προβλέψει ως γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΜΚΔ και θα έπρεπε επίσης να τις συσχετίσει με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών. Δηλαδή, ότι μια απλή φυσιολογική διαδικασία - φλεγμονή - μπορεί να είναι μια κοινή οδός με την οποία οι παράγοντες της διαδικασίας να προκαλούν κίνδυνο. Περισσότερες άμεσες αποδείξεις για αυτήν την πιθανότητα προέρχονται από μια μελέτη του Capuron και των συναδέλφων (2008), οι οποίοι παρατήρησαν ότι η σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της κατάθλιψης εν μέρει αντιστοιχούσαν σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των IL-6 και CRP.

Αν και τα δεδομένα που παρουσιάζονται εφαρμόζονται σίγουρα σύμφωνα με την πιθανότητα οι φλεγμονώδεις διεργασίες να συμβάλλουν μόνο με σημαντικό τρόπο στην παθογένεση της ΜΚΔ στο υποσύνολο των ασθενών με ενδείξεις φλεγμονής, τίποτα δεν έχει

παρουσιαστεί να επιβεβαιώνει άμεσα αυτήν την υπόθεση. Μια τέτοια επιβεβαίωση θα απαιτούσε απόδειξη ότι μόνο άτομα με κατάθλιψη με αυξημένη δραστηριότητα σε φλεγμονώδεις οδούς μείωσαν τα συμπτώματά τους όταν αυτά μπλοκαρίστηκαν. Ακόμη και πιο πειστική θα ήταν η επίδειξη μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ των επίπεδων φλεγμονωδών βιοδεικτών και της συμπτωματικής ανταπόκρισης σε αντιφλεγμονώδη παρέμβαση, όπως η χορήγηση ενός ανταγωνιστή κυτοκίνης. Εξ όσων γνωρίζουμε, μόνο μια μελέτη έχει αναφέρει τέτοια δεδομένα. Οι Persoons et al. (2005) διαπίστωσε ότι άτομα με νόσο του Crohn και ΜΚΔ που εμφάνισαν ύφεση στα συμπτώματα κατάθλιψης μετά από έγχυση του TNF-α ανταγωνιστή infliximab είχε υψηλότερες συγκεντρώσεις CRP στο πλάσμα προ θεραπείας από ό, τι τα άτομα με νόσο του Crohn και ΜΚΔ που δεν κατάφεραν να επιτύχουν ύφεση.

Ο ρόλος της CRP και παράγωγα- Ανασκόπηση

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη οξείας φάσης, μια πρωτεΐνη πλάσματος που ανακαλύφθηκε αρχικά το 1930 από τους Tillet και Francis, ενώ ερευνούταν στους ορούς των ασθενών που έπασχαν από το οξύ στάδιο της μόλυνσης από πνευμονιόκοκκο, με την πρώτη ονομασία της να προέρχεται από την αντίδρασή του με κάψουλα (C) - πολυσακχαρίτης του *Pneumococcus* (Tillet WS et al, 1930). Παρουσία ασβεστίου, η CRP δεσμεύεται με πολυσακχαρίτες όπως η φωσφοχολίνη (PCh) σε μικροοργανισμούς και ενεργοποιεί την κλασική οδό συμπληρώματος της έμφυτης ανοσίας ενεργοποιώντας το C1q (Volanakis JE et al, 2001). Η CRP έχει πολλά ομόλογα, είναι μέλος της οικογένειας πεντραξίνης, η οποία περιλαμβάνει άλλα δομικά σχετιζόμενα μόρια όπως το αμυλοειδές Α του ορού (Gewurz H et al, 1982). Η μεταγραφική επαγωγή του γονιδίου CRP συμβαίνει κυρίως στα κύτταρα στο ήπαρ σε απόκριση σε αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών, ειδικά στην ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (Boras E et al, 2014).

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη εμφανίζει αυξημένη έκφραση κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ορισμένες καρδιαγγειακές παθήσεις και μολύνσεις. Ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, η συγκέντρωση CRP στο πλάσμα αποκλίνει κατά τουλάχιστον 25% κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών διαταραχών (Gabay C et al, 1999). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις CRP βρίσκονται στον ορό, με ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις να αυξάνουν τα επίπεδα έως και 1.000 φορές (Thompson D et al, 1999). Ωστόσο, όταν τελειώνει το ερέθισμα, οι τιμές CRP μειώνονται εκθετικά σε διάστημα 18-20 ωρών, κοντά στον χρόνο ημιζωής της CRP (Ridker PM, 2003). Τα επίπεδα CRP στο πλάσμα

αυξάνονται από περίπου 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ σε πάνω από 500 $\mu\text{g} / \text{mL}$ εντός 24-72 ωρών από σοβαρή βλάβη ιστού όπως τραύμα και προοδευτικό καρκίνο (Ciubotaru I et al, 2005). Η IL-6 αναφέρεται ότι είναι ο κύριος επαγωγέας της έκφρασης γονιδίου CRP, με την IL-1 να ενισχύει το αποτέλεσμα (Szalai AJ et al, 1998). Ωστόσο, παρόλο που η IL-6 είναι απαραίτητη για την επαγωγή γονιδίου CRP, δεν αρκεί να επιτευχθεί αυτό μόνο του (Weinhold B et al, 1997).

Η CRP παράγεται ως πρωτεΐνη, που ονομάζεται φυσική CRP (nCRP), η οποία μπορεί να αποσυνδεθεί ανεπανόρθωτα σε θέσεις φλεγμονής και μόλυνσης σε πέντε ξεχωριστά μονομερή, που ονομάζονται μονομερή CRP (mCRP). Το CRP συντίθεται κυρίως στα κύτταρα του ήπατος και από κύτταρα λείου μυός, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και λιποκύτταρα. Στοιχεία μελετών δείχνουν ότι τα οιστρογόνα με τη μορφή θεραπείας αντικατάστασης ορμονών επηρεάζουν τα επίπεδα CRP στους ηλικιωμένους. Έχοντας παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί ως δείκτης λοίμωξης και καρδιαγγειακών επεισοδίων, υπάρχουν πλέον αυξημένες ενδείξεις ότι η CRP παίζει σημαντικό ρόλο σε φλεγμονώδεις διεργασίες και αποκρίσεις ξενιστών σε λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της οδού συμπληρώματος, της απόπτωσης, της φαγοκυττάρωσης, της απελευθέρωσης νιτρικού οξειδίου (NO) και της παραγωγής των κυτοκινών, ιδιαίτερα της IL-6 και του TNF- α . Σε αντίθεση με τις πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις, τα ευρήματα της πρώιμης εργασίας για το CRP μπορεί να φαίνονται κάπως ασαφή και μερικές φορές αντικρουόμενα, δεδομένου ότι συχνά δεν προσδιορίστηκε ποια συγκεκριμένη CRP ισομορφή μετριέται σε πειράματα και αν οι αποκρίσεις που αποδόθηκαν στο nCRP οφείλονταν στην πραγματικότητα πιθανώς λόγω αποσύνδεσης σε μόλυνση με mCRP ή λιποπολυσακχαρίτη (LPS).

Επιπλέον, επειδή τα αντισώματα για mCRP δεν είναι διαθέσιμα στο εμπόριο, λίγα εργαστήρια είναι σε θέση να διεξάγουν μελέτες που διερευνούν την ισομορφή του mCRP. Παρά αυτά τα ζητήματα και το γεγονός ότι οι περισσότερες έρευνες CRP μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί σε αγγειακές διαταραχές, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ισόμορφα CRP έχουν ξεχωριστές βιολογικές ιδιότητες, με το nCRP να εμφανίζει συχνά περισσότερες αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες και σε άλλες παθήσεις σε σύγκριση με το mCRP. Η ισομορφή nCRP ενεργοποιεί την κλασική οδό συμπληρώματος, προκαλεί φαγοκυττάρωση και προωθεί την απόπτωση. Από την άλλη πλευρά, το mCRP προάγει τη χημειοτακτική δραστηριότητα και την πρόσληψη κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων σε περιοχές φλεγμονής και μπορεί να καθυστερήσει την απόπτωση. Οι ισομορφές nCRP και mCRP λειτουργούν σε αντίθετες κατευθύνσεις για να αναστέλλουν και να επάγουν παραγωγή NO, αντίστοιχα. Όσον

αφορά στην προ-φλεγμονώδη παραγωγή κυτοκίνης, το mCRP αυξάνει την παραγωγή πρωτεΐνης-1 ιντερλευκίνης-8 (IL-8) και χημειοτακτικού μονοκυττάρου, ενώ το nCRP δεν έχει ανιχνεύσιμο αποτέλεσμα στα επίπεδα τους. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επέκταση αυτών των αναδυόμενων ευρημάτων και για τον πλήρη χαρακτηρισμό των διαφορετικών ρόλων που παίζει κάθε ισόμορφη CRP σε περιοχές τοπικής φλεγμονής και μόλυνσης.

Ο ρόλος της CRP και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις- Ανασκόπηση

Τα επίπεδα της CRP είναι γνωστό ότι αυξάνουν δραματικά ως απόκριση σε τραυματισμό, λοίμωξη και φλεγμονή (Σχήμα 1). Η CRP χαρακτηρίζεται κυρίως ως οξύς δείκτης φλεγμονής, αλλά η έρευνα αρχίζει να δείχνει σημαντικούς ρόλους που παίζει η CRP στη φλεγμονή. Η CRP είναι ο κύριος μεταγενέστερος μεσολαβητής της απόκρισης οξείας φάσης μετά από ένα φλεγμονώδες συμβάν και συντίθεται κυρίως με εξαρτώμενη από IL-6 ηπατική βιοσύνθεση (Pradhan AD et al,1998, Baumeister D et al, 2016). Ο κύριος ρόλος της CRP στη φλεγμονή τείνει να επικεντρώνεται γύρω από την ενεργοποίηση του μορίου C1q στο μονοπάτι συμπληρώματος που οδηγεί στον οψονισμό των παθογόνων. Αν και η CRP μπορεί να ξεκινήσει τις οδούς ρευστής φάσης της άμυνας του ξενιστή ενεργοποιώντας την οδό συμπληρώματος, μπορεί επίσης να ξεκινήσει μονοπάτια μεσολαβούμενες από κύτταρα ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα καθώς επίσης και τη σύνδεση με τους υποδοχείς Fc της IgG (Pradhan AD et al,1998). Η CRP συνδέεται με Fc υποδοχείς με την προκύπτουσα αλληλεπίδραση που οδηγεί στην απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Το CRP έχει επίσης την ικανότητα να αναγνωρίζει μόνα και ξένα μόρια με βάση την αναγνώριση προτύπου, κάτι που άλλοι ενεργοποιητές συμπληρώματος όπως το IgG δεν μπορούν να επιτύχουν επειδή αυτά τα μόρια αναγνωρίζουν μόνο διακριτούς αντιγονικούς επιτόπους (Du Clos TW,2000).

Υπάρχουν αυξημένες ενδείξεις ότι η CRP έχει λειτουργικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία. Είναι καθιερωμένο ότι η CRP είναι οξύς δείκτης φλεγμονής και ότι η συγκέντρωσή του αυξάνεται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών συμβάντων. Η CRP εναποτίθεται σε σημεία φλεγμονής και βλάβης των ιστών τόσο σε φυσικές όσο και σε πειραματικές συνθήκες (Braig D et al,2017). Ωστόσο, υπάρχει μια σειρά δημοσιευμένων δεδομένων που ερευνά την CRP που δεν λαμβάνει υπόψη τις δύο διαφορετικές ισομορφές της. Είναι κατανοητό, όταν διεξήχθησαν μερικές από αυτές τις μελέτες, η ύπαρξη δύο CRP ισομορφών δεν ήταν καθιερωμένη και τα διαθέσιμα αντισώματα θα είχαν δημιουργηθεί μόνο έναντι του πενταμερούς nCRP. Ένα άλλο ζήτημα με δημοσιευμένα δεδομένα είναι ότι ο

εντοπισμός CRP συχνά διερευνάται μόνο σε ένα στενό φάσμα φλεγμονωδών καταστάσεων και τύπων ιστών. Παρόλο που η ισομορφή mCRP έχει αποδειχθεί ότι είναι αδιάλυτη στο πλάσμα, εντοπίζεται σε φλεγμονώδεις ιστούς και ενισχύει μια προ-φλεγμονώδη απόκριση μέσω ενός βρόχου θετικής ανάδρασης (Mihlan M et al, 2011).

Η βιβλιογραφία προτείνει ότι η CRP συνδέεται με κατεστραμμένες κυτταρικές μεμβράνες και συμβάλλει στην φλεγμονώδη απόκριση (Kaplan MH et al, 1974), με τα μόρια CRP να συνδέονται με συμπλέγματα τελικού συμπληρώματος, ειδικά σε αθηροσκληρωτικές βλάβες. Οι Lagrand et al. (1997) παρείχε αποδεικτικά στοιχεία ότι η CRP εντοπίζεται σε θρομβώσεις καρδιακού ιστού και αγγείων του κυκλοφορικού και προωθεί την τοπική ενεργοποίηση συμπληρώματος, προκαλώντας περαιτέρω βλάβη στον καρδιακό ιστό. Οι Gitlin et al. (1977) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CRP εντοπίστηκε στους πυρήνες των κυττάρων εντός της άρθρωσης των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά ο τύπος των κυττάρων δεν ταυτοποιήθηκε τότε. Ωστόσο, άλλες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σημαντικός εντοπισμός της CRP σε ορισμένες παθολογίες, υποδηλώνοντας ότι η CRP βρίσκεται κυρίως στην υγρή φάση αντί να εναποτίθεται σε ιστούς σε σημεία φλεγμονής ή τραυματισμού (Vigushin DM et al, 1993). Μέχρι σήμερα έχει γίνει μικρή έρευνα σχετικά με τον εντοπισμό της CRP σε φλεγμονώδη κύτταρα. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του εντοπισμού της CRP σε διηθήματα ουδετερόφιλων, ειδικά σε βλάβες αγγειίτιδας και αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας (Du Clos TW et al, 1981).

ΣΧΗΜΑ 1

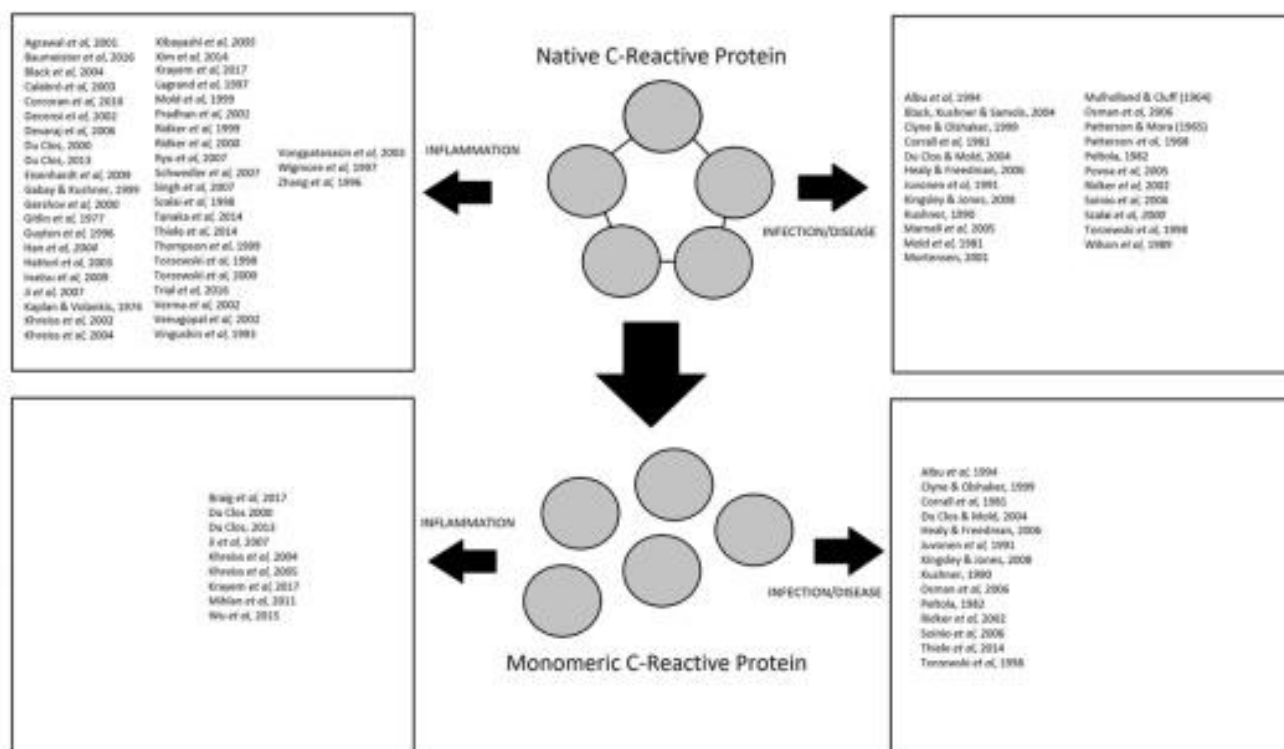


Figure 1. Summary of studies investigating the role of native C-reactive protein (CRP) and monomeric CRP in inflammation, infection, and disease.

CRP ισομορφές και φλεγμονώδεις κυτοκίνες

Υπήρξαν αυξανόμενες ενδείξεις σχέσης μεταξύ CRP και αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Ιντερλευκίνη -6 (IL-6) και CRP

Η ιντερλευκίνη-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που εκκρίνεται από διάφορα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών κυττάρων, των κερατινοκυττάρων, των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ρυθμίζει την απόκριση οξείας φάσης και ο κύριος ρόλος της περιλαμβάνει την απόκριση του ξενιστή στη μόλυνση (Zhang JM et al, 2006). Παρόλο που είναι κυρίως μια προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη, σε ορισμένα κύτταρα, η IL-6 μπορεί να έχει αναγεννητικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις μέσω της ενεργοποίησης της σηματοδοτούμενης μεμβράνης IL-6 υποδοχέα (Scheller J et al, 2011).

Η ιντερλευκίνη-6 συντίθεται στα αρχικά στάδια της φλεγμονής και προκαλεί έναν αριθμό πρωτεϊνών οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένης της CRP (Tanaka T et al, 2014). Η IL-6 μπορεί επίσης να μειώσει την παραγωγή ινωδονεκτίνης, λευκωματίνης και τρανσφερίνης, καθώς και την προώθηση βοηθητικών κυττάρων CD4 + T, η οποία ξεκινά τη σύνδεση έμφυτης και επίκτητης ανοσίας (Tanaka T et al, 2014). Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αυξανόμενων επιπέδων της IL-6 κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και των αυξανόμενων επιπέδων της CRP, με την IL-6 να προκαλεί το γονίδιο CRP. Ωστόσο, οι περισσότερες έρευνες για την παραγωγή CRP από IL-6 γενικά δεν δείχνουν ποιες ισομορφές CRP παράγονται. Σε μερικές περιπτώσεις, τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται υποδηλώνουν ότι υπάρχει nCRP, αλλά δεδομένου ότι η IL-6 εμφανίζεται στις θέσεις της φλεγμονής, η πενταμερική CRP μπορεί να αποσυντίθεται στο mCRP.

Ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και CRP

Η ιντερλευκίνη-8 είναι μια κυτοκίνη που παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών κυττάρων, κερατινοκυττάρων, ινοβλαστών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η IL-8 δρα ως ισχυρό χημειοτακτικό των ουδετερόφιλων και υπερεκφράζεται σε χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες και κατά τη διάρκεια σηπτικού σοκ (Bickel M, 1993). Η IL-8 διεγείρει την απελευθέρωση κόκκων από ουδετερόφιλα με μια διαδικασία που ονομάζεται αποκοκκίωση. Αυτοί οι κόκκοι περιέχουν μια σειρά αντιμικροβιακών τελεστών που μπορούν να βοηθήσουν στην καταπολέμηση της λοίμωξης (Palomino DCT et al, 2015). Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα φλεγμονώδη κύτταρα που φτάνουν στη θέση της φλεγμονής και πραγματοποιούν την φαγοκυττάρωση των βακτηρίων και απελευθερώνουν χημειοτακτικούς μεσολαβητές που προσλαμβάνουν άλλα λευκοκύτταρα στον προσβεβλημένο ιστό (Palomino DCT et al, 2015).

Οι Kibayashi et al. (2005) υπέδειξαν ότι η CRP παίζει ρόλο στην αθηροσκλήρωση μέσω ενισχυμένης παραγωγής IL-8 και αυξημένης έκφρασης IL-8 mRNA με εξαρτώμενο από τη δόση τρόπο CRP. Έδειξαν ότι το CRP προωθεί την παραγωγή IL-8 μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών ERK, p38 MAPK και JNK. Αντίθετα, οι Wigmore et al. (1977) υπέδειξαν ότι η IL-8 προκαλεί παραγωγή CRP στα ηπατοκύτταρα, παρέχοντας έναν πιθανό βρόχο ανατροφοδότησης. Έχει διερευνηθεί η επίδραση των διαφορετικών ισομορφών CRP στην παραγωγή IL-8. Οι Khreiss et al. (2004) έδειξαν ότι το nCRP δεν είχε ανιχνεύσιμο αποτέλεσμα στην παραγωγή IL-8, ενώ το mCRP αύξησε την παραγωγή IL-8 και την έκφραση

γονιδίου IL-8, προάγοντας την προ-φλεγμονώδη δράση μέσω ενός εξαρτώμενου από p38 MAPK μηχανισμού. Όταν υποβλήθηκε σε αγωγή με αντι-CD16, υπήρχε αναστολή σχηματισμού NO που διεγείρεται με mCRP και απελευθέρωση IL-8.

Συμπερασματικά, είναι εμφανές πως η CRP φαίνεται να επηρεάζεται από φλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού ύστερα από μια ακολουθία διαταραχών διαφορετικών βιοδεικτών στο ανθρώπινο σώμα.. Εύλογα λοιπόν καταλήγουμε στα παρακάτω: Όσον αφορά την προφλεγμονώδη παραγωγή κυτοκίνης, το mCRP αυξάνει την παραγωγή IL-8 και MCP-1, ενώ το nCRP δεν έχει ανιχνεύσιμο αποτέλεσμα στα επίπεδα τους. Η CRP μπορεί επίσης να προκαλέσει παραγωγή IL-6 και TNF-α σε θέσεις φλεγμονής, υποδηλώνοντας και πάλι πιθανή εμπλοκή του mCRP από τη διάσπαση του nCRP. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επέκταση αυτών των αναδυόμενων ευρημάτων και για τον πλήρη χαρακτηρισμό των διαφορικών ρόλων που παίζει κάθε ισόμορφη CRP σε περιοχές τοπικής φλεγμονής και μόλυνσης. Τελικώς, με μια λογική συνεπαγωγή, εφόσον αποδείχτηκε η σχέση μεταξύ της φλεγμονώδους απόκρισης και της κατάθλιψης από τη μία και η σχέση της φλεγμονώδους απόκρισης με τη CRP από την άλλη, καταλήγουμε στο ότι η κατάθλιψη θα μπορούσε να επηρεάσει την CRP.

Συσχέτιση ΜΚΑ- TRD με CRP

Όπως αδρά αναφέρθηκε παραπάνω και μελετώντας τη διεθνή βιβλιογραφία είναι φανερό πως τα άτομα με ιστορικό κατάθλιψης βιώνουν μείζον και έλασσον στρες συγκριτικά με άτομα χωρίς παρόμοιο ιστορικό. Παράλληλα γίνεται γνωστό πως η ευαλωτότητα σε ήδη υπάρχουσα καταθλιπτική συμπεριφορά ενισχύει την αντίδραση στο στρες, χωρίς να φέρει αποτελέσματα με θετικό πρόσημο. Έτσι ένα ιστορικό διαταραχής της διάθεσης δύναται να δράσει συνεργικά με το άγχος μέσω πολλαπλών μονοπατιών (Janice K. et al,2017).

Λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς μετατροπής του ψυχοκοινωνικού στρες σε κυτταρική δυσλειτουργία. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει αλληλεπίδραση HPA (υποθάλαμος, ακροδέκτες υπόφυσης, μυελός επινεφριδίων) με νευρικά κύτταρα του συμπαθητικού συστήματος, ως νευροενδοκρινική απάντηση στο στρες. Έκτοτε, σε πολλαπλές

μελέτες μελετώνται πώς οι μηχανισμοί των παρατηρούμενων επιδράσεων μπορεί να σχετίζονται με αλλαγές στην νευροενδοκρινική λειτουργία. Η διαταραγμένη επικοινωνία περιφερικού (ΠΝΣ)-κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού στην φάση του στρες συμβάλλει περαιτέρω στην προ-φλεγμονώδη μετατόπιση του ΚΝΣ. Η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα είναι τα δύο κύρια συστατικά των κυττάρων του ΚΝΣ που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην νευρο-βιολογική αιμόσταση. Με την προφλεγμονώδη επίδραση στο στρεσαρισμένο ΚΝΣ, υπάρχει πολλαπλασιασμός της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων με αποτέλεσμα την συνεχόμενη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, ιντερλευκίνης (IL) (Ada Ng,2018).

Γνωρίζοντας πως η σύνθεση της CRP πραγματοποιείται στο ήπαρ και επάγεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, και δεδομένης της σχέσης μεταξύ του στρες στην πρώιμη ζωή και της κατάθλιψης και του γεγονότος ότι το ψυχοκοινωνικό στρες ενεργοποιεί έμφυτες ανοσολογικές αντιδράσεις και επιδράσεις στους προφλεγμονώδεις παράγοντες, καταλήγουμε πως ως τελική επίδραση μικροσκοπικά στο πλάσμα οι μεταβολές των φλεγμονωδών διαταραχών θα επηρεάζουν τον ανοσολογικό παράγοντα, CRP.

Πράγματι, μελέτες έχουν δείξει πώς η μέση γραμμή της CRP βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με TRD συγκριτικά σε ασθενείς με κατάθλιψη (Maes et al., 1997), αλλά και πως σε διαχρονικές μελέτες βάσει πληθυσμού τα υψηλότερα επίπεδα CRP και IL-6 κατά την έναρξη της νόσου προμήνυαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε επακόλουθα follow-ups (Emanuele F.O. , 2019). Σε ασθενείς με TRD εκδηλώθηκε επίσης πως τα επίπεδα της hs-CRP ήταν αυξημένα πριν και μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς με ΜΚΔ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ανοσολογική ενεργοποίηση σε ασθενείς με TRD είναι ισχυρότερη , παρόλο που η hs-CRP αυξάνεται και τα κλινικά συμπτώματα βελτιώνονται (Juan Qiao et al,2019). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν, επιπρόσθετα, πως η αύξηση των συγκεντρώσεων της CRP στο πλάσμα σε ασθενείς με ΜΚΔ σχετίζονται επίσης με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα με το κύκλωμα ανταμοιβής και υψηλά επίπεδα γλουταμινικού οξέος στο ΚΝΣ, γεγονός που συσχετίστηκε με τη σειρά του με το αίσθημα της ανηδονίας.

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλυτικές μελέτες παρέχουν μια ισχυρή εκτίμηση του επιπολασμού του χαμηλού-επιπέδου φλεγμονής των καταθλιπτικών ασθενών. Αναφέρεται συχνά επίσης πως οι ασθενείς με κατάθλιψη είναι περίπου 50% πιο πιθανό να έχουν ενδείξεις φλεγμονής σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μη καταθλιπτικούς μάρτυρες. Αυτά τα ευρήματα μπορούν να αποτελέσουν οδηγό για μελλοντικές μελέτες θεραπείας με φλεγμονώδη φάρμακα και καθοδήγηση για κλινικές πρακτικές. Ωστόσο, έως ότου φτάσουμε

σε αυτό το βήμα είναι απαραίτητο με παραπάνω αναλύσεις να καταλήξουμε πως η βάση της νόσου ψυχικής σφαίρας οφείλεται σε ένα μεγάλο μέρος της σε διαταραχές ανοσολογικής φύσεως.

3.3. Επιστημονικά δεδομένα για κλίμακες εκτίμησης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας HAM-D-17 και MADRS

Hamilton Rating Scale for Depression

Η κλίμακα κατάταξης Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα βαθμολογίας για την εκτίμηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης σε ασθενείς που είχαν ήδη διαγνωστεί με καταθλιπτική διαταραχή (Bech P, 2009). Η πρώτη έκδοση του HAM-D δημοσιεύθηκε αρχικά από τον Max Hamilton το 1960 και αποτελείται από 21 είδη, το HAM-D-21. Ο ίδιος συνέστησε, ωστόσο, τη χρήση μόνο των πρώτων 17 αντικειμένων του HAM-D-21 από τα 4 τελευταία συμπτώματα (δηλ. ημερήσια μεταβολή διάθεσης, αποπροσωποποίηση / αποπραγματοποίηση, παρανοϊκά και εμμονικά / ψυχαναγκαστικά συμπτώματα) είτε δεν θεωρήθηκαν μέρος της νόσου ή ήταν σχετικά ασυνήθιστα ή δεν θεωρήθηκαν χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης (Hamilton M, 1960).

Πραγματοποιήθηκαν διάφορες κριτικές στο HAM-D [Bech P, 2009, Timmerby N et al, 2017, Zimmerman M et al, 2005]. Οι Hedlund και Vieweg πραγματοποίησαν την πρώτη κριτική το 1979. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις κριτικές επικεντρώθηκαν στις ψυχομετρικές ιδιότητες του HAM-D. Οι συγγραφείς τέτοιων κριτικών δεν ανέλυσαν τις διάφορες εκδόσεις του HAM-D και, το πιο σημαντικό, δεν αξιολόγησαν τις κλινικομετρικές ιδιότητες αυτών των κλιμάκων αξιολόγησης (Bech P, 2006, Shafer AB, 2006). Από όσα γνωρίζουμε, μόνο ο Williams (Williams JB, 2001) διενήργησε μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση για να αξιολογήσει την εγκυρότητα των διαφορετικών εκδόσεων του HAM-D. Ωστόσο, και σε αυτήν την περίπτωση, ο συγγραφέας δεν επικεντρώθηκε στα κλινικομετρικά χαρακτηριστικά αυτών των κλιμάκων αξιολόγησης. Οι Timmerby et al. διεξήγαγε μια συστηματική ανασκόπηση των κλινικομετρικών ιδιοτήτων του HAM-D, στην οποία συνέκριναν το HAM-D-6 και το HAM-D-17 χωρίς να γίνει διάκριση μεταξύ των μη δομημένων και δομημένων εκδοχών. Υπάρχει,

επομένως, ανάγκη για μια ενημερωμένη και περιεκτική εργασία, ιδίως για την αντιμετώπιση των κλινικομετρικών ιδιοτήτων των διαφόρων εκδόσεων του HAM-D.

Όσον αφορά στις μελέτες που αξιολογούν την ικανότητα διάκρισης μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών που πάσχουν από την ίδια ασθένεια, οι Carroll et al. ήταν μεταξύ των πρώτων συγγραφέων που έδειξαν ότι η συνολική βαθμολογία της μη δομημένης έκδοσης του HAM-D-17 διαφοροποίησε με μεγάλη ευαισθησία τους ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη από τους ασθενείς με μέτρια και ήπια κατάθλιψη. Με άλλα λόγια, έδειξαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη σημείωσαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στο HAM-D-17 από ότι οι άλλες 2 ομάδες καταθλιπτικών ασθενών . Οι Knesevich et al. ανέφεραν παρόμοια ευρήματα. Χρησιμοποιώντας την παγκόσμια κρίση των έμπειρων κλινικών, έδωσαν ένα μικρό δείγμα 26 ασθενών με κατάθλιψη σε 4 ομάδες σοβαρότητας: απουσία, ήπια, μέτρια και σοβαρή (Knesevich JW et al, 1977). Στη συνέχεια, έδειξαν ότι η συνολική βαθμολογία της μη δομημένης έκδοσης του HAM-D-17 διαφοροποίησε με υψηλή ευαισθησία ξανά μεταξύ των 4 διαφορετικών επιπέδων σοβαρότητας κατάθλιψης (Knesevich JW et al, 1977). Οι Thase et al. (2001) έδειξαν ότι η μη δομημένη έκδοση του HAM-D-17 διαφοροποίησε τους ασθενείς με ενδογενή κατάθλιψη από εκείνους με μη ενδογενή κατάθλιψη. Οι Zheng et al. (1988) χρησιμοποίησε την Παγκόσμια Κλίμακα Αξιολόγησης (Global Assessment Scale- GAS) που αναπτύχθηκε από τους Endicott et al. (1973) για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης και στη συνέχεια δοκίμασαν τη διακριτική εγκυρότητα της μη δομημένης έκδοσης του HAM-D-17. Πράγματι, απέδειξαν ότι οι ασθενείς με υψηλότερες βαθμολογίες HAM-D-17 ήταν πιθανό να είχαν σοβαρότερη δυσλειτουργία/αναπηρία σύμφωνα με την GAS .

Τελικώς, υπάρχουν πάρα πολλές εκδοχές και τρόποι χορήγησης της κλίμακας που έχουν αναπτυχθεί κατά τα τελευταία 40 χρόνια, με αποτέλεσμα να υπάρχει σύγχυση στους ερευνητές γύρω από τις διάφορες εκδοχές και μείωση της αξιοπιστίας των μελετών. Τα προβλήματα προτύπωσης στη χορήγηση και τη βαθμολόγησή της και οι συχνές περιπτώσεις κακής χρήσης της από τους ερευνητές επιβάλλουν τη βελτίωση και προτύπωση της κλίμακας με σκοπό τη μεγαλύτερη αξιοπιστία και εγκυρότητα (Ferentinos P et al, 2003).

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Περιγράφεται η κατασκευή μιας κλίμακας βαθμολογίας κατάθλιψης που έχει σχεδιαστεί ώστε να έχει μεγάλη ευαισθησία στα αποτελέσματα της θεραπείας. Αξιολογήσεις μεταξύ 54 Άγγλων και 52 Σουηδών ασθενών σε κλίμακα συνολικής ψυχοπαθολογίας 65 στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των 17 πιο συχνά εμφανιζόμενων συμπτωμάτων στην πρωτοπαθή καταθλιπτική ασθένεια.

Οι βαθμολογίες σε αυτά τα 17 στοιχεία για τους ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες τεσσάρων διαφορετικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργήσουν μια κλίμακα κατάθλιψης που αποτελείται από τα 10 στοιχεία που έδειξαν τις μεγαλύτερες αλλαγές με τη θεραπεία και την υψηλότερη συσχέτιση με την συνολική αλλαγή.

Η αξιοπιστία μεταξύ των στις βαθμολογίες ήταν υψηλή. Οι βαθμολογίες στην κλίμακα συσχετίστηκαν σημαντικά με τις βαθμολογίες σε μια τυπική κλίμακα βαθμολογίας για κατάθλιψη, την κλίμακα βαθμολογίας Hamilton Rating Scale, υποδεικνύοντας την εγκυρότητά της ως γενικότερη εκτίμηση σοβαρότητας. Η ικανότητά του να διαφοροποιείται μεταξύ των ανταποκριτών και των μη ανταποκριτών στην αντικαταθλιπτική θεραπεία ήταν καλύτερη από την Hamilton Rating Scale, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη ευαισθησία στις αλλαγές. Συζητούνται οι πρακτικές και ηθικές επιπτώσεις παράλληλα όσον αφορά σε μικρότερα μεγέθη δείγματος σε κλινικές δοκιμές.

Μια μελέτη των Janet L.Cunningham et al (2011) έδειξε πως η κλίμακα MADRS είναι κατάλληλο εργαλείο για την τακτική παρακολούθηση συμπτωμάτων και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αντιστάθμιση της μεροληψίας στις βαθμολογίες των ιατρών σε δοκιμές φαρμάκων. Τα αποτελέσματα όμως δείχνουν μόνο μέτρια έως καλή συμφωνία μεταξύ των αξιολογήσεων ασθενών και ιατρών.

Η μέτρηση της σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων είναι σημαντική όχι μόνο για τη συμπεριφορά της αποδοτικότητας και της αποτελεσματικότητας, αλλά όλο και περισσότερο για την ορθή εφαρμογή συγκεκριμένων οδηγιών για τη θεραπεία για μείζονες καταθλιπτικές και άλλες διαταραχές της διάθεσης (Crismon et al., 1999; Πίνακας οδηγιών κατάθλιψης, 1993; Rush et al., 2003; Trivedi et al., 2004). Αριθμός αυτοαναφορών (π.χ., Κλίμακα αξιολόγησης Carroll, Inventory Depression Beck, Zung Self- Βαθμολογία βαθμολογίας και απογραφή κατάθλιψης συμπτωματολογίας - αυτοαναφορά) και βαθμολογίες κλινικών (π.χ., κλίμακα αξιολόγησης κατάθλιψης Hamilton, κλίμακα αξιολόγησης κατάθλιψης

Montgomery Åsberg, και Κατάλογος Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας - Βαθμολογία γιατρού) είναι διαθέσιμα. Ίσως οι δύο πιο δημοφιλείς κλινικές αξιολογήσεις είναι το Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), το οποίο έρχεται σε διάφορες εκδόσεις (π.χ. 17, 21, 24, 28 και 31 αντικείμενα) (Hamilton, 1960; Hamilton, 1967) και το 10-item Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery και Åsberg, 1979). Το MADRS χρησιμοποιείται συχνά στην Ευρώπη, ενώ το Hamilton εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρύτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες, αν και πρόσφατες εκθέσεις (Bagby et al., 2004; Zimmerman et al., 2005) έχουν επισημάνει σημαντικές ελλείψεις στο HRSD.

Το MADRS έχει αναφερθεί ως ισοδύναμο ή πιο ευαίσθητο στη μεταβολή των συμπτωμάτων στον χρόνο συγκριτικά με το HRSD17 (Mulder et al., 2003; Rivera et al., 2000; Senra, 1996) και ισοδύναμο στο HRSD17 στην ανίχνευση διαφορών φαρμάκου / εικονικού φαρμάκου (Khan et al., 2002). Το MADRS έχει αναφερθεί ότι δεν είναι διαφωτιστικό μετά τη θεραπεία (Galinowski and Lehert, 1995 · Rocca et al., 2002), αν και έχουν βρεθεί περισσότεροι από ένας παράγοντες χρησιμοποιώντας βαθμολογίες με πιο περιορισμένα εύρηματα στη συνολική βαθμολογία (δηλαδή, πριν από τη θεραπεία) (Corruble et al., 1999; Craighead and Evans, 1996; Galinowski and Lehert, 1995; Hammond, 1998; Rocca et al., 2002). Μια μετα-ανάλυση (Faries et al., 2000), ωστόσο, διαπίστωσαν ότι η ανωτερότητα του MADRS ή του HRSD στην ανίχνευση των διαφορών μεταξύ του φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου εξαρτώνται από την κατηγορία του φαρμάκου και το συγκεκριμένες παρενέργειες.

4. Σκοπός Μελέτης- Ερευνητική Υπόθεση

Το κύριο ερευνητικό ερώτημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο βαθμός αλληλεπίδρασης της βαρύτητας της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας των πασχόντων (ανθεκτικότητας κατάθλιψης και μη) με την φλεγμονώδη κατάστασή τους στο οριζόμενο χρονικό πλαίσιο μελέτης. Βιοδείκτης επιλογής προς ανάλυση και αναπαράσταση της φλεγμονώδους κατάστασης επιλέχθηκε να είναι η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (υψηλής ευαισθησίας), hs-CRP, καθότι αυτή τελικώς φαίνεται να επηρεάζεται από τις μεταβολές των προφλεγμονωδών παραγόντων. Αυτή η ανάλυση προβλέπεται να πραγματοποιηθεί με αιμοληψία από το πλάσμα ασθενών με σκοπό την εκτίμηση της ανοσολογικής απάντησης στην επιλεγείσα αντικαταθλιπτική θεραπευτική παρέμβαση.

Σημείο αξιολόγησης στην υπάρχουσα μελέτη θεωρείται τόσο η εκτίμηση της διακύμανσης της συμπτωματολογίας (με βάση την κλινική εικόνα των ασθενών) με την πάροδο του χρόνου στο μελετώμενο δείγμα, όσο και της μεταβολής της hs-CRP από τη βασική γραμμή έναρξης έως τη λήξη κάθε θεραπείας.

4.1 Μεθοδολογία

4.1.1 Πηγή ερευνητικού υλικού

Η μελέτη επικεντρώνεται σε πάσχοντες συμμετέχοντες, οι οποίοι χωρίζονται σε δύο ομάδες, την ομάδα control, που έχουν ασθενήσει με MKΔ, και την ομάδα με πάσχοντες από TRD. Τόπος τυχαιοποιημένης επιλογής συμμετεχόντων αποτέλεσε το τμήμα Κουρέτα του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών, που φιλοξενεί και εξωτερικούς ασθενείς προς εφαρμογή συνεδριών ECT.

Τα βασικά κριτήρια συμμετοχής όλων ανεξαιρέτα των συμμετεχόντων ήταν αρχικά η κατάταξή τους στις ηλικιακές ομάδες μεταξύ 18-65 έτη με διάγνωση 1^{ου} επεισοδίου Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (MKΔ) (λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια που πληρούνται κατά DSM-V), που έφεραν βαθμολογία >18 της κλίμακας Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D-17) και βαθμολογία >20 της κλίμακας Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) την περίοδο του τρέχοντος καταθλιπτικού επεισοδίου. Ασθενείς (θηλυκά

άτομα) που δεν έχουν δυνατότητα ή επιθυμία τεκνοποίησης κατά τη διάρκεια της μελέτης προστίθενται επιπλέον στα κριτήρια συμμετοχής. Εφόσον η μελέτη εστιάζεται στη σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων πληθυσμού (ΜΚΔ + TRD) , είναι αναγκαίο να αναφερθεί πως οι συμμετέχοντες που φέρουν τη διάγνωση ΜΚΔ με ανθεκτικότητα στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή (TRD) καλούνται να πληρούν όλα τα παραπάνω κριτήρια καθώς και το κριτήριο που προβλέπεται εξ' ορισμού για την TRD, δηλαδή την ανεπαρκή ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα αντικαταθλιπτικά χορηγούμενα για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και σε επαρκή δόση κατά τη διάρκεια του τρέχοντος επεισοδίου (Zarate C.,2013, Maurizio F.,2003). Κατ' εξαίρεση για την ομάδα πληθυσμού με TRD δεν κάνουμε απαραίτητη αναφορά στο 1^ο επεισόδιο, αλλά απαιτείται η συνεδρία του ECT εφαρμόστηκε να είναι η 1^η χωρίς να έχουν προηγηθεί προηγούμενες όμοιες παρεμβάσεις. Τα κριτήρια αποκλεισμού και για τις δύο ομάδες προς μελέτη περιελάμβαναν τις ηλικιακές ομάδες εκτός των καθορισμένων ορίων, τυχούσα εμφάνιση ψυχοπαθολογίας λόγω φαρμακοεπαγόμενης ή οργανικής αιτιολογίας (π.χ. κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις), ιστορικό ή εν εξελίξει κατάχρηση ουσιών (εξαίρεση νικοτίνη και καφεΐνη), εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων στις θεραπείες εκλογής, εν δυνάμει παθολογία οξέων ή χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, σωματικών ασθενειών (νεφρική/ ηπατική/ καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικές/ καρδιαγγειακές αλλοιώσεις), ακόμα και χρήση αντιφλεγμονωδών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (pros στεροειδή) (για διάρκεια περισσότερη των 7 ημερών).

Η εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών πραγματοποιήθηκε από εκπαιδευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Όλα τα θέματα παρείχαν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης και όλες οι διαδικασίες εγκρίθηκαν εκ των προτέρων από τα αρμόδιες επιτροπές του Αιγινήτειου Νοσοκομείου.

4.1.2. Διαδικασίες Μελέτης-Καταγραφής δεδομένων

Πιο συγκεκριμένα, ως προς τον διαχωρισμό των δύο ομάδων συμμετεχόντων: προκειμένου να επιτευχθεί μια κατανοητή αναπαράσταση της φλεγμονώδους κατάστασης του μελετώμενου πληθυσμού, υπήρξε διαχωρισμός των συμμετεχόντων με βάση την απόκρισή τους στην per os αντικαταθλιπτική αγωγή. Επομένως, προκύπτει η ομάδα control με διάγνωση ΜΚΔ (και ανταπόκριση στην φαρμακοθεραπεία) και η ομάδα συμμετεχόντων με TRD (με ανθεκτικότητα στη φαρμακοθεραπεία και αντ' αυτής χρήση ECT). Όλοι οι συμμετέχοντες, και από την ομάδα control (ΜΚΔ) και από την ομάδα με TRD επιλέγηκαν τυχαία την χρονική περίοδο 10/2019 – 11/2020 και οι αξιολογήσεις της βαρύτητας της συμπτωματολογίας των συμμετεχόντων έγιναν με την χρήση των κλιμάκων HAM-D-17 και MADRS(που έφεραν τις

αντίτοιχες επισημες ελληνικές αποδόσεις). Μικροσκοπικά, για την εργαστηριακή αναπαράσταση του επιπέδου φλεγμονής των ομάδων έγινε επιλογή ανάλυσης του ανοσολογικού δείκτη hs-CRP .

Οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν σε δύο χρονικές στιγμές. Για την ομάδα control, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία και συνέντευξη-αξιολόγηση στην πρώτη ημέρα νοσηλείας των ασθενών, καθώς και στη λήξη της νοσηλείας τους. Για την ομάδα TRD, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία και συνέντευξη-αξιολόγηση πριν την 1^η εφαρμογή συνεδρίας ECT και μετά την 12^η εφαρμογή συνεδρίας ECT (διαγ.1)

Σε περιπτώσεις ενδείξεων λοίμωξης, φλεγμονής, ανεπιθύμητων ενεργειών από την εφαρμογή ECT ή και την λήψη φαρμακευτικής αγωγής έγινε άμεση θεραπευτική παρέμβαση και αποκλεισμός του συμμετέχοντος από το μελετώμενο δείγμα.

4.1.3. Εργαστηριακές Μετρήσεις

Για τον περιορισμό των επιπτώσεων των κιρκάδιων ρυθμών, η λήψη φλεβικού αίματος πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ωρών 8-10 πμ. Η συλλογή των δειγμάτων σε όλους τους ασθενείς έγινε σε φιαλίδια με επικάλυψη EDTA, το πλάσμα απομακρύνθηκε και αποθηκεύτηκε στους -80 °C μέχρι την ανάλυση, ενώ αυτή πραγματοποιήθηκε τελικώς με φυγοκέντρηση στα 1000x για 15 λεπτά στους 4 °C. Η hs-CRP μετρήθηκε με την ανοσοτουρβιδιμετρική μέθοδο χρησιμοποιώντας τον αναλυτή χημείας BECKMAN AU 480 και το kit αντιδραστηρίου Human C Reactive Protein ELISA Kit (ab181416). Οι συντελεστές διακύμανσης μεταξύ ενδοπροσδιορισμού ήταν αξιόπιστα λιγότερο από 3%.

4.1.4. Διαδικασία ECT.

Το βραχύ παλμό, το συνεχές ρεύμα (εξατομικευμένη επιλογή συχνότητας και έντασης ρεύματος), το τετραγωνικό κύμα ECT (Thymatron System IV, Somatics Inc., Lake Bluff, IL, USA) χορηγούταν σταθερά στους συμμετέχοντες της ομάδας με TRD τρεις φορές την εβδομάδα με διμερή τοποθέτηση ηλεκτροδίων μετωπιαία-κροταφικά. Μονάχα το 25% των συμμετεχόντων στο ήμισυ των συνεδριών επιλέχθηκε να περιοριστεί σε μονομερή εφαρμογή ηλεκτροδίων (αριστερά κροταφικά). Ο λόγος πραγμάτωσης αυτής της κίνησης αποτελεί μονάχα η εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας, που δεν αποτελούσε συνάμα αναγκαία και ικανή να αποκλείσει αυτό το ποσοστό ατόμων από τη μελέτη. Ο αριθμός των συνεδριών ποικίλλει μεταξύ των συμμετεχόντων ανάλογα με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας ή τις απαντήσεις στις συνεδρίες ECT. Στη συγκεκριμένη μελέτη έχει επιλεγεί ο αριθμός 12 συνεδριών διότι από

πρωτόκολλο εφαρμογής ECT (APA,2009) φαίνεται πως στις 12 συνεδρίες ως επί το πλείστον οι ασθενείς με ανθεκτικότητα σε ψυχοπαθολογία καθώς και κατατονικοί ασθενείς φέρουν τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα.

Το τυπικό πρωτόκολλο του ECT όπως προβλέπεται από το Εγχειρίδιο του ECT Royal College of Psychiatrists, 4th edn (2019) θέλει τη μέθοδο προσδιορισμού της αρχικής έντασης ενέργειας εφαρμογής και τη ρύθμισή της σύμφωνα με την ηλικία (ήμισυ της ηλικίας) για την πρώτη συνεδρία και στη συνέχεια την αύξηση αυτής κατά 10-20% σε κάθε επόμενη συνεδρία (αναλόγως κάθε φορά τη διάρκεια και την ποιότητα των προκλητών επιληπτικών κρίσεων). Πριν την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων προηγήθηκε οξυγόνωση με 100% χορήγηση οξυγόνου, ως νευρομυϊκός αποκλειστής βραχείας δράσης χορηγήθηκε η σουκυνιλοχολίνη και ως μη βαρβιτουρικό ενδοφλέβιο αναισθητικό βραχείας δράσης χορηγήθηκε η προποφόλη. Οι δοσολογίες σε mg εξαρτιόνταν αμιγώς από το BMI των συμμετεχόντων και οι διακυμάνσεις τους επηρεάζονταν κάθε φορά από την απόδοση της χορηγούμενης ενέργειας και την ποιότητα των επιληπτικών κρίσεων. Μετά την επιβεβαίωση πλήρους μυϊκή χαλάρωσης, η κρίση προκαλούταν δίνοντας στους συμμετέχοντες με TRD σύντομα ερεθίσματα παλμού σταθερού ρεύματος (πλάτος παλμού 0,5 ms, με αύξηση σε 1ms εάν ενδείκνυται κλινικά). Με βάση την τυχαία τιτλοποίηση ερεθίσματος στην πρώτη συνεδρία, η δόση θεραπείας είναι 1.5 φορές το κατώφλι της κρίσης για την τοποθέτηση ηλεκτροδίων αμφοτερόπλευρα μετωποκροταφικά. Οι παράμετροι ερεθίσματος παρέμειναν οι ίδιες, εκτός εάν απαιτούσαν αλλαγή για κλινικούς λόγους. Επί οποιασδήποτε τρέχουσας οργανικής δυσλειτουργίας (βρογχόσπασμος, υπέρταση κλπ) η φαρμακευτική αντιμετώπιση ήταν άμεση. Ακολουθήθηκαν τυπικές διαδικασίες λειτουργίας για τον προσδιορισμό κριτηρίων για επαρκή προκλητή επιληπτική κρίση, για επανέγερση και για προσαρμογή της δοσολογίας ECT προς βελτιστοποίηση της κλινικής απόκρισης. Η per os φαρμακευτική αγωγή των συμμετεχόντων διατηρήθηκε αμετάβλητη καθ' όλη τη διάρκεια των συνεδριών με την μείωση της χορήγησης βενζοδιαζεπινών την νύχτα προ της συνεδρίας.

4.1.5. Διαδικασία εφαρμογής κλιμάκων

Τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων συλλέχθηκαν μεταξύ των χρονολογιών 2019-2020. Όλοι οι συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως 65 ετών βρίσκονταν εντός των κριτηρίων που αναγράφονται παραπάνω και η εκτίμηση της κλινικής εικόνας τους (με την προοπτική παρατήρησης) και της βαρύτητας της συμπτωματολογίας των καταθλιπτικών επεισοδίων τους έγινε με την εφαρμογή δύο κλιμάκων, την Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) και την Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) (αμφότερα σε

ελληνική γλώσσα προσαρμοσμένα) (Fafouti M et al, 2010). Για τους συμμετέχοντες της ομάδας control, η εφαρμογή πραγματοποιήθηκε στην έναρξη της νοσηλείας τους και τη λήξη, λίγο πριν την αποχώρησή τους από το τμήμα του Αιγινήτειου νοσοκομείου και, για τους συμμετέχοντες της ομάδας TRD, η εφαρμογή των κλιμάκων πραγματοποιήθηκε πριν την πρώτη συνεδρία με ECT και ύστερα από τη 12^η συνεδρία. Όλοι οι συμμετέχοντες μιλούσαν άπταιστα την ελληνική γλώσσα.

4.1.6. Στατιστική ανάλυση

Για να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος της αρχικής φλεγμονώδους κατάστασης στην εκχώρηση και απόκριση της θεραπείας, η διαφορά των hs-CRP από την έναρξη μέχρι την λήξη των εκάστοτε θεραπειών εξετάστηκε σε μοντέλο στατιστικής και συγκρίθηκε με τις διαφορές των αποτελεσμάτων και των δύο κλιμάκων, ξεχωριστά για κάθε ομάδα. Προκειμένου να έχουμε μια πιο ποσοτική υποστήριξη με στρατηγική ομαλοποίησης στην κλίμακα ανάλυσης, όλοι οι δείκτες μετασχηματίστηκαν σε log πριν από την ένταξη σε στατιστικά μοντέλα. Παρόλο που η ανάλυση δείχνει ότι μετά τον μετασχηματισμό log εξακολουθούν να εμφανίζονται μη φυσιολογικές κατανομές, η ασυμμετρία δεδομένων μειώνεται σημαντικά παρέχοντας αρκετή εμπιστοσύνη για μια σταθερή εκτίμηση των παραμέτρων. Επομένως, οι αλλαγές από τη γραμμή βάσης σε κάθε δείκτη προήλθαν ως αλλαγές στις τιμές log, και οι βασικές συνθέσεις συμπεριλήφθηκαν στην κλίμακα log. Χρησιμοποιήθηκαν αναλύσεις διμεταβλητών μεικτών μοντέλων για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της λογαριθμικής διαφοράς του συνόλου των κλιμάκων HAM-D-17 και MADRS και της λογαριθμικής διαφοράς των τιμών hs-CRP. Οι συγκρίσεις εντός των ομάδων των βαθμολογιών HAM-D-17 και MADRS και οι επαληθεύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ζευγάρια t-test. Τελικά, οι σχέσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων της hs-CRP και των αποτελεσμάτων HAM-D-17 και MADRS αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης Pearson. Χρησιμοποιήθηκε η εργαλειοθήκη στατιστικών στοιχείων στο λογισμικό Microsoft Excel για να εκτελεστούν όλες τις στατιστικές αναλύσεις.

5. Αποτελέσματα

Στον παρακάτω πίνακα είναι αναρτημένα τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Στην ομάδα με ΜΚΔ, ηλικίας 18-65 ετών, φάνηκε να υπάρχει σημαντικά υψηλότερο φορτίο καταθλιπτικής συμπτωματολογίας συγκριτικά με την TRD που εμφανίζει ηπιότερα χαρακτηριστικά εξαρχής (πληροφορίες που αναπαριστώνται πιο αναλυτικά στα παρακάτω

αναρτημένα διαγράμματα). Επίσης, στην ομάδα MKΔ δεν υπήρχε ιστορικό προηγούμενων νοσηλειών ή ανοχής σε φαρμακευτική αγωγή αντικαταθλιπτικής δράσης, και, παράλληλα, στην ομάδα TRD δεν υπήρχε ιστορικό προηγούμενων εφαρμογών σε συνεδρίες και αλλά υπήρχε ανοχή στην φαρμακευτική αγωγή.

Στις ομάδες ECT εφαρμόστηκε διμερής τοποθέτηση ηλεκτροδίων μετωποκροταφικά εκτός από ένα 25% που στο ήμισυ των συνεδριών λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (οπισθοδρομής αμνησίας) περιορίστηκε σε μονόπλευρη εφαρμογή (αριστερά κροταφικά). Δεν παρουσιάστηκαν διαφορές ως προς την φαινοτυπική απάντηση στο ρεύμα, συγκριτικά με το υπόλοιπο 75% ή συγκριτικά με την αντίδραση του οργανισμού των ίδιων των ασθενών στις προηγούμενες συνεδρίες.

Ως προς τις κλίμακες, παρατηρείται πως στην ομάδα control MKΔ και η HAM-D-17 και η MADRS (σχ. 1, σχ. 4) ξεκινούν με ένα μεγάλο ποσοστό της τάξης 80-100% παρουσίας «πολύ σοβαρής» καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, που ύστερα από την περίθαλψη με φαρμακευτική αγωγή, το 50-60% των ασθενών πλέον κατατάσσονταν στη διάγνωση «αποδρομή» καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Από την άλλη, στην ομάδα TRD, το ήμισυ του μελετώμενου πληθυσμού έφερε τη διάγνωση «πολύ σοβαρή» κατάθλιψη τόσο στην HAM-D-17 όσο και στη MADRS (σχ.2, σχ.5), ενώ ύστερα από την παρέμβαση με ECT, το 50-60% αυτού κατατάχθηκε στην κατηγορία «ήπια» συμπτωματολογία, ή και «μέτρια».

Ως προς τη συσχέτιση αποτελεσμάτων κλιμάκων με τις μεταβολές της hs-CRP, μια λογιστική παλινδρόμηση αποκάλυψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απόκρισης στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και των δύο ομάδων και της μεταβολής των τιμών του παράγοντα hs-CRP. Συγκεκριμένα, στην ομάδα control MKΔ με την κλίμακα HAM-D-17 να φέρει $df=1$, $p=0,001$ και την κλίμακα MADRS να φέρει $df=1$, $p=0,006$ (πιν.2) αποδεικνύεται η στατιστική σημαντικότητα, τόσο με την μείωση των τιμών των κλιμάκων, όσο και με τη μείωση των τιμών της hs-CRP κατά γενική ομολογία (διαγρ.2). Αξιοσημείωτη είναι και η απόδειξη της συσχέτισης του συγκεκριμένου βιοδείκτη στην ομάδα TRD, ύστερα από την εφαρμογή ECT, ως προς δύο επίπεδα. Από τη μία, αποδεικνύεται για την κλίμακα HAM-D-17 με $df=1$, $p=0,0004$ και την κλίμακα MADRS με $df=1$, $p=0,001$ (πιν.3) πως υπάρχει σχέση αλληλεξάρτησης με την καταθλιπτική συμπτωματολογία (διαγρ. 3), απορρίπτοντας έτσι την μηδενική υπόθεση, δηλαδή ότι η hs-CRP δεν επηρεάζεται στην ανθεκτικότητα της κατάθλιψης, λόγω χρονιότητας της ασθένειας. Από την άλλη, παρατηρείται πως σε 50 % στην ίδια ομάδα η hs-CRP μειώνεται παρά την παρέμβαση με ηλεκτρικό ρεύμα στους εγκεφαλικούς ιστούς που εύλογα θα μπορούσε να αυξήσει τις τιμές της.

Κλινικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

Χαρακτηριστικά	MKA		TRD	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
N θήλυ	11	61.1	14	56
N άρρεν	7	38.9	11	44
Καυκάσιοι	18	100	25	100
Συνολικό N	18		25	
	<i>Mean</i>		<i>Mean</i>	
Ηλικία	40.2		38.2	
Ηλικία έναρξης 1ου επεισοδίου	38.8		32.6	
Διάρκεια τρέχοντος επεισοδίου (εβδομάδες)	8.2		10.6	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Ιστορικό ECT	0	0	0	0
Διμερής τοποθέτηση ηλεκτροδίων	0	0	19	75
Μονόπλευρη τοποθέτηση ηλεκτροδίων	0	0	6	25
	<i>Mean</i>		<i>Mean</i>	
Αριθμός συνεδριών ECT	0		16	
Ιστορικό νοσηλειών	0		3.2	
Ιστορικό ανθεκτικότητας σε αντικαταθλιπτικά (εβδομάδες)	0		30.9	

6. Συζήτηση

6.1. Καταθλιπτική συμπτωματολογία και μεταβολές τιμών κλιμάκων

Η επιλογή των ασθενών στους οποίους μετρήθηκε ο αναφερόμενος βιοδείκτης είχε ως αποτέλεσμα 18 ασθενείς διαγνωσμένους με MKA (ομάδα control) , γυναίκες (61%) και άνδρες (38%), και 29 ασθενείς διαγνωσμένους με TRD, γυναίκες (55%) και άνδρες (45%). Στην ομάδα control συμμετείχαν όλοι ανεξαιρέτα έως τη λήξη της μελέτης, ενώ στην ομάδα ασθενών με TRD αποκλείστηκαν 4 άτομα , λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια των συνεδριών, μετατρέποντας έτσι το τελικό αριθμό των ασθενών να καταλήγει σε 44% άνδρες και 56% γυναίκες, 25 άτομα συνολικά. Στη βασική γραμμή της τυχαιοποίησης αξιολογούταν η σοβαρότητα της κατάθλιψης από τις δύο κλίμακες MADRS και HAM-D-17.

Ως προς την κλίμακα HAM-D-17 φαίνεται πως ο επιπολασμός της ομάδας control - ΜΚΔ ενάρχεται με την τιμή 1, διαφορετικά με διάγνωση «Πολύ Σοβαρής» συμπτωματολογίας στο 100% των συμμετεχόντων, όπως ορίζεται στην κλίμακα της HAM-D-17 η αυξημένη βαρύτητα νόσου. Επομένως, είναι εμφανής η αριστερή λοξότητα που σχηματίζεται στο ραβδόγραμμα. Στη λήξη της νοσηλείας τους, η καμπυλότητα παρατηρείται από τη δεξιά μεριά του ραβδογράμματος (σχ.1) , φέροντας το αποτέλεσμα μιας πλήρους αποδρομής κλινικής εικόνας στο 45% των συμμετεχόντων , μέτριας βελτίωσης περίπου στο 20% και διατήρησης της ίδιας πολύ σοβαρής κατάστασης στο 20%. Παράλληλα, στο ραβδόγραμμα που σχηματίζεται ύστερα από την εφαρμογή της κλίμακας HAM-D-17 στην ομάδα με TRD παρατηρείται πως το 90% των συμμετεχόντων ορίζεται με «Πολύ σοβαρή» κατάθλιψη κατά την έναρξη των συνεδριών με ECT, ενώ ύστερα από τη 12^η συνεδρία ECT διακρίνεται μια εξίσου σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, με το 20% αυτών να κατατάσσονται στην κατηγορία «ΑΠΟΔΡΟΜΗ», 30% αυτών να εμφανίζουν «ΗΠΙΑ» κατάθλιψη και περίπου 10% αυτών να διατηρούνται με «ΠΟΛΥ ΣΟΒΑΡΗ» κατάθλιψη (σχ.2).

Εφαρμόζοντας γραφήματα γραμμής για να είναι πιο εμφανή τα στοιχεία συλλογής των ασθενών, παρατηρείται πως για τους συμμετέχοντες της ομάδας control - ΜΚΔ, στην έναρξη της νοσηλείας τους, υπάρχει σταθερότητα ως προς την κινητικότητα της μέσης γραμμής ($\text{mean}(\text{prior})=39.857$), σε υψηλά επίπεδα γεγονός που δηλώνει πως η ψυχοπαθολογία της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου μελέτης επηρεάζει την λειτουργικότητά τους και την ποιότητα ζωής, ενώ σε δεύτερο χρόνο η μέση γραμμή ($\text{mean}(\text{post})=10.928$) τείνει να έχει μια ελαφρά αύξουσα πορεία, αλλά παραμένει σε χαμηλότερα επίπεδα των τιμών του γραφήματος συγκριτικά με την έναρξη, πράγμα που σημαίνει την βελτίωση της κλινικής εικόνας τους (σχ.3). Αξίζει να σημειωθεί πως οι διακυμάνσεις (var) μεταξύ τιμών, τόσο στην έναρξη όσο και στην λήξη, είναι πολύ μεγάλες ($\text{var}(\text{prior})=118.593-\text{var}(\text{post})=104.071$). Αυτό, πιθανόν, να οφείλεται είτε στο μικρό μέγεθος δείγματος, προωθώντας έτσι την ιδέα πως μια μελέτη με περισσότερους συμμετέχοντες θα μείωνε με βεβαιότητα τυχόν σφάλματα και θα ενίσχυε την εναλλακτική υπόθεση πιο ακλόνητα, είτε σε κάποιες τυχούσες φλεγμονώδεις αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν τη συγκεκριμένη περίοδο στους ασθενείς, άξιες να προκαλέσουν μια πελώρια αύξηση τιμών βιοδεικτών ανοσοαπόκρισης. Από την άλλη μεριά, στην ομάδα με τους ασθενείς TRD, το μέγεθος δείγματος είναι μεγαλύτερο, με τις διακυμάνσεις τους να μειώνονται σημαντικά και την βελτίωσή τους να είναι κλινικά εμφανής . Όπως παρατηρείται, η μέση γραμμή αρχικής ψυχοπαθολογίας στην κλίμακα για τους ασθενείς με TRD έχει μια αύξουσα πορεία με τη διακύμανση να είναι μεγάλη ($\text{var}=122.233$), ενώ ύστερα από τη 12^η συνεδρία ECT φαίνεται πως η μέση γραμμή κλιμακώνεται

($\text{mean}(\text{prior})=36.333-\text{mean}(\text{post})=12.571$) με μια ήπια κατιούσα πορεία και διακύμανση εμφανώς μειωμένη κατά 50%. Αυτό το γεγονός επαληθεύει τα προαναφερθέντα γραφόμενα, ως προς το μέγεθος του δείγματος και την επικείμενη βελτίωση των τιμών διακύμανσης (σχ.3)

Ως προς την κλίμακα MADRS φαίνεται πως ο επιπολασμός της ομάδας control - **MKA** ενάρχεται στην τιμή 0.33 στη διάγνωση «Σοβαρή» ψυχοπαθολογία και στην τιμή 0.55 με τη διάγνωση «Μέτρια» ψυχοπαθολογία, εγείροντας έτσι το ενδιαφέρον για την εύρεση της ποιοτικής διαφοράς εκτίμησης βαρύτητας της κατάθλιψης μεταξύ των δυο αυτών κλιμάκων. Παρατηρώντας το ραβδόγραμμα, στην έναρξη νοσηλείας τους, παρουσιάζεται περισσότερο σε μορφή κανονικής κατανομής, ενώ στη λήξη, η καμπυλότητα παρατηρείται από τη δεξιά μεριά του ραβδογράμματος (σχ.4) με το 50% των συμμετεχόντων να παρουσιάζει «Απουσία» συμπτωμάτων και το 33% ήπια καταθλιπτική συνδρομή. Παράλληλα, στο ραβδόγραμμα που σχηματίζεται ύστερα από την εφαρμογή της κλίμακας MADRS στην ομάδα με **TRD** παρατηρείται πως το 40% των συμμετεχόντων ορίζεται με «Σοβαρή» κατάθλιψη και το 32% με «Μέτρια» κατάθλιψη κατά την έναρξη των συνεδριών με ECT, ενώ ύστερα από τη 12^η συνεδρία ECT διακρίνεται μια εξίσου σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, με το 32% αυτών να κατατάσσονται στην κατηγορία «Απουσία», 36% αυτών να εμφανίζουν «Ήπια» κατάθλιψη και το 8% αυτών να διατηρούνται με «Μέτρια» κατάθλιψη (σχ.5).

Εφαρμόζοντας *γραφήματα γραμμής* για να είναι πιο εμφανή τα στοιχεία συλλογής των ασθενών, παρατηρείται πως για τους συμμετέχοντες της ομάδας **control - MKA**, στην έναρξη της νοσηλείας τους, υπάρχει σταθερότητα έως πτωτική τάση ως προς την κινητικότητα της μέσης γραμμής ($\text{mean}(\text{prior})=31.07143$), αλλά παράλληλα σε υψηλά επίπεδα γεγονός που δηλώνει πως η ύπαρξη ψυχοπαθολογίας της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου μελέτης επηρεάζει την λειτουργικότητά τους και την ποιότητα ζωής, ενώ σε δεύτερο χρόνο η μέση γραμμή ($\text{mean}(\text{post})=23.07143$) τείνει να έχει πτωτική πορεία, παραμένοντας πρωτοφανώς σε χαμηλότερα επίπεδα των τιμών του γραφήματος συγκριτικά με την έναρξη, πράγμα που σημαίνει την βελτίωση της κλινικής εικόνας τους (σχ. 6). Αξίζει να σημειωθεί πως οι διακυμάνσεις (var) μεταξύ τιμών, τόσο στην έναρξη όσο και στην λήξη, είναι πολύ μικρότερες συγκριτικά με την κλίμακα HAM-D-17 ($\text{var}(\text{prior})=80.22527-\text{var}(\text{post})=45.3846$). Από την άλλη μεριά, στην ομάδα με τους ασθενείς **TRD**, το μέγεθος δείγματος είναι μεγαλύτερο, με τις διακυμάνσεις τους να μειώνονται σημαντικά και την βελτίωσή τους να είναι κλινικά να εμφανής. Όπως παρατηρείται, η μέση γραμμή αρχικής ψυχοπαθολογίας στην κλίμακα για τους ασθενείς με **TRD** έχει μια αύξουσα πορεία με τη διακύμανση να είναι μεγάλη ($\text{var}=82.25730994$), ενώ ύστερα από τη 12^η συνεδρία φαίνεται πως η μέση γραμμή

κλιμακώνεται ($\text{mean}(\text{prior}) = 32.42105 - \text{mean}(\text{post}) = 10.57895$) με μια ήπια κατιούσα πορεία και διακύμανση εμφανώς μειωμένη κατά 50%. Αυτό το γεγονός επαληθεύει τα προαναφερθέντα γραφόμενά μας, ως προς το μέγεθος του δείγματος και την επικείμενη βελτίωση των τιμών διακύμανσης (σχ.6)

6.2. Καταθλιπτική συμπτωματολογία και μεταβολές επιπέδου τιμών CRP

Οι βαθμολογίες των κλιμάκων HAM-D-17 και MADRS μειώθηκαν με την έναρξη έως την λήξη των θεραπειών (νοσηλεία / συνεδρίες) όπως φαίνεται στα παραπάνω διαγράμματα. Για την αναζήτηση της συσχέτισης της φλεγμονώδους απόκρισης με αυτήν των θεραπειών σχεδιάστηκε μια γραμμική αναπαράσταση με τις διαφορές των τιμών των κλιμάκων και του ανοσολογικού δείκτη σε λογαριθμική μορφή προς μεγαλύτερη διευκόλυνση κατανόησης.

Αδρά, η διαφορά μεταξύ των επιπέδων hs-CRP φαίνεται να φέρει αύξουσα τάση και επί των 4 κλιμάκων, που λόγω χρήσης λογαριθμικής μορφής αναπαράστασης τιμών έχουν ως ερμηνεία τη μείωση των τιμών hs-CRP και στις δυο ομάδες. Οι αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν πως υψηλότερα επίπεδα CRP κατά την έναρξη των θεραπειών προέβλεπαν υψηλότερες βαθμολογίες HAM-D-17 και MADRS με αντίστοιχη μείωσή των έως το τέλος των θεραπειών ($p < 0,05$)

Συσχέτιση τιμών hs-CRP με εφαρμοσμένες κλίμακες στην ομάδα ΜΚΔ

Αξιολογήθηκε εάν οι βασικές τιμές hs-CRP συσχετίστηκαν με βαθμολογίες HAM-D-17 και MADRS μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα νοσηλείας λαμβάνοντας υπόψη κλινικές μεταβλητές που προηγουμένως πρότειναν να συσχετιστούν με την απόκριση στην φαρμακευτική αγωγή (δηλαδή ηλικία, διάρκεια τρέχοντος καταθλιπτικού επεισοδίου και σοβαρότητα συμπτωμάτων κατά την έναρξη, προηγούμενες νοσηλείες, εκπαιδευτικό επίπεδο). Η hs-CRP παρέμεινε σημαντικός ενδεικτικός μονάχα δείκτης της βαθμολογίας των 2 κλιμάκων στο τέλος της θεραπείας ECT, παρά το γεγονός των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων.

Παρατηρώντας τις γραμμικές παλινδρομήσεις (διαγ.2), φαίνεται πως τα δεδομένα φέρουν μια ελαφριά αύξουσα πορεία. Καθώς η ανάλυσή μας εστιάζεται στη συσχέτιση των διαφορών των τιμών των δύο κλιμάκων και της διαφοράς των τιμών της hs-CRP (σε λογαριθμική μορφή), είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως παρά τη μικρή μεταβολή των τιμών στα διαγράμματα (οριακά σταθερές τιμές) το p-value στη συσχέτιση με τη HAM-D-17 είναι ,001 και στη συσχέτιση με τη MADRS είναι ,006, φέροντας τις αναμενόμενες τυπικές αποκλίσεις και

αποτελέσματα από t-test, καθιστώντας τα στατιστικά σημαντικά (πίνακ.2). Αποδεικνύεται από τα δεδομένα πως οι μεταβολές των τιμών της hs-CRP είναι ικανές να επηρεάσουν τις τιμές των κλιμάκων, δηλώνοντας έτσι συσχέτιση μεταξύ φλεγμονωδών μεταβολών και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Συσχέτιση τιμών hs-CRP με εφαρμοσμένες κλίμακες στην ομάδα TRD

Αξιολογήθηκε εάν οι βασικές τιμές CRP συσχετίστηκαν με βαθμολογίες HAM-D-17 και MADRS μετά το συγκεκριμένο αριθμό συνεδριών ECT (mean n: 10-20) , λαμβάνοντας υπόψη κλινικές μεταβλητές που προηγουμένως πρότειναν να συσχετιστούν με την απόκριση σε ECT (δηλαδή ηλικία, διάρκεια τρέχοντος καταθλιπτικού επεισοδίου και σοβαρότητα συμπτωμάτων κατά την έναρξη). Η CRP παρέμεινε σημαντικός ενδεικτικός μονάχα δείκτης της βαθμολογίας των 2 κλιμάκων στο τέλος της θεραπείας ECT , αφού δεν αποδείχτηκε σημαντική συσχέτιση προγνωστικής ιδιότητας με καμία από τις κλίμακες.

Στις γραμμικές παλινδρομήσεις συσχέτισης των λογαριθμικών διαφορών των τιμών των κλιμάκων HAM-D-17 και MADRS στην ομάδα συμμετεχόντων με TRD (διαγ.3) η αύξουσα πορεία είναι πιο εμφανής σχηματίζοντας πιο έντονη καμπυλότητα συγκριτικά με την ομάδα των συμμετεχόντων με ΜΚΔ. Αυτό είναι φανερό και από τις τιμές των p-value καθώς είναι αντίστοιχα για την HAM-D-17 και την MADRS ,000 και ,001, με τα t-test να απομακρύνονται από την τιμή 0 (πίνακ. 3) και να ισχυροποιούν όλο και περισσότερο τα αποτελέσματά μας. Αποδεικνύεται από τα στατιστικά δεδομένα πως οι μεταβολές των ανοσολογικών δεικτών επηρεάζουν την κλινική εικόνα των ασθενών, και συγκριτικά με τα παραπάνω αποτελέσματα των ασθενών control, αυτή η συσχέτιση είναι πιο ισχυρή.

Σύμφωνα με τις συσχετίσεις του hs-CRP και των κλιμάκων και στις δυο ομάδες ξεχωριστά , παρατηρείται βελτίωση με τις παλινδρομήσεις να φέρουν μια αύξουσα πορεία και έχοντας p-value<0.05 σε κάθε περίπτωση καθιστώντας τις στατιστικά σημαντικές. Η σχέση μεταξύ μεταβολών φλεγμονωδών, προ-φλεγμονωδών και ανοσολογικών βιοδεικτών έχει αποδειχτεί και αναγνωρίζεται από καιρό και ύστερα από την εφαρμογή πολλών μελετών (όπως παρουσιάστηκε παραπάνω). Έχοντας τα παραπάνω αποτελέσματα, η αρχική μηδενική υπόθεση, ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της hs-CRP και της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, απορρίπτεται , ενώ ισχύει πλέον η εναλλακτική υπόθεση με τα αποτελέσματά μας να αποτελούν στατιστικά σημαντικά και δείχνοντας πως οι μεταβολές της hs-CRP επηρεάζονται από τις μεταβολές της διάθεσης των ασθενών.

Στοχεύοντας στην επισκόπηση των δεδομένων της hs-CRP (πιν. 4,5). , παρατηρήθηκε πως τα επίπεδά της ήταν σημαντικά αυξημένα στους συμμετέχοντες με MKΔ, συγκριτικά με τους συμμετέχοντες με TRD κατά την έναρξη (πιν.4). Στην πρώτη ομάδα, η θεραπεία με φαρμακευτική αντικαταθλιπτική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα την ελαφρά μείωση των επιπέδων της CRP (50%), με μικρό ποσοστό (22%) αυτών να παραμένει σταθερό χωρίς μεταβολές. Στην ομάδα των συμμετεχόντων με TRD, παρατηρείται στην πλειονότητά των μείωση των τιμών (50%) , μεγαλύτερη συγκριτικά με την πρώτη ομάδα, ενώ ένα μικρό ποσοστό αυτών παρουσιάζει αύξηση της hs-CRP(24%). Κατά γενική ομολογία, οι τιμές του φλεγμονώδους δείκτη σε αμφότερες τις δύο ομάδες δεν ήταν παθολογικές, είτε στην έναρξη των θεραπειών είτε στο τέλος.

Από το ιστορικό των συμμετεχόντων, παρατηρήθηκε επίσης πως τα επίπεδα της hs-CRP παρέμεναν σταθερά σε εκείνους που δεν είχαν ιδιαίτερα εμφανή ύφεση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (από τις κλίμακες κατάθλιψης), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, γεγονός που μπορεί να εξηγείται λόγω περιορισμένου μεγέθους δείγματος.

Στην συγκεκριμένο σημείο είναι εύλογο να σημειωθεί πως οι κλίμακες μεταξύ τους φέρουν ορισμένες διαφορές. Αξιολογούν την καταθλιπτική συμπτωματολογία εστιάζοντας η HAM-D-17 περισσότερο στην οργανική συμπτωματολογία και η MADRS στη διαταραχή του συναισθήματος. Παρατηρείται στον ίδιο πίνακα πως οι πτώσεις των τιμών των κλιμάκων στην ομάδα TRD ήταν πολύ μεγαλύτερες σε σχέση με την ομάδα MKΔ , γεγονός που εγείρει το ενδιαφέρον ως προς την αποτελεσματικότητα του ECT σαν αποδοτικό τρόπο αντιμετώπισης της καταθλιπτικής συνδρομής. Κάνοντας αναφορά και παραπάνω σε αυτές τις δύο κλίμακες, θα ήταν αξιόλογο σε μελλοντικές έρευνες να αξιοποιηθεί αυτή η πληροφορία, ως προς την αποτελεσματικότητα του ECT, με βάσει τις κλίμακες, τόσο για την πιο ευρεία χρήση του, όσο και για την διευκρίνιση των θεματικών ενοτήτων που καλύπτουν οι εκάστοτε κλίμακες και τις πιθανές αποκλίσεις τους. Επομένως, η συσχέτιση με την hs-CRP δείχνει μία τάση, αλλά σε ένα πλαίσιο πιο γενικό και όχι τόσο επικεντρωμένο στα ίδια ακριβώς συμπτώματα αναφοράς (δηλαδή να συγκριθούν οι διαταραχές του ύπνου μόνο, η λειτουργικότητα στην καθημερινότητα μόνο, η διαταραχές πρόσληψης τροφής μόνο, οι κεφαλαλγίες μόνο). Σε κάποια επιπλέον μελέτη, η πρόταση επικέντρωσης σε συγκεκριμένα συμπτώματα ακόμη και φλεγμονωδώς επαγόμενα θα μπορούσε να προωθηθεί για να είναι πιο διαφωτιστική.

7. Πλεονεκτήματα-Περιορισμοί

Η μελέτη μας φέρει ορισμένα πλεονεκτήματα. Μετρήθηκε ένας ιδιαίτερα σημαντικός αριθμός ασθενών με ανθεκτικότητα στην κατάθλιψη στην 1^η του εφαρμογή σε ECT. Παράλληλα, μια πληροφορία που αποτελεί δύναμη και τροφή για επιπλέον μελέτη αποτελεί η εξής: τα αποτελέσματα που βγάλαμε κατέληξαν πως η βελτίωση των τιμών της hs-CRP στη συγκεκριμένη ομάδα εμφανίστηκε ακόμα και σε ήπια βελτίωση της κατάθλιψης, ενώ στην ομάδα control βελτίωση της κλινικής εικόνας είχαμε ακόμη και όταν το hs-CRP παρέμεινε σταθερό. Μελλοντικές μελέτες με συνδυασμό άλλων βιοδεικτών ταυτόχρονα με την hs-CRP θα αποτελούσαν πραγματικά διαφωτιστικές, όσον αφορά στην παθογένεση της κατάθλιψης, και ειδικότερα της ανθεκτικής κατάθλιψης. Η επιπλέον δύναμη που ενισχύει τα αποτελέσματά μας είναι πιο κατά τη διάρκεια των αναλύσεων στην ομάδα TRD δεν προέκυψαν αλλαγές της φαρμακευτικής αγωγής των συμμετεχόντων, που σε αντίθετη περίπτωση θα προκαλούσε μεγαλύτερες αμφιβολίες για της ευαισθησία των αποτελεσμάτων μας.

Στην τρέχουσα μελέτη αξίζει να σημειωθεί πως τα επίπεδα στους ασθενείς παρέμειναν μεταξύ των ενδεδειγμένων κατά το εργαστήριο ανάλυσης φυσιολογικών τιμών, εξαιρώντας ένα 20% από την ομάδα control. Έχοντας περιορισμένο μέγεθος δείγματος, το ζήτημα αυτό προβληματίζει και εγείρει το ενδιαφέρον για αύξηση μεγέθους σε κάποια επόμενη συναφή μελέτη, καθώς και εστίαση στους ασθενείς που εισέρχονται στο νοσοκομείο προς νοσηλεία, έχοντας ενεργοποιήσει φλεγμονώδεις διεργασίες με οποιονδήποτε τρόπο, όπως αυτοτραυματισμό, διακομιδή από νοσηλεία σε ΜΕΘ κλπ.

Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, περιοριστικοί προς τα αποτελέσματά μας, θα μπορούσαν να είναι ο αριθμός των ασθενών και η διάρκεια παρακολούθησης αυτών στην μελέτη. Παράλληλα, στους συμμετέχοντες με TRD η χορήγηση και η δοσολογία των βενζοδιαζεπινών καθώς και η ένταση και η συχνότητα του ρεύματος κατά την ECT, έχει φανεί πως δύνανται να επηρεάσουν τόσο το φαινοτυπικό αποτέλεσμα των συμπτωμάτων, όσο και των βιοδεικτών που τελικώς επηρεάζονται. Παράλληλα μια πρόταση για μελλοντική μελέτη αποτελεί η έρευνα στις διακυμάνσεις των μεταβολών επιπλέον φλεγμονωδών παραγόντων και η συσχέτισή τους τόσο με την συμπτωματολογία της ΜΚΔ, όσο και της TRD, όχι μόνο σε εφαρμογές και μελέτη με βάση συγκεκριμένα φάρμακα, όχι μόνο σε αριθμό εφαρμογών συνεδριών ECT, αλλά και σε επιπλέον θεραπείες αντιμετώπισης της κατάθλιψης όπως το rTMS, την εσκεταμίνη.

Παράλληλα, παρόλο που η hs-CRP στο περιφερικό αίμα δρα ως ένας εξαιρετικός δείκτης μέτρησης και αξιολόγησης του επιπέδου της περιφερικής φλεγμονής με πιθανές επιπτώσεις τόσο για την έρευνα όσο και για την κλινική φροντίδα, απουσιάζει η κριτική γνώση σχετικά με τις σχέσεις μεταξύ περιφερικής hs-CRP και άλλων φλεγμονωδών δεικτών και κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

8. Επίλογος

Η θεραπεία των ψυχιατρικών διαταραχών έχει υψηλή οικονομική επιβάρυνση στην περίοδο που διανύουμε. Είναι επίσης αλήθεια πως οι επενδύσεις στις έρευνες για τις μεταβολές στα μοριακά δίκτυα του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν την πλατφόρμα για νέες θεραπευτικές στρατηγικές, που είναι μία από τις μεγαλύτερες φαρμακολογικές και ερευνητικές προκλήσεις τους 21^{ου} αιώνα.

Ενώ πιστεύουμε ότι η σχέση μεταξύ φλεγμονής και ΜΚΔ δίδαξε πολλά για την καταθλιπτική παθοφυσιολογία, σε αυτήν την κριτική, επισημαίνουμε πως η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών διεργασιών δεν είναι ούτε αναγκαίες ούτε ικανές για να τις ορίσουμε ως προγνωστικές καταθλιπτικής συνδρομής. Αντίθετα, τα δεδομένα δείχνουν ότι σε ομάδες κατάθλιψης τα άτομα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα πολλαπλών φλεγμονωδών βιοδεικτών. Παρέχουμε δεδομένα που υποστηρίζουν δύο αντίθετες εξηγήσεις για αυτό φαινόμενο: πρώτα ότι τα άτομα με αυξημένη φλεγμονή περιλαμβάνουν φυσιολογικά διακριτούς καταθλιπτικούς υπότυπους, και τελικά ότι επειδή οι φλεγμονώδεις οδοί είναι πλήρως ενσωματωμένες σε μεγαλύτερα συστήματα μυαλού - σώματος και εξελίχθηκαν για να αντιμετωπίσουν αντιρροπιστικά τον περιβαλλοντικό κίνδυνο, αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι ακόμη και τα χαμηλά επίπεδα φλεγμονώδους διέγερσης μπορεί να είναι σε καταθλιπτικά άτομα με μοτίβα ευπάθειας σε μη ανοσοποιητικά στοιχεία αυτών των μεγαλύτερων συστημάτων. Διεξάγονται μελέτες για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των αντιφλεγμονωδών παρεμβάσεων για την κατάθλιψη θα επιβεβαιώσουν ταυτόχρονα ή θα αντικρούσουν έναν ρόλο για φλεγμονώδεις οδούς σηματοδότησης στη ΜΚΔ και βοηθούν στην επίλυση του σημαντικού ζητήματος του εάν η φλεγμονή συμβάλλει στην κατάθλιψη σε ευρεία κλίμακα ή σε πολύ περισσότερο περιορισμένος τρόπος που αφορά μόνο άτομα με μετρήσιμα αυξημένους δείκτες φλεγμονώδους ενεργοποίησης.

Έτσι, αυτό που μπορεί μέχρι τώρα να συναχθεί με μεγάλη προσοχή, είναι ότι η αντιφλεγμονώδης θεραπεία μπορεί ενδεχομένως να είναι επικουρική θεραπεία μαζί με

αντικαταθλιπτικά αφενός, αφού τα ίδια και ιδιαιτέρως της νέας γενιάς φαίνεται να έχουν ανασταλτικές επιδράσεις στις ανοσοποιητικές διαδικασίες. Η αλληλεπίδραση μεταξύ νευροδιαβιβαστών και έμφυτη και επίκτητη ανοσία πρέπει να διερευνηθούν διεξοδικά. Αυτή τη στιγμή, είναι πολύ δύσκολο να βγάλουμε συγκεκριμένα συμπεράσματα, γιατί δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά στοιχεία και έρευνες που θα μπορούσαν να επιβεβαιώσει τον σαφή και αναμφισβήτητο ρόλο των ανοσοποιητικών μηχανισμών στην παθογένεση της κατάθλιψης, και κατά συνέπεια την επίδραση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην θεραπεία της. Περαιτέρω μελέτες καλούνται να καθορίσουν μεθόδους που θα ξεχωρίζουν τα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος σε διαφορετικές νευροανατομικές περιοχές. Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος τους είναι να ολοκληρώνουν την παλέτα των βιοδεικτών που θα επιτρέπουν στο μέλλον μια εξατομικευμένη προσέγγιση σε κάθε ένα ασθενή και αντιμετώπιση διλημμάτων που αναφέρονται στην αντίσταση στα φάρμακα. Μελέτες νευροβιολογίας και νευροανοσολογίας που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής εξηγούν μόνο εν μέρει περιπλοκές παθοφυσιολογίας της καταθλιπτικής διαταραχής, τόσες πολλές ώστε οι προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις να βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη τόσο σε εννοιολογικά, όσο και προκλινικά στάδια.

Οι αλληλεπιδράσεις του εγκεφάλου-ανοσοποιητικού συστήματος έχουν ανοίξει νέα θέα σχετικά με τη θεραπεία και πρόληψη διαταραχών συμπεριφοράς. Δεδομένου του ενδιαφέροντος για φλεγμονή ως κοινός μηχανισμός πολλαπλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και του καρκίνου, ο ρόλος της φλεγμονής σε νευροψυχιατρικές παθήσεις όπως η κατάθλιψη βάζει τις νευροεπιστήμες και την ψυχιατρική σε κλειδαριά με άλλους ιατρικούς κλάδους στον εντοπισμό και τη στόχευση ανοσοποιητικών σχετικών μορίων και οδών για τη θεραπεία της νόσου. Η κατάθλιψη έχει λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή μέχρι σήμερα. Ωστόσο, υπό το φως των επιπτώσεων των κυτοκινών σε συστήματα νευροδιαβιβαστών και νευροκυκλώματα που σχετίζονται με ένα ευρύτερο φάσμα νευροψυχιατρικών παθήσεων (π.χ. διαταραχές άγχους, διαταραχές προσωπικότητας, νευροεκφυλιστικοί παράγοντες ασθένειες όπως η νόσος του Πάρκινσον και του Αλτσχάιμερ), είναι πιθανό ότι η σημασία της αλληλεπίδρασης του εγκεφάλου-ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να έχει ευρεία εφαρμογή για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών για πολλές νευροψυχιατρικές ασθένειες.

Μείζων επιθυμία αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η πιθανότητα της συσχέτισης του ανοσολογικού δείκτη, hs-CRP, με την απόκριση των ασθενών στην εκάστοτε αντικαταθλιπτική θεραπεία. Έχοντας ευρήματα συναφή με προηγούμενες μελέτες, σκοπός της

συγκεκριμένης μελέτης είναι η απόδειξη της εξάρτησης των ανοσολογικών δεικτών με την φαινοτυπική καταθλιπτική συμπτωματολογία, καταλήγοντας σε ένα συμπέρασμα εμφάνισης της κατάθλιψης ως επί το πλείστον οργανικής αιτιολογίας.

Τα αντιφλεγμονώδη μπορεί να προσφέρουν μια χρήσιμη νέα θεραπευτική προσέγγιση στις νευροπαθολογικές διαταραχές και/ή ως επικουρικές θεραπείες σε ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η μείζων καταθλιπτική διαταραχή και πολυανθεκτική καταθλιπτική διαταραχή. Πρέπει να σημειωθεί, τέλος, πως απαιτούνται καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για να καταστούν σαφή συμπεράσματα (Josipa Vlainić, et al.,2016). Η προτροπή προς επιπλέον ερευνητικές δράσεις με κεντρικό θέμα τις αντιφλεγμονώδεις πρακτικές για διαχείριση ανθεκτικότητας στην κατάθλιψη είναι σαφής από την παραπάνω μελέτη.

Είναι πολύ σημαντικό να τονίσουμε ότι αυτά φάρμακα ανοσοδιαμόρφωσης για τα οποία υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις κλινικών οφελών θα πρέπει να περάσουν τη φάση πιο εμπεριστατωμένων δοκιμών σχετικά με την ανεκτικότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, οπότε μετά από αυτό, η εφαρμογή τους σε θεραπευτικά πρωτόκολλα για τη θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμη και προσοδοφόρα.

9. Βιβλιογραφία

- 1 Allgulander C, Hartford J, Russell J, et al. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1245–1252
- 2 Prolla TA: DNA microarray analysis of the aging brain. *Chem Senses* 27: 299-306, 2002. 35. Choi SH and
- 3 Suh KY: Interleukin-1 beta,-2,-6 production, serum concentration and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with major depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 37: 537-547, 1998.
- 4 Muhammad Ishrat Husain , Rebecca Strawbridge , Ben Carter , Brett D M Jones , Allan Young , Andre F Carvalho . Efficacy and acceptability of adjunctive psychological and pharmacological interventions for treatment-resistant depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis *BMJ Open.*2019 May 14;9(5):e028538.
- 5 Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin* (2007) 45(2):27–37.
- 6 Ada Ng , Wilson W Tam , Melvyn W Zhang , Cyrus S Ho , Syeda F Husain , Roger S McIntyre, Roger C Ho. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.*2018 Aug 13;8(1):12050.
- 7 Ader R and Cohen N: High time for psychoimmunology. *Nature* 315: 103-104, 1985
- 8 Alesci S, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:2522–2530
- 9 Angelika Bierhaus, Jutta Wolf, Martin Andrassy, Nicolas Rohleder, Per M. Humpert, Dimitri Petrov, Roman Ferst, Maximilian von Eynatten, Thoralf Wendt, Gottfried Rudofsky, Martina Joswig, Michael Morcos, Markus Schwaninger , Bruce McEwen, Clemens Kirschbaum, Peter P. Nawroth. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci.*2003 Feb 18;100(4):1920-5.
- 10 Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(9):842–848
- 11 Baker DG, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, Chrousos GP and Geraciotti TD Jr: Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation* 9: 209-217, 2001.
- 12 Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):540–549
- 13 Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1437(1):57–67.
- 14 Baumann P, Nil R, Souche A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(4):307–314
- 15 Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry* (2016) 21:642–9.
- 16 Belmaker B, Fitzgerald P, George MS, et al. Managing the risks of repetitive transcranial stimulation. *CNS Spectrums.* 2003;8(7)
- 17 Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):843–853
- 18 Berman RM, Thase ME, Trivedi MH, et al. Long-term safety and tolerability of open-label aripiprazole augmentation of antidepressant therapy in major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:303–312.
- 19 Bernhard T Baune, Rodrigo B Mansur, Elisa Brietzke, Benjamin I Goldstein, Roger S McIntyre. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders.*2006)
- 20 Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol* (1993) 64(5 Suppl):456–60.
- 21 Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP: A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2003; 100:1920–

- 22 Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine* (2014) 69:165–79
- 23 Bradley N, Gaynes L, Linda J, Lux L, Stacey W, Lloyd L, Richard A, Hansen L, Gerald G, Gartlehner L, Patricia Keener L, Shannon B, Brode L, Tammeka S, Swinson E, Evans L, Dan J, Jonas L, Karen C, Crotty L, Meera V, Viswanathan L, Kathleen N, Lohr. *Nonpharmacologic Interventions for Treatment-Resistant Depression in Adults*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011
- 24 Braig D, Nero TL, Koch HG, Kaiser B, Wang X, Thiele JR, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun* (2017) 8:14188.
- 25 Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z and Anisman H: Synergistic effects of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α : Central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology* 22: 566-580, 2000
- 26 Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, et al. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord*. 2009; 119:181–5
- 27 Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol*. 2002; 26:643–52
- 28 Capuron L, Su S, Miller AH, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry*. 2008; 64:896–900
- 29 Carlos Zarate, Ronald S. Duman, Guosong Liu, Simone Sartori, Jorge Quiroz, Harald Murck. New paradigms for treatment-resistant depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 July ; 1292: 21–31
- 30 Carvalho LA, Urbanova L, Hamer M, Hackett RA, Lazzarino AI and Steptoe A: Blunted glucocorticoid and mineralocorticoid sensitivity to stress in people with diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 51: 209-218, 2015.
- 31 Chenghao Yang, Fokko J. Bosker, Jie Li, and Robert A. Schoevers, N-acetylcysteine as add-on to antidepressant medication in therapy refractory major depressive disorder patients with increased inflammatory activity: study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial, *BMC Psychiatry*. 2018; 18: 279.
- 32 Chieh-Hsin Lee and Fabrizio Giuliani. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Frontiers in Immunology*.2019
- 33 Chittaranjan Andrade. Anti-Inflammatory Treatments for Depression: Perspectives on How to Read a Meta-Analysis Critically. *J Clin Psychiatry* 2019;80(3):19f12907
- 34 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR (2018) Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391:1357–1366.
- 35 Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. *Exp Biol Med*(2005) 230(10):762–70.
- 36 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (2014) CPIC Guidelines.
- 37 Cohen LJ, Allen JC Jr. Estimating the potential savings with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a payer perspective. *Curr Med Res Opin*. 2008 Aug;24(8):2203–17
- 38 Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):935–940.
- 39 Cruess DG, Douglas SD, Petitto JM, Have TT, Gettes D, Dubé B, Cary M and Evans DL: Association of resolution of major depression with increased natural killer cell activity among HIV-seropositive women. *Am J Psychiatry* 162: 2125-2130, 2005.
- 40 Dantzer R: Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 29: 247-264, 2009
- 41 Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M, et al. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: a proof of concept trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(8):829–840.

- 42 Demyttenaere K, Van Duppen Z (2018) The impact of (the Concept of) treatment-resistant depression: an opinion review. *Int J Neuropsychopharmacol*
- 43 Dooley LN, Kuhlman KR, Robles TF, et al. The role of inflammation in core features of depression: insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;94:219–237
- 44 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67:446–57
- 45 Du Clos TW, Mold C, Paterson PY, Alroy J, Gewurz H. Localization of C-reactive protein in inflammatory lesions of experimental allergic encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* (1981) 43:565–73
- 46 Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* (2000) 32(4):274–8
- 47 Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry*. 2010; 68:748–54
- 48 El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(7):917–932
- 49 Emanuele Felice Osimo, Luke James Baxter, Glyn Lewis, Peter B. Jones, Golam M. Khandaker. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019 Sep;49(12):1958-1970.
- 50 Enns MW, Reiss JP. Electroconvulsive therapy. Ottawa, ON [Internet]. Canadian Psychiatric Association; 2001
- 51 Ershler WB and Keller ET: Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 51: 245-270, 2000
- 52 Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD, Gettes DR, Morrison M, Chiappini MS, Brinker-Spence P, Job C, Mercer DE, Wang YL, et al: Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 159: 1752-1759, 2002.
- 53 Federal Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data: Stimulator, Vagus Nerve. pp. 20051–23
- 54 Fernanda S Correia-Melo, Gustavo C Leal, Michelle S Carvalho, Ana Paula Jesus-Nunes, Carolina B N Ferreira, Flávia Vieira, Guilherme Magnavita, Lucas A S Vale, Rodrigo P Mello, Carolina Nakahira, Felipe C Argolo, Tanise Cardoso, Cezar D S Souza, Ana Teresa C Fontes, Marcelo B Ferreira, Lucas Araújo-de-Freitas, Marco A Tuena, Mariana V F Echegaray, Diogo E Cavalcanti, Ana C Lucchese, Igor D Bandeira, Manuela Telles, Cássio S Lima, Aline S Sampaio, Samantha S Silva, Roberta F Marback, José A Del-Porto, José Neander Abreu, Luciana M Sarin, Camilla S Paixão, Lucas P Carvalho, Paulo R L Machado, Gustavo Turecki, Acioly L T Lacerda, Lucas C Quarantini. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: Protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12414.
- 55 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* (1999) 340(6):448–54
- 56 George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1;58(5):364–73
- 57 Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* (1982) 27:345–72.
- 58 Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2008; 39:413–23.
- 59 Gitlin JD, Gitlin JI, Gitlin D. Localizing of C-reactive protein in synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*(1977) 20(8):1491–9
- 60 Guloksuz S, Rutten BP, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *The journal of ECT*. 2014; 30(2):132–137
- 61 Han KH, Hong KH, Park JH, Ko J, Kang DH, Choi KJ, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation* (2004) 109(21):2566–71

- 62 Harm-Pieter Spaans , Esmée Verwijk, Hannie C Comijs, Rob M Kok, Pascal Sienaert, Filip Bouckaert, Katrien Fannes, Koen Vandepoel, Erik J A Scherder, Max L Stek, King H Kho. Efficacy and cognitive side effects after brief pulse and ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a randomized, double-blind, controlled study *J Clin Psychiatry*. 2013 Nov;74(11):e1029-36.
- 63 Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry*. 2009; 66:407–14.
- 64 Hart BL: Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* 12: 123-137, 1988
- 65 Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016 Mar 1;16(5):1-66.
- 66 Höflich A, Michenthaler P, Kasper S, Lanzenberger R (2018) Circuit mechanisms of reward, anhedonia and depression. *Int J Neuropsychopharmacol*
- 67 Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009; 71:171–86
- 68 <https://kosmoiatriki.com/mikroviologiko-tmima/eksetaseis-aimatos/bioximikes/>
- 69 Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):111-26. Medline, Google Scholar
- 70 Irwin M: Immune correlates of depression. *Adv Exp Med Biol* 461: 1-24, 1999.
- 71 Janice K. Kiecolt-Glaser, Christopher P. Fagundes, Rebecca Andridge, Juan Peng, William B. Malarkey, MD, Diane Habash, Martha A. Belury. Depression, Daily Stressors, and Inflammatory Responses to High-Fat Meals: When Stress Overrides Healthier Food Choices. *Mol Psychiatry*. 2017 March ; 22(3): 476–482
- 72 Jarventausta K, Sorri A, Kampman O, et al. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2017; 135(1):87–92
- 73 Josipa Vlaineć1,*, Jelena Šuran 2 , Toni Vlaineć 1 and Antonella Letizia Vukorep. Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Current Neuropharmacology*, 2016, 14, 952-958)
- 74 Jovana Vojvodic, Goran Mihajlovic, et al. The impact of Immunological factors on depression treatment- relation between Antidepressants and Immunomodulation Agents. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019 Sep 30; 7(18):3064-3069
- 75 Juan qiao , deqin geng , liju qian , xianghua zhu ,houfeng zhao. Correlation of clinical features with hs-crp in trd patients. *Exp ther med*. 2019 jan;17(1):344-348.
- 76 Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* (1974) 112(6):2135–47.
- 77 Kendler KS, et al. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the ‘kindling’ hypothesis. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157:1243–1251
- 78 Kent S, Bluthé RM, Dantzer R, Hardwick AJ, Kelley KW, Rothwell NJ and Vannice JL: Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 9117-9120, 1992
- 79 Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. *Circulation* (2004) 110(17):2713–20.
- 80 Kibayashi E, Urakaze M, Kobashi C, Kishida M, Takata M, Akira SATO, et al. Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci* (2005) 108(6):515–21.
- 81 Krayem I, Bazzi S, Karam M. The combination of CRP isoforms with oxLDL decreases TNF- α and IL-6 release by U937-derived macrophages. *Biomed Rep* (2017) 7:272–6
- 82 Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* (1997) 95(1):97–103.

- 83 Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebey M and Barak V: Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 40: 171-176, 1999.
- 84 Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1939–45
- 85 Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P and Leonard B: Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 10: 66, 2012.
- 86 Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E and Neels H (1997) Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9, 853–858
- 87 Maes M, Van de Vyvere J, Vandoolaeghe E, Bril T, Demedts P, Wauters A and Neels H: Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: Further evidence for a chronic inflammatory process. *J Affect Disord* 40: 23-33, 1996
- 88 Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(9):593–602.
- 89 Martínez-Cengotitabengoa, M. et al. Peripheral inflammatory parameters in late-life depression: A systematic review. *International journal of molecular sciences* 17, 2022 (2016)
- 90 Maurizio Fava , Marlene P Freeman , Martina Flynn , Heidi Judge , Bettina B Hoepfner , Cristina Cusin, Dawn F Ionescu , Sanjay J Mathew , Lee C Chang , Dan V Iosifescu , James Murrrough , Charles Debattista , Alan F Schatzberg , Madhukar H Trivedi , Manish K Jha , Gerard Sanacora , Samuel T Wilkinson , George I Papakostas. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020 Jul;25(7):1592-1603.
- 91 Maurizio Fava. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*,2003:649-659
- 92 Mayer B, et al. Functional improvement in heart failure patients treated with beta-blockers is associated with a decline of cytokine levels. *Int. J. Cardiol*. 2005; 103:182–186
- 93 McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1531–1541
- 94 McInnis CM, Thoma MV, Gianferante D, Hanlin L, Chen X, Breines JG, Hong S and Rohleder N: Measures of adiposity predict interleukin-6 responses to repeated psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 42: 33-40, 2014
- 95 Melkersen MN. Special Premarket 510(k) Notification for NeuroStar TMS Therapy System for Major Depressive Disorder. 2008
- 96 Michael J Ward 1, Helmet T Karim 2, Zachary F Jessen 3, Avniel Singh Ghuman 1 2 4 5, R Mark Richardson 1 4, Charles F Reynolds 3rd 2 Jordan F Karp . .Association between increased theta cordance and early response to ECT in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;35(2):147-152.
- 97 Mihlan M, Blom AM, Kupreishvili K, Launer N, Stelzner K, Bergstro'm F, et al. Monomeric C-reactive protein modulates classical complement activation on necrotic cells. *FASEB J* (2011) 25:4198–210
- 98 Minkyung Park, Laura E. Newman, Philip W. Gold, David A. Luckenbaugh, Peixiong Yuan, Rodrigo Machado-Vieira,* and Carlos A. Zarate, Jr., Change in Cytokine Levels is Not Associated with Rapid Antidepressant Response to Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *J Psychiatr Res*. 2017 Jan; 84: 113–118.
- 99 Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014;65(8):977-87. Crossref, Medline, Google Scholar
- 100 Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–982)
- 101 Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014;168:269–275
- 102 Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR and Maier SF: Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 β protein in the rat. *J Neurosci* 18: 2239-2246, 1998.
- 103 Nicola R. Sproston and Jason J. Ashworth. Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection .*Frontiers in Immunology*.2018

- 104 Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1519–1530
- 105 Palomino DCT, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (São Paulo)* (2015) 13(3):469–73
- 106 Pamela Lynn. *A Taylor's Clinical Nursing Skills. A nursing Process Approach*. 3rd Edition. 2012;18(6):1001-1003
- 107 Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*. 2010; 197:372–7
- 108 Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348(9022):233-7.
- 109 Patel A: Review: The role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub* 25 (Supl 2): S216-S223, 2013
- 110 Patel M, Patel S, Hardy DW, et al. Should electroconvulsive therapy be an early consideration for suicidal patients. *J ECT*. 2006 Jun;22(2):113–5
- 111 Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun*. 2005; 19:493–499.
- 112 Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharm Ther*. 2005; 22:101–10
- 113 Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: A. Data from a 6-week double-blind parallel design trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(2):267–271.
- 114 Pike JL and Irwin MR: Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 20: 169-174, 2006. 19. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC and Chrousos GP: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128: 127-137, 1998.
- 115 Post RM. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43 (5):1174–1179
- 116 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* (2001) 286(3):327–34
- 117 Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry*. 1969;126(4):457–469
- 118 Prather AA, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Cytokine-induced depression during IFN- alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality. *Brain Behav Immun*. 2009; 23:1109–16
- 119 Pugh CR, et al. Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behav. Brain Res*. 1999; 106:109–118
- 120 Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric side effects of interferon- alpha: recognition and management. *CNS Drugs*. 2005; 19:1–19.
- 121 Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160:1554– 1565
- 122 Raison CL, Miller AH: When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1554–1565
- 123 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* (2003) 107:363–9.
- 124 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec;120(12):2008–39.
- 125 Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1;58(5):355–63

- 126 Rush JA, Jain S. Clinical Implications of the STAR*D Trial. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018:1–49.
- 127 Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* (2011) 1813(5):878–88.
- 128 Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(1):131–134
- 129 Shuchman M. Approving the vagus-nerve stimulator for depression. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1604–7.
- 130 Skaper SD, Facci L and Giusti P: Neuroinflammation, microglia and mast cells in the pathophysiology of neurocognitive disorders: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13: 1654-1666, 2014.
- 131 Smith RS: The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 35: 298-306, 1991
- 132 Sofia Koukouli, Afroditi Alevizaki, et al. Exploring the experiences of the families of patients who are hospitalized in intensive care units (icu) in three hospitals in crete. *Περιεγχειρητική Νοσηλευτική*, 2013, 1, 131-139.
- 133 Szalai AJ, van Ginkel FW, Dalrymple SA, Murray R, McGhee JR, Volankis JE. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. *J Immunol* (1998) 160(11):5294–9.
- 134 Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res* (2014) 2(4):288–94.
- 135 Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res* (2014) 2(4):288–94.
- 136 Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, et al. Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry*. 1999 Dec;156(12):1865–70.
- 137 Thase ME, Frank E, Mallinger AG, Hamer T, Kupfer DJ. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: efficacy of mono- amine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(1):5–11
- 138 Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(3):233–239
- 139 Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* (1999) 7(2):169–77
- 140 Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* (1930) 52(4):561–71. doi:10.1084/jem.52.4.561
- 141 Valerie L. Ruberto, Manish K. Jha and James W. Murrough. *Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression* 2020
- 142 van Buel EM, Patas K, Peters M, Bosker FJ, Eisel ULM, Klein HC. Immune and neurotrophin stimulation by electroconvulsive therapy: is some inflammation needed after all[quest]. *Translational psychiatry*. 2015; 5:e609
- 143 Van Der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, et al. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review (Brief record). *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;(10):894–904
- 144 Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* (1993) 91:1351–7.
- 145 Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression structure and function. *Mol Immunol* (2001) 38:189–97.
- 146 Wang X, et al. Interleukin-1 alpha-induced activation of p38 mitogen-activated kinase inhibits glucocorticoid receptor function. *Mol. Psychiatry*. 2004; 9:65–75.
- 147 Weinhold B, Bader A, Valeria POLI, Rüteler U. Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo. *Biochem J* (1997) 325(3):617–21
- 148 Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Lai PB, Ross JA. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* (1997) 273(4):E720–6

- 149 Wright CE, Strike PC, Brydon L, Steptoe A. Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. *Brain Behav Immun.* 2005; 19:345–50
- 150 Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V and Bulmer K: High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural, Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 22: 363-364, 1999
- 151 Zhang T, Chen Y, Liu H, Zhou Z, Zhai Y and Yang J: Chronic unpredictable stress accelerates atherosclerosis through promoting inflammation in apolipoprotein E knockout mice. *Thromb Res* 126: 386-392, 2010.
- 152 Zhou X, Ravindran AV, Qin B, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(4):e487–e498
- 153 Zincir S, Ozturk P, Bilgen AE, Izci F, Yukselir C. Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1389–1396
- 154 ПОО (2001) World Health Report 2001. Mental health - new understanding, new hopeGenf.

10. Συντομογραφίες

CSF = Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

T3= τριωδοθυρονίνη

CRP = C- αντιδρώσα πρωτεΐνη

FDA = Food and Drug Administration

hs-CRP= C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (υψηλής ευαισθησίας)

IL= ιντελκευκίνη

LPS= λιποπολυσακχαρίτη

SNRI's= Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης

SSRI's= Εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

STAR*D = Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

TCA= Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα

TRD= Treatment Resistant Depression- Ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή Κατάθλιψη

APA= Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία

HPA= Αξονας Υποθάλαμος- Υπόφυση- Επινεφρίδια

ΚΝΣ= Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

MAOI= Αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης

ΜΚΔ= Μείζων καταθλιπτική διαταραχή

ΜΣΑΦ = Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

NO = Νιτρικό οξύ

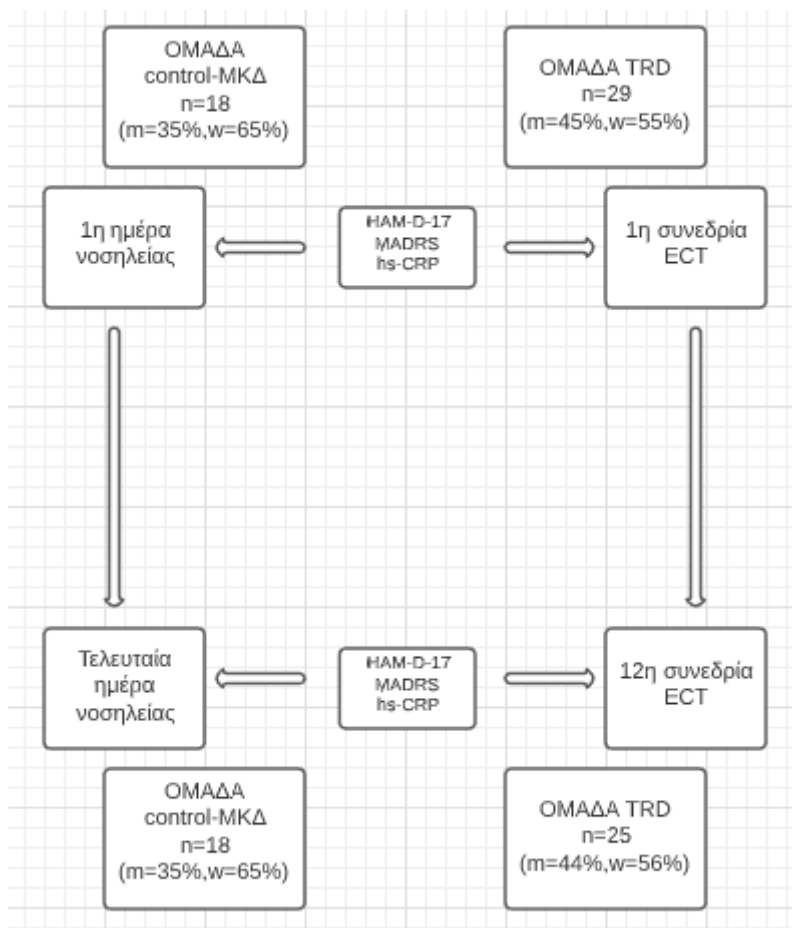
ΠΝΣ= Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

ΠΟΥ = Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

11. Παραρτήματα

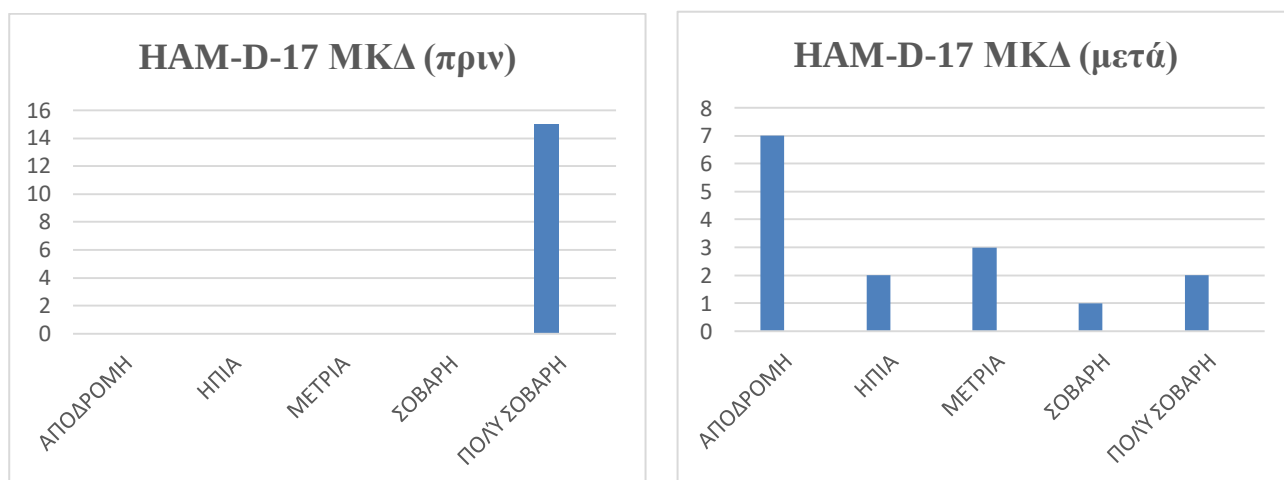
11.1. Πίνακες- Διαγράμματα

Διάγραμμα 1



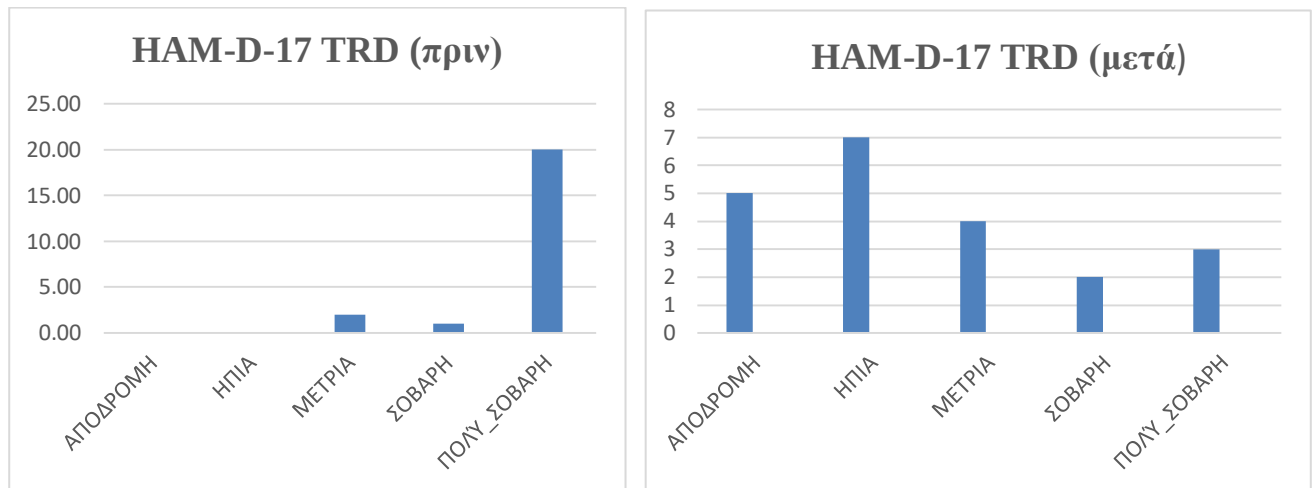
Διάγραμμα σχεδιασμού μελέτης

Σχήμα 1



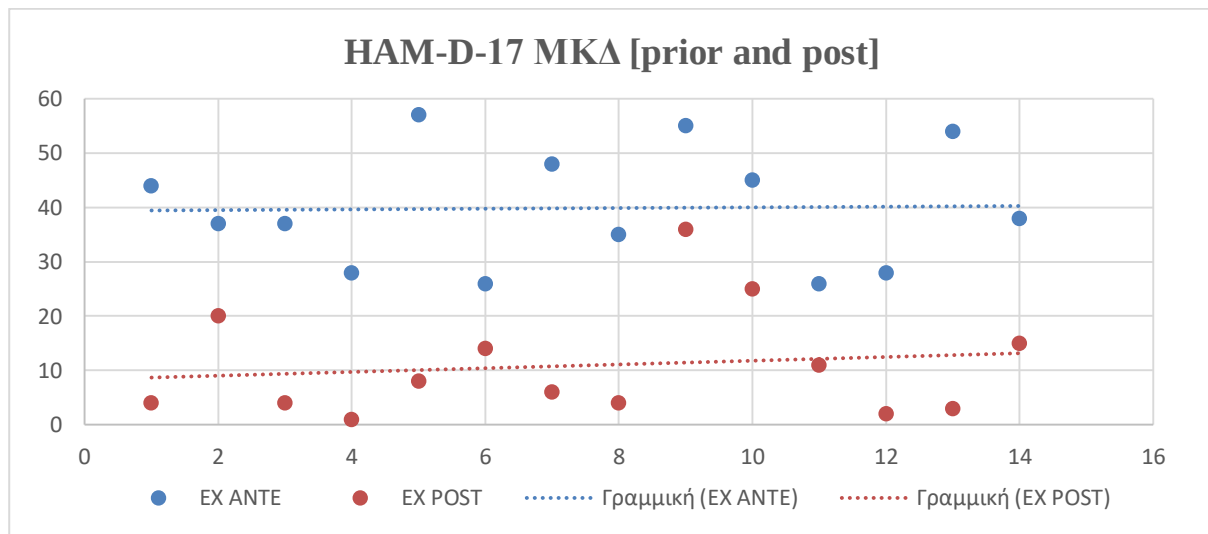
Διάγραμμα κλίμακας HAM-D-17 (pre-post) -MKD

Σχήμα 2



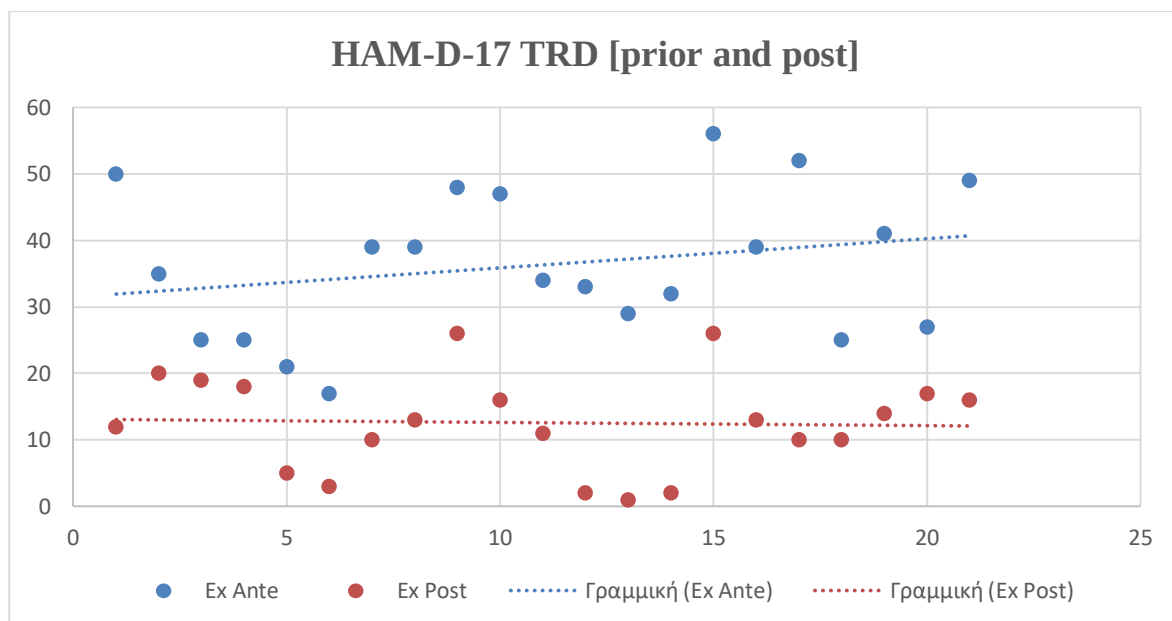
Διάγραμμα κλίμακας HAM-D-17 (pre-post) -TRD

Σχήμα 3



CONTROL	MEAN	VAR	STDEV
HAMD1	39.85714	118.5934	10.89006
HAMD2	10.92857	104.0714	10.20154
HAMD_Diff	28.92857	157.9176	12.56653

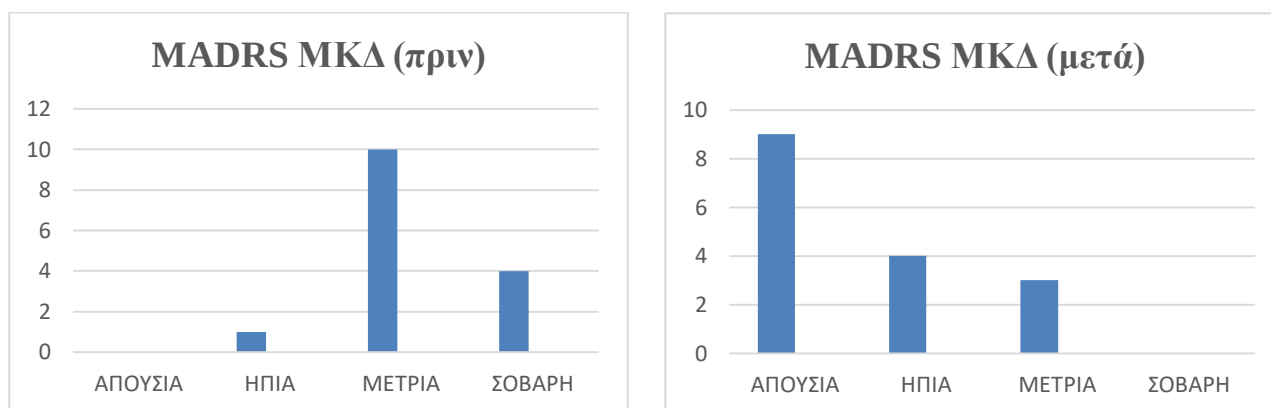
Ραβδόγραμμα κλίμακας HAM-D-17 (pre-post) – ΜΚΔ



TRD	MEAN	VAR	STDEV
HAMD1	36.33333	122.2333333	11.05591848
HAMD2	12.57143	53.05714286	7.28403342
HAMD_Diff	23.7619	98.39047619	9.919197356

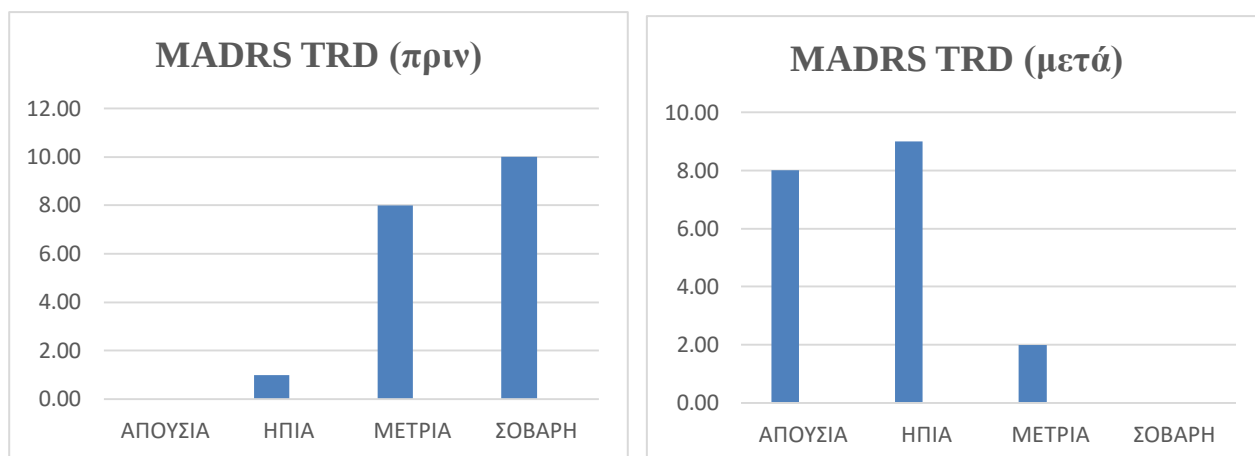
Ραβδόγραμμα κλίμακας HAM-D-17 (pre-post) - TRD

Σχήμα 4



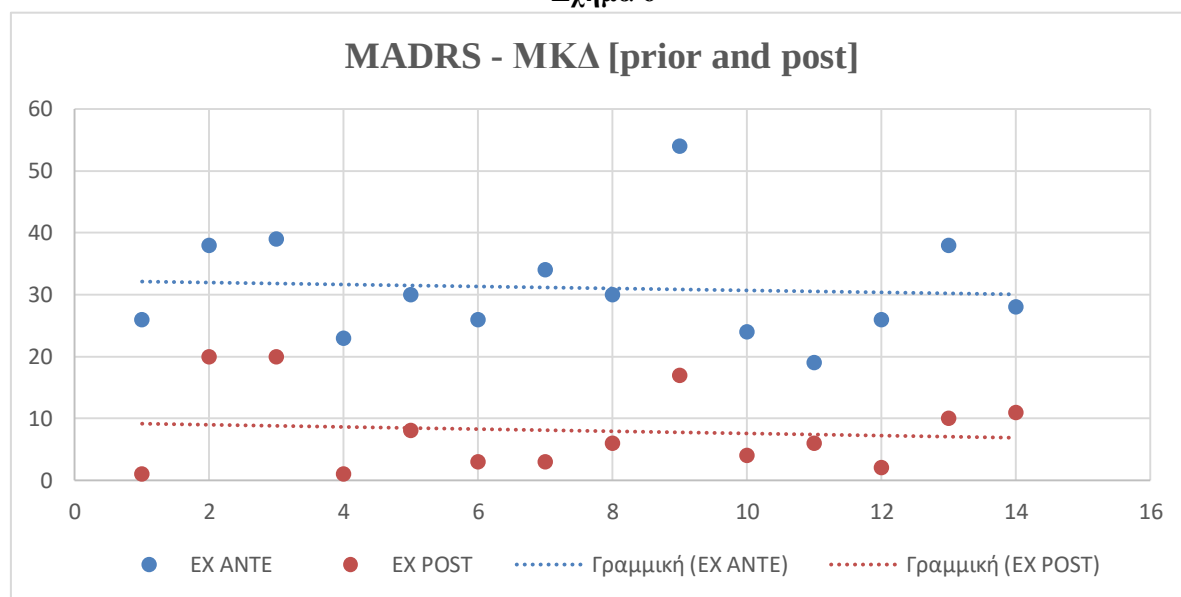
Διάγραμμα κλίμακας MADRS (pre-post) -ΜΚΔ

Σχήμα 5



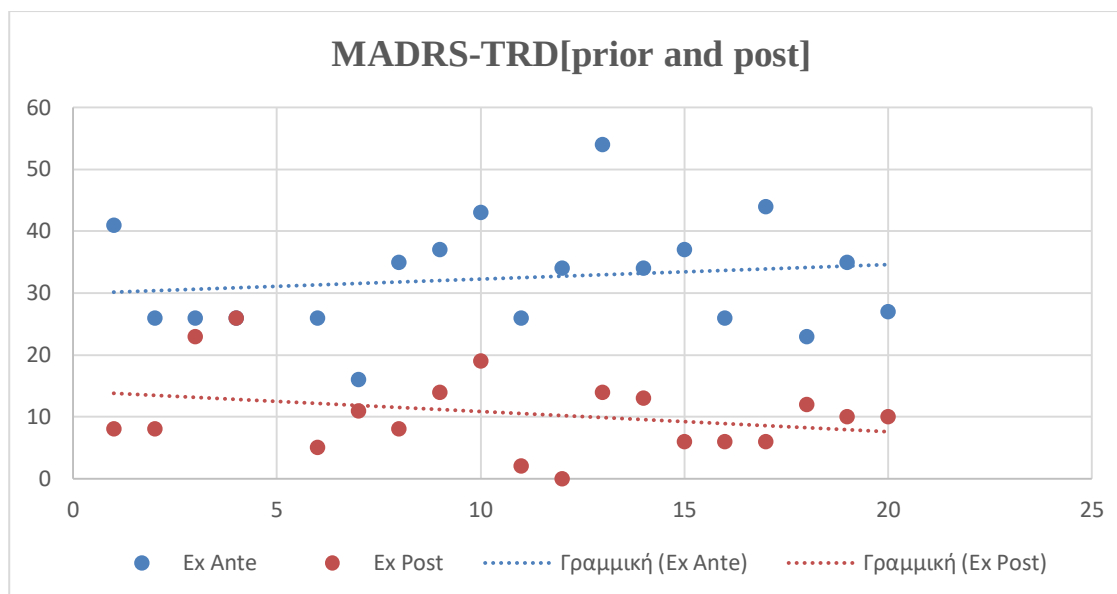
Διάγραμμα κλίμακας MADRS (pre-post) -TRD

Σχήμα 6



CONTROL	MEAN	VAR	STDEV
MADRS1	31.07143	80.22527	8.956856
MADRS2	8	45.38462	6.73681
MADRS_Diff	23.07143	36.84066	6.069651

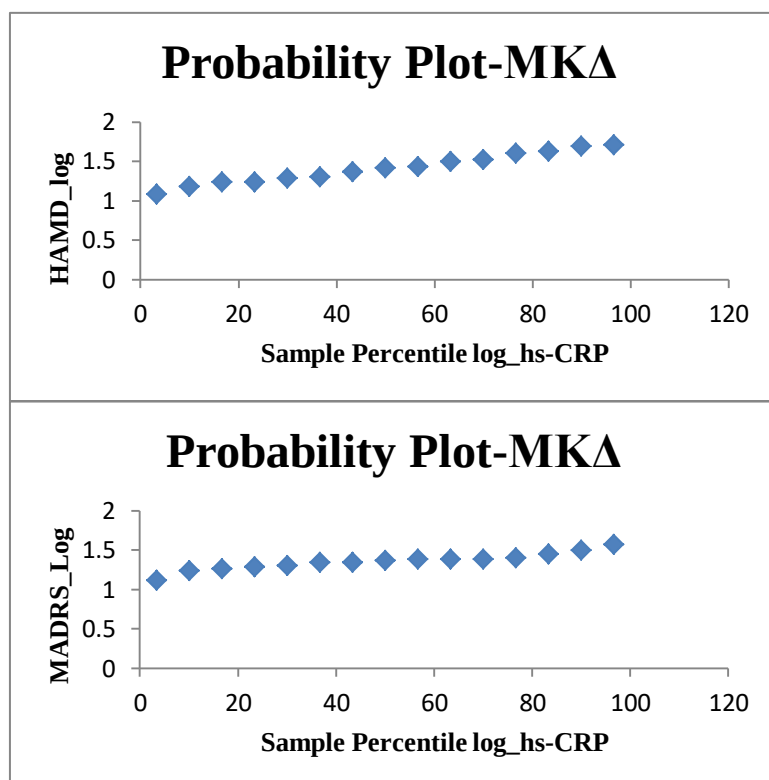
Ραβδόγραμμα κλίμακας MADRS (pre-post) - ΜΚΔ



	MEAN	VAR	STDEV
MADRS1	32.42105	82.25730994	9.069581575
MADRS2	10.57895	44.14619883	6.644260593
MADRS_Diff	21.84211	126.1403509	11.23122215

Ραβδόγραμμα κλίμακας MADRS (pre-post) - TRD

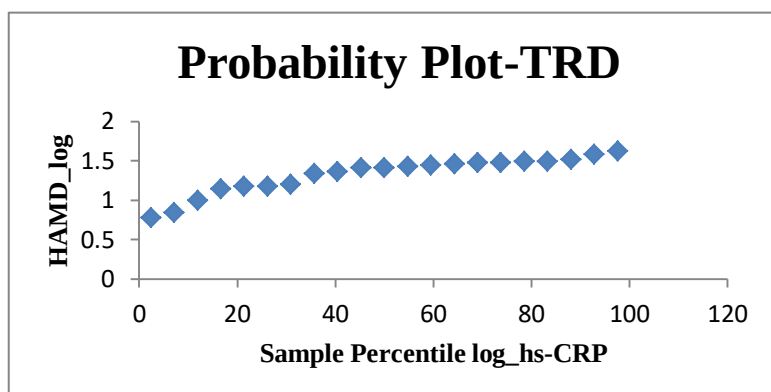
Διάγραμμα 2



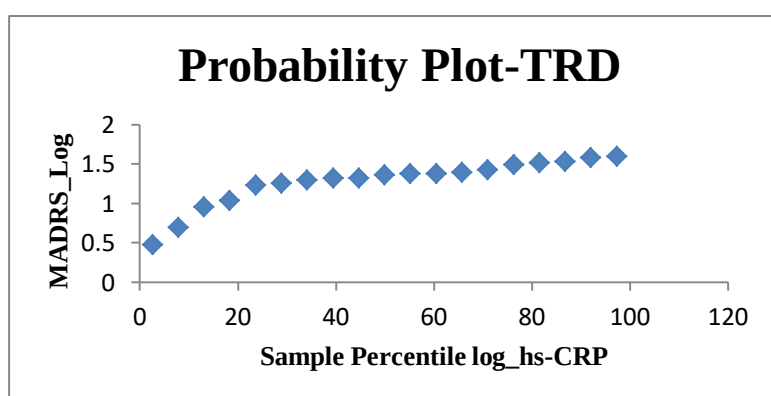
Regression Statistics-HAMD-17	
Multiple R	0.733422292
R S	0.537908259
(Adjusted)R S	0.466479688
Regression Statistics-MADRS	
Multiple R	0.650548348
R S	0.423213153
(Adjusted) R S	0.351784582

Διάγραμμα μεταβολής τιμών hs-CRP
συγκριτικά με HAM-D-17 και MADRS –
MKΔ

Διάγραμμα 3



Regression Statistics-HAMD-17	
Multiple R	0.681003972
R S	0.46376641
(Adjusted) R S	0.41376641
Regression Statistics-MADRS	
Multiple R	0.655770321
R S	0.430034714
(Adjusted) R S	0.374479158



Διάγραμμα μεταβολής τιμών hs-CRP
συνγκριτικά με HAM-D-17 και MADRS –
TRD

Πίνακας 2
HAM-D-17- MKΔ

Regression Statistics					
Multiple R	0.733422292				
R Square	0.537908259				
Adjusted R Square	0.466479688				
Standard Error	1.00026566				
Observations	15				
ANOVA					
	df	SS	MS	F	Significance F
Regression	1	16.30567421	16.30567421	16.29701412	0.001410525
Residual	14	14.00743947	1.000531391		
Total	15	30.31311369			
	Coefficients		Standard Error	t Stat	P-value
Intercept	0		#Δ/Y	#Δ/Y	#Δ/Y
Log	-1.098085446		0.272008274	4.036956047	0.001224114

MADRS- MKΔ

Regression Statistics					
Multiple R	0.650548348				
R Square	0.423213153				
Adjusted R Square	0.351784582				
Standard Error	1.065647395				
Observations	15				
ANOVA					
	df	SS	MS	F	Significance F
Regression	1	11.66538025	11.66538025	10.27239816	0.00690007
Residual	14	15.89846118	1.13560437		
Total	15	27.56384143			
	Coefficients		Standard Error	t Stat	P-value
Intercept	0		#Δ/Y	#Δ/Y	#Δ/Y
Log	-0.365834644		0.114142901	-3.205058216	0.006356275

Στατιστικές αναλύσεις δεδομένων τιμών της hs-CRP - MKΔ

Πίνακας 3
HAM-D-17-TRD

Regression Statistics					
Multiple R	0.681003972				
R Square	0.46376641				
Adjusted R Square	0.41376641				
Standard Error	1.009917222				
Observations	21				
ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	17.64195975	17.64195975	17.29717864	0.000532926
Residual	20	20.39865589	1.019932794		
Total	21	38.04061564			
	<i>Coefficients</i>		<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	0		#Δ/Y	#Δ/Y	#Δ/Y
Log	-0.934349916		0.224658014	-4.158987694	0.000485074

MADRS-TRD

Regression Statistics					
Multiple R	0.655770321				
R Square	0.430034714				
Adjusted R Square	0.374479158				
Standard Error	1.015933772				
Observations	19				
ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	14.01710765	14.01710765	13.58087069	0.001835801
Residual	18	18.57818571	1.032121428		
Total	19	32.59529336			
	<i>Coefficients</i>		<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	0		#Δ/Y	#Δ/Y	#Δ/Y
Log	-1.004599637		0.272602108	-3.685223289	0.001693481

Στατιστικές αναλύσεις δεδομένων τιμών της hs-CRP - TRD

Πίνακας 4

ΜΚΔ					
Συμμετέχοντες	HAM-D-17 (.../54)(πριν)	HAM-D-17 (.../54) (μετά)		hs-CRP (mg/l) (πριν) (...)	hs-CRP (mg/l)(μετά)
X1	44	4		0.6	0.4
X2	37	20		0.2	0.2
X3	37	4		0.4	0.3
X4	28	1		1.6	0.3
X5	54	8		0.2	0.2
X6	26	26		0.1	0.1
X7	48	06		1.4	2.4
X8	35	4		0	0
X9	54	36		0.2	0.1
X10	45	25		0.6	0.2
X11	26	11		0.1	0.2
X12	28	02		0.3	0.1
X13	54	03		12.5	0.7
X14	38	15		0.7	0.5
X15	33	16		0.4	0.1
X16	35	12		0.54	0.54
X17	34	14		0.12	0.11
X18	54	22		0.6	0.3

ΜΚΔ					
Συμμετέχοντες	MADRS (.../60)(πριν)	MADRS (.../60)(μετά)		hs-CRP (mg/l) (πριν)	hs-CRP (mg/l)(μετά)
X1	26	1		0.6	0.4
X2	38	20		0.2	0.2
X3	39	20		0.4	0.3
X4	23	1		1.6	0.3
X5	30	8		0.2	0.2
X6	26	3		0.1	0.1
X7	34	3		1.4	2.4
X8	30	6		0	0
X9	54	17		0.2	0.1
X10	24	4		0.6	0.2
X11	19	6		0.1	0.2
X12	25	1		0.3	0.1
X13	26	2		12.5	0.7
X14	38	10		0.7	0.5
X15	28	11		0.4	0.1
X16	26	9		0.54	0.54
X17	32	12		0.12	0.11
X18	30	8		0.6	0.3

Πίνακες μεταβολών κλιμάκων και τιμών hs-CRP (αναλυτικά) - ΜΚΔ

Πίνακας 5

TRD					
Συμμετέχοντες	HAM-D-17 (.../54)(πριν)	HAM-D-17 (.../54)(μετά)		hs-CRP (mg/l) (πριν)	hs-CRP (mg/l)(μετά)
X1	50	12		0.2	0.5
X2	35	20		0.1	0.2
X3	25	19		0.1	0
X4	25	25		1.1	2.7
X5	21	5		0.1	0.8
X6	17	3		0.1	0.5
X7	39	10		0.4	0.5
X8	39	13		0.1	0.3
X9	48	26		0.2	0.1
X10	47	16		0.2	0.4
X11	34	11		0.1	0.4
X12	33	2		0.7	0.4
X13	29	1		0.1	0.4
X14	32	2		0	0.1
X15	54	26		0	0.1
X16	39	13		0.4	0.6
X17	52	10		0.1	0.2
X18	25	10		0.3	0.2
X19	41	14		0.2	0
X20	27	17		0.02	0.03

X21	49	16		0.1	0.1
X22	50	12		0.1	0.1
X23	26	4		0.3	0.2
X24	34	15		0.2	0.2
X25	27	16		0.4	0.2

TRD					
Συμμετέχοντες	MADRS (.../60) (πριν)	MADRS (.../60)(μετά)		hs-CRP (mg/l) (πριν)	hs-CRP (mg/l)(μετά)
X1	41	8		0.2	0.5
X2	26	8		0.1	0.2
X3	26	23		0.1	0
X4	26	26		1.1	2.7
X5	26	5		0.1	0.8
X6	16	11		0.1	0.5
X7	35	8		0.4	0.5
X8	37	14		0.1	0.3
X9	43	19		0.2	0.1
X10	26	2		0.2	0.4
X11	34	0		0.1	0.4
X12	54	14		0.7	0.4
X13	34	13		0.1	0.4
X14	37	6		0	0.1
X15	26	6		0	0.1
X16	44	6		0.4	0.6
X17	23	12		0.1	0.2
X18	35	10		0.3	0.2
X19	27	10		0.2	0
X20	44	10		0.02	0.03
X21	35	10		0.1	0.1
X22	37	10		0.1	0.1
X23	24	8		0.3	0.2
X24	25	4		0.2	0.2
X25	26	8		0.2	0.1

Πίνακες μεταβολών κλιμάκων και τιμών hs-CRP (αναλυτικά) - ΜΚΔ

11.2. Κλίμακες

Hamilton Rating Scale for Depression

ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ HAM-D :

ΠΡΟΣΟΧΗ - Χρήση μόνο από ιατρούς και ειδικούς ψυχικής Υγείας. Το τεστ αυτό ΔΕΝ είναι για χρήση από τους ίδιους τους ασθενείς

Η συμπλήρωση του τεστ γίνεται από τον ίδιο τον ιατρό κατά την διάρκεια της συνέντευξης σε συνάρτηση με την κλινική εξέταση του ασθενούς, που πραγματοποιείται ταυτόχρονα.

Η συμπλήρωση της κλίμακας , παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες και απαιτεί ιδιαίτερη κλινική εξάσκηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η αξιοπιστία της κλίμακας να εξαρτάται ιδιαίτερα από αυτόν που βαθμολογεί, ενώ η χρήση της κλίμακας από άπειρους κλινικούς είναι πιθανό να οδηγήσει σε λανθασμένες εκτιμήσεις. (Ας σημειωθεί εδώ ότι η κλίμακα δεν είναι διαγνωστικό εργαλείο αλλά εργαλείο εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου).

Οδηγίες: Για κάθε ερώτηση, επιλέξτε τον αριθμό εκείνο που αντιπροσωπεύει καλύτερα τον/την ασθενή κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας

01. Καταθλιπτική διάθεση (κατήφεια, απαισιοδοξία, λύπη, απελπισία, τάση να κλαίει)

0 δεν υπάρχουν

1 φανερώνονται μόνο με σχετικές ερωτήσεις

2 αναφέρεται σε αυτά χωρίς να ερωτηθεί – κλαίει κάπου-κάπου

3 φανερώνει αυτά τα αισθήματα όχι λεκτικά αλλά με την έκφραση του προσώπου, την ομιλία κ.τ.λ. - κλαίει συχνά

4 υπερβολικά συμπτώματα

02. Αισθήματα ενοχής

0 δεν υπάρχουν

1 αυτομορφή, αισθάνεται ότι έχει απογοητεύσει τους ανθρώπους

2 ιδέες ενοχής

3 η παρούσα αρρώστια είναι μία τιμωρία

4 ψευδαισθήσεις ενοχής (ακούει φωνές που τον κατηγορούν, ή τον καταγγέλουν, ή και βιώνει απειλικές οπτικές ψευδαισθήσεις)

03. Τάση αυτοκτονίας

0 δεν υπάρχει

1 αισθάνεται ότι η ζωή δεν αξίζει

2 εύχεται να είχε πεθάνει

3 ιδέες αυτοκτονίας

4 απόπειρες αυτοκτονίας

04. Αρχική αϋπνία

0 δεν υπάρχει δυσκολία να τον πάρει ο ύπνος

1 παραπονείται για δυσκολία κάπου-κάπου

2 παραπονείται για δυσκολία να τον πάρει το βράδυ ο ύπνος

05. Ενδιάμεση αϋπνία

0 όχι δυσκολία

1 ο ασθενής είναι ανήσυχος και ταραγμένος κατά τη διάρκεια της νύχτας

2 ξυπνάει κατά τη διάρκεια της νύχτας

06. Όψιμη αϋπνία

0 όχι δυσκολία

1 ξυπνάει πολύ νωρίς το πρωί αλλά ξανακοιμάται

2 ξυπνάει πολύ νωρίς το πρωί αλλά δεν μπορεί να ξανακοιμηθεί

07. Εργασία και ενδιαφέροντα

0 όχι δυσκολία

1 αίσθημα ανικανότητας, κόπωση ή αδυναμία σε δραστηριότητες, την εργασία ή τα χόμπι

2 απώλεια του ενδιαφέροντος για δραστηριότητα, εργασία ή χόμπι ή ακεφιά, αναποφασιστικότητα και αμφιταλάντευση (αισθάνεται σαν να πρέπει να πιέσει τον εαυτό του για εργασία ή δραστηριότητες)

3 περιορισμένες κοινωνικές δραστηριότητες, μειωμένη παραγωγικότητα, μείωση του πραγματικού χρόνου που ξοδεύει σε δραστηριότητες (στο νοσοκομείο βαθμολογείστε με 3 όταν ο ασθενής δε

δαπανά τουλάχιστον 3 ώρες την ημέρα σε δραστηριότητες του νοσοκομείου ή σε χόμπι, πέρα από τις αγγαρείες στο τμήμα)

4 έπαψε να εργάζεται εξαιτίας της νόσου του (στο νοσοκομείο βαθμολογείτε με 4 όταν ο ασθενής δεν απασχολείται με δραστηριότητες εκτός από αγγαρείες στο τμήμα ή όταν αυτές δεν μπορεί να τις εκτελέσει χωρίς βοήθεια)

08. Επιβράδυνση (βραδύτητα στη σκέψη, την ομιλία και την κινητική συμπεριφορά, απάθεια, εμβροντησία)

0 κανονική ομιλία και σκέψη

1 ελαφρά επιβράδυνση κατά την εξέταση

2 σαφής επιβράδυνση κατά την εξέταση

3 συνέντευξη προβληματική

4 πλήρης εμβροντησία

09. Κινητική ανησυχία (ανησυχία συνοδευόμενη από άγχος)

0 καθόλου

1 “παίζει” με τα χέρια, τα μαλλιά του κ.τ.λ.

2 Συστρέφει τα χέρια, δαγκώνει τα νύχια, τραβάει τα μαλλιά του, δαγκώνει τα χείλη

10. Ψυχικό άγχος

0 καθόλου

1 αίσθημα έντασης και ευερεθιστικότητα

2 στενοχωρείται για ασήμαντα πράγματα

3 φοβισμένη στάση, φανερή στην όψη και στην ομιλία

4 φόβοι που τους εκφράζει χωρίς να ερωτηθεί

11. Σωματικό άγχος (από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ρέψιμο, δυσπεψία, διάρροια, σπασμοί, τάση για εμετό, κεφαλόπονοι. Από το αναπνευστικό, όπως υπεραερισμός, αναστεναγμοί, ή από το ουρογεννητικό κ.τ.λ.)

0 δεν υπάρχει

1 ήπια

2 μέτριο

3 βαρύ

4 ανίκανος για εργασία

12. Γαστρεντερικά σωματικά συμπτώματα (απώλεια όρεξης, αίσθημα βάρους στο υπογάστριο, δυσκοιλιότητα κ.α.)

1 δεν υπάρχουν

2 ελαφρά συμπτώματα που εμποδίζουν τη δραστηριότητά του 3 μόνιμα συμπτώματα ή συμπτώματα που περιορίζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες

13. Γενικά σωματικά συμπτώματα (αίσθημα βάρους στα άκρα, τη ράχη και το κεφάλι, διάχυτος πονοκέφαλος ή απώλεια ενεργητικότητας και εύκολη κόπωση)

0 δεν υπάρχουν

1 ελαφρά συμπτώματα που όμως δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητά του

2 μόνιμα συμπτώματα ή συμπτώματα που περιορίζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες

14. Γεννητικά συμπτώματα (απώλεια της λίμπιντο ή διαταραχές της εμμηνορρυσίας)

0 δεν υπάρχουν

1 ελαφρά συμπτώματα που δεν επηρεάζουν την δραστηριότητά του

2 μόνιμα συμπτώματα ή συμπτώματα που περιορίζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες

15. Υποχονδριακά συμπτώματα

0 δεν υπάρχουν

1 σωματική ενασχόληση

2 υπεραπασχόληση με τη σωματική του υγεία

3 μεμψίμοιρη στάση γύρω από την σωματική του υγεία

4 υποχονδριακό παραλήρημα

16. Απώλεια βάρους (βαθμολογείται κατά το “Α” στην πρώτη επίσκεψη και κατά το “Β” στις επόμενες)

A. Εκτίμηση με βάση το ιστορικό

0 όχι απώλεια βάρους

1 πιθανή απώλεια βάρους που συνδέεται με την παρούσα νόσο

2 βέβαιη (κατά τον ασθενή) απώλεια βάρους

B. Εκτίμηση από τον ψυχίατρο του τμήματος με ζύγιση του ασθενούς κάθε εβδομάδα

0 απώλεια βάρους μικρότερη από μισό κιλό την εβδομάδα

1 απώλεια βάρους μεγαλύτερη από μισό κιλό την εβδομάδα

2 απώλεια βάρους μεγαλύτερη από ένα κιλό την εβδομάδα

17.Επίγνωση του νοσηρού (εναισθησία) (Η εναισθησία πρέπει να εκτιμηθεί σύμφωνα με την αντίληψη και την μόρφωση του ασθενή)

0 γνωρίζει ότι είναι καταθλιπτικός και άρρωστος

1 γνωρίζει την αρρώστια αλλά αποδίδει την αιτία της σε κακή διατροφή, κλίμα, υπερκόπωση, ίωση, ανάγκη για ανάπαυση κ.ά.

2 αρνείται εντελώς ότι είναι άρρωστος

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΠΛΗΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ MADRS: Η βαθμολόγηση πρέπει να γίνεται κατόπιν συνέντευξης με τον/την ασθενή, αρχίζοντας από γενικές ερωτήσεις με τα συμπτώματα του/της και σε συνέχεια με περισσότερο λεπτομερείς ερωτήσεις, που θα επιτρέψουν μια ακριβέστερη βαθμολόγηση/αξιολόγηση της σοβαρότητας του περιστατικού. Ο αξιολογητής ιατρός πρέπει να αποφασίσει αν η βαθμολογία της κάθε ερώτησης βρίσκεται στην κλίμακα (0, 2, 4, 6) ή μεταξύ των αριθμών αυτών (1, 3, 5) και τότε να αθροίσει και να καταγράψει το σύνολο της βαθμολογίας στο τετραγωνάκι δεξιά της κάθε ερώτησης. Είναι ενδιαφέρον να ενθυμούμεθα ότι μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας καταθλιπτικός ασθενής δεν μπορεί να βαθμολογηθεί στις διάφορες ερωτήσεις της κλίμακας MADRS. Εάν δεν είναι δυνατόν να ληφθούν ξεκάθαρες απαντήσεις από ένα/μία ασθενή, πρέπει να συνεκτιμηθούν όλα εκείνα τα στοιχεία καθώς και οι πληροφορίες από άλλες έγκυρες ιατρικές πηγές και να χρησιμοποιηθούν σαν μια βάση αξιολόγησης μαζί με τη συνήθη κλινική πρακτική και τελικά να γίνει η ανάλογη βαθμολόγηση

Η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται σε σχέση με το πώς ο/η ασθενής αισθάνονταν την περασμένη εβδομάδα.

Κατάλογος αξιολόγησης:

1. Παρατηρούμενη Μελαγχολία
2. Αναφερθείσα Μελαγχολία
3. Εσωτερική Ένταση
4. Μειωμένος Ύπνος
5. Μειωμένη Όρεξη
6. Δυσκολία στη Συγκέντρωση
7. Κόπωση
8. Απώλεια του Συναισθήματος
9. Απαισιόδοξες Ιδέες
10. Σκέψεις αυτοκτονίας

(1). Παρατηρούμενη Μελαγχολία: απελπισία, θλίψη, απόγνωση (σε μεγαλύτερο βαθμό από μία παροδική διαταραχή της διάθεσης) όπως εκφράζεται στην ομιλία, στην έκφραση του προσώπου και στη στάση.

Βαθμολογείστε ανάλογα με το βάθος και την αδυναμία για ανύψωση του θυμικού.

0. Όχι μελαγχολία

- 1.
2. Φαίνεται απελπισμένος αλλά δεν δυσκολεύεται να αποκτήσει το κέφι του
- 3.
4. Τον περισσότερο καιρό φαίνεται λυπημένος και δυστυχισμένος
- 5.
6. Φαίνεται δυστυχισμένος συνεχώς. Εξαιρετικά απελπισμένος.

(2). Αναφερθείσα Μελαγχολία: αναφορές καταθλιπτικής διάθεσης ανεξάρτητα με το αν αυτή εκφράζεται ή όχι με άλλους τρόπους. Εδώ περιλαμβάνονται η απώλεια ικανότητας για ευχαρίστηση, η έλλειψη ελπίδας, η ανημποριά.

Βαθμολογείστε ανάλογα με την ένταση, τη διάρκεια και το βαθμό που η διάθεση αναφέρεται ότι επηρεάζεται από διάφορα γεγονότα.

0. σποραδική θλίψη που σχετίζεται με τις περιστάσεις

- 1.

2. θλιμμένος ή με «πεσμένα» κέφια, αλλά ξαναποκτά το κέφι του χωρίς δυσκολία

3.

4. διάχυτο αίσθημα θλίψης ή κατήφειας. Ακόμη, όμως, η ψυχική διάθεση επηρεάζεται από εξωτερικές καταστάσεις

5.

6. συνεχής ή σταθερή θλίψη, δυστυχία ή απελπισία.

(3). Εσωτερική Ένταση: αισθήματα ακαθόριστης ανησυχίας, ευερεθιστότητα εσωτερικής διέγερσης ή υπερέντασης που φθάνει μέχρι το πανικό, φόβο ή αγωνία.

Βαθμολογείστε ανάλογα με την ένταση, συχνότητα, διάρκεια και το βαθμό της απαιτούμενης καθυσύχασης του ασθενή

0. Πράος. Πρόσκαιρη μόνο εσωτερική ένταση

1.

2. Σποραδικά αισθήματα εκνευρισμού και ακαθόριστης δυσφορίας

3.

4. Συνεχές αίσθημα εσωτερικής έντασης ή πρόσκαιρος πανικός τον οποίο ο ασθενής υπερνικά με δυσκολία

5.

6. Εντονότατος φόβος ή αγωνία. Κατακλυσμιαίος πανικός.

(4). Μειωμένος ύπνος: μειωμένη διάρκεια ύπνου ή λιγότερο βαθύς ύπνος σε σύγκριση με τον τύπο του ύπνου του ίδιου ατόμου όταν ήταν καλά

0. Κοιμάται όπως συνήθως

1.

2. Ελαφρά δυσκολία στο να αποκοιμηθεί ή κοιμάται λιγότερο, έχει ελαφρύ και ακανόνιστο ύπνο

3.

4. Κοιμάται τουλάχιστον 2 ώρες λιγότερο από ότι συνήθως ή έχει διαταραγμένο ύπνο επί 2 ώρες

5.

6. Κοιμάται λιγότερο από 2 ή 3 ώρες

(5). Μειωμένη όρεξη: απώλεια της όρεξης σε σύγκριση με την όρεξη του ίδιου ατόμου όταν ήταν καλά.

Βαθμολογείστε ανάλογα με την απώλεια της επιθυμίας για λήψη φαγητού ή την ανάγκη πίεσης για φαγητό.

0. Φυσιολογική ή αυξημένη όρεξη

1.

2. Ελαφρώς ελαττωμένη όρεξη

3.

4. Δεν έχει καθόλου όρεξη. Το φαγητό του (της) φαίνεται άγευστο.

5.

6. Πρέπει να πεισθεί και να ενθαρρυνθεί για να φάει έστω και μία μπουκιά

(6). Δυσκολία στη συγκέντρωση: δυσκολία στο να συγκροτήσει κάποιος τις σκέψεις του που φθάνει μέχρι την πλήρη αδυναμία λόγω έλλειψης συγκεντρώσεως

Βαθμολογείστε ανάλογα με τη βαρύτητα, τη συχνότητα και το βαθμό της προκύπτουσας αδυναμίας 0. Καμία δυσκολία

1.

2. Πότε – πότε δυσκολεύεται να συγκεντρωθεί

3.

4. Δυσκολεύεται να συγκεντρωθεί και να παρακολουθήσει τη σκέψη του άλλου, με συνέπεια να μην μπορεί να παρακολουθήσει μια συζήτηση ή να διαβάσει

5.

6. Είναι αδύνατο να διαβάσει ή να συνομιλήσει χωρίς να καταβάλλει πολύ μεγάλη προσπάθεια.

(7). Κόπωση: δυσκολία ή καθυστέρηση στην έναρξη και εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων

0. Σχεδόν καμία δυσκολία στο να αρχίσει μια δουλειά. Καμία νωθρότητα.

1.

2. Δυσκολία στο να αρχίσει τις καθημερινές δραστηριότητες

3.

4. Δυσκολία στο να εκτελεί τις συνηθισμένες καθημερινές δραστηριότητες, τις οποίες φέρει σε πέρας με πολύ μεγάλη προσπάθεια

5.

6. Τέλεια κόπωση. Δεν μπορεί να κάνει τίποτε χωρίς βοήθεια

(8). Απώλεια του συναισθήματος: υποκειμενική έκφραση του μειωμένου ενδιαφέροντος για το περιβάλλον ή για δραστηριότητες που προηγουμένως έδιναν ευχαρίστηση. Η μειωμένη ικανότητα αντίδρασης σε καταστάσεις και ανθρώπους με το σωστό συναίσθημα

0. Φυσιολογικό ενδιαφέρον για το περιβάλλον και τους άλλους ανθρώπους

1.

2. Λιγότερη ευχαρίστηση για πράγματα που συνήθως έβρισκε ευχάριστα

3.

4. Απώλεια ενδιαφέροντος για το τι συμβαίνει γύρο του. Απώλεια ενδιαφέροντος για τους φίλους και γνωστούς

5.

6. Έχει την αίσθηση ότι συναισθηματικά είναι παράλυτος, αδυνατεί να νοιώσει θυμό, λύπη ή ευχαρίστηση. Πλήρης ή ακόμη και επώδυνη έλλειψη αισθημάτων για τους στενούς συγγενείς και φίλους

(9). Απαισιόδοξες ιδέες: σκέψεις ενοχής, αυτοϋποτίμησης, αυτομομφής, εξαμάρτησης, τύψεις και καταστροφής

0. Όχι απαισιόδοξες σκέψεις.

1.

2. Αυξομειούμενες ιδέες αποτυχίας, αυτομομφής και αυτοϋποτίμησης.

3.

4. Συνεχής αυτοκατηγορίες ή σαφώς καθοριζόμενες αλλά ακόμη λογικές ιδέες για αμαρτήματα και ενοχές. Συνεχώς αυξανόμενη απαισιοδοξία για το μέλλον.

5.

6. Παραλήρημα καταστροφής, τύψεις ή μη λύτρωσης από τις τύψεις. Αυτοκατηγορίες που είναι παράλογες και αμετάβλητες.

(10). Σκέψεις αυτοκτονίας: δεν αξίζει να ζει κανείς, ένας φυσικός θάνατος θα ήταν ευπρόσδεκτος, σκέψεις αυτοκτονίας και προετοιμασία για απόπειρα. Οι απόπειρες αυτοκτονίας αυτές καθ' αυτές δεν θα πρέπει να επηρεάσουν τη βαθμολογία.

0. Χαίρεται τη ζωή και την αποδέχεται όπως είναι.

1.

2. Έχει κουραστεί από τη ζωή. Φευγαλέες μόνο σκέψεις αυτοκτονίας

3.

4. Θα ήταν καλύτερα να πέθαινε. Οι σκέψεις αυτοκτονίας είναι συχνές και η αυτοκτονία θεωρείται σαν μια πιθανή λύση, χωρίς ειδικά σχέδια ή πρόθεση

5.

6. Συγκεκριμένα σχέδια για απόπειρα αυτοκτονίας, όταν θα του/της δοθεί η ευκαιρία. Ενεργητική προετοιμασία για απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνολική Βαθμολογία

References Montgomery S, Asberg M, Jornestedt L, et al, "Reliability of the CPRS Between the Disciplines of Psychiatry, General Practice, Nursing, and Psychology in Depressed Patients", Acta Psychiatr Scand Suppl, 1978, 271:29-32,

Montgomery SA and Asberg M, "A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change", Br J Psychiatry, 1979, 134:382-9.

Copyright

The Royal College of Psychiatrists

The British Journal of Psychiatry

17 Belgrave Square, SW1X 8PG

11.3. Έντυπο συγκατάθεσης συμμετεχόντων

Δήλωση συγκατάθεσης Ασθενή Ύστερα από πληροφόρηση/...../2019

Τίτλος Πρωτοκόλλου «Μείζων καταθλιπτική διαταραχή και hs-CRP – συγκριτική μελέτη αποκρινόμενης και μη ΜΚΔ σε αντικαταθλιπτικά φάρμακα και συσχέτιση με φλεγμονώδεις δείκτες»

Ονοματεπώνυμο Ασθενούς:.....

Ο/Η κάτωθι
υπογεγραμμένος/η.....

... μετά από ενημέρωση από Νοσηλεύτρια-ερευνήτρια, συγκατατίθεμαι να συμμετάσχω στην παραπάνω μελέτη που αφορά στην πορεία της νόσου μου και να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα για ερευνητικούς λόγους, με την ελπίδα να προσφέρουν χρήσιμα επιστημονικά συμπεράσματα και υπο την προϋπόθεση να διασφαλίζονται απόλυτα τα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα και να τηρούνται οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας. Γνωρίζω πως πρόκειται για ερευνητικό πρωτόκολλο, οι λεπτομέρειες του οποίου μου εξηγήθηκαν από τον ερευνητή και πως η συμμετοχή μου στη μελέτη είναι ηθελημένη και μπορώ να διακόψω τη συμμετοχή μου σε αυτή οποιαδήποτε χρονική στιγμή χωρίς κάποια προκατάληψη ή ποινή εναντίον μου.

Ο/Η υπογραφών/-ούσα

Ο Ερευνητής

.....

.....

.....

.....

Προστασία των προσωπικών δεδομένων

Στο πλαίσιο της διεξαγωγής της παρούσας δοκιμής, θα χρειαστεί να παραχωρηθούν κωδικοποιημένα ιατρικές πληροφορίες και δεδομένα υγείας που αφορούν στους ίδιους τους ασθενείς σε άλλα φυσικά πρόσωπα (προσωπικό), εκτός του γιατρού της δοκιμής. Η παρούσα Δήλωση εξηγεί πώς θα χρησιμοποιηθούν κωδικοποιημένα οι προσωπικές πληροφορίες της υγείας των ασθενών και σε ποιον θα μεταβιβαστούν («γνωστοποιηθούν») γι' αυτή την ερευνητική δοκιμή. Περιγράφει επίσης τα δικαιώματα περί απορρήτου, καθώς και το δικαίωμά τους να λάβουν γνώση των προσωπικών δεδομένων για την υγεία τους.

Ο υπεύθυνος γιατρός και προσωπικό θα διαχειριστούν τα προσωπικά δεδομένα που αφορούν στην υγεία των ασθενών με εχεμύθεια. Τα προσωπικά δεδομένα σχετικά με την υγεία θα αποθηκευτούν σε βάσεις δεδομένων περιορισμένης πρόσβασης. Οι πληροφορίες για την υγεία των ασθενών θα χρησιμοποιηθούν και κοινοποιηθούν σύμφωνα με την εκάστοτε εθνική και κοινοτική νομοθεσία και τη συνημμένη στο παρόν έγγραφο «Δήλωση Συγκατάθεσης Ασθενή Ύστερα Από Πληροφόρηση». Η πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες είναι περιορισμένη και πραγματοποιείται, όπως υποδεικνύεται στο παρόν έγγραφο. Λαμβάνονται μέτρα προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος να γίνει κακή χρήση των προσωπικών πληροφοριών των ασθενών ή να έχουν πρόσβαση σε αυτές μη εξουσιοδοτημένα άτομα. Ωστόσο, αυτοί οι κίνδυνοι δεν μπορούν να εξαλειφθούν.

Τα προσωπικά δεδομένα που θα συλλεχθούν στο πλαίσιο της δοκιμής και θα καταχωρηθούν χωρίς το όνομα των ασθενών (κωδικοποιημένα) στη βάση δεδομένων της δοκιμής στο χορηγό, θα χρησιμοποιηθούν ερευνητικούς σκοπούς. Στην παρούσα δοκιμή, οι αποδέκτες των προσωπικών δεδομένων αφορούν σε Κεντρικό Εργαστήριο ανάλυσης δειγμάτων.

Η οποιαδήποτε μελλοντική χρήση, τόσο των δεδομένων όσο και των βιολογικών δειγμάτων, εφόσον συμφωνούν οι ασθενείς, θα αφορούν και πάλι σε παρεμφερή επιστημονικό σκοπό και θα γίνουν μόνο με την έγκριση των Αρμόδιων Αρχών.

Τα επιστημονικά συμπεράσματα που θα προκύψουν από την δοκιμή, οι οποιεσδήποτε ανακοινώσεις σε συνέδρια και δημοσιεύσεις θα είναι συγκεντρωτικά από όλους τους συμμετέχοντες στη δοκιμή και δεν θα αποκαλύπτεται η ταυτότητά τους.

Οι ασθενείς έχουν δικαίωμα να γνωρίζουν, να επαληθεύουν και να λάβουν αντίγραφο των προσωπικών δεδομένων για την υγεία τους που σχετίζονται με την ερευνητική δοκιμή, για όσο καιρό αυτές οι πληροφορίες τηρούνται από τον γιατρό της δοκιμής ή την ερευνητική ομάδα. Εάν οι πληροφορίες είναι ανακριβείς ή ελλιπείς, έχουν το δικαίωμα να ζητήσουν τη διόρθωσή τους, την συμπλήρωσή τους, καθώς και εφόσον συντρέχουν οι προϋποθέσεις του νόμου, να ζητήσουν τη διαγραφή τους, τον περιορισμό της επεξεργασίας, να εναντιωθούν στην επεξεργασία, αλλά και να ζητήσουν την μεταφορά των δεδομένων σε άλλο φυσικό ή νομικό πρόσωπο, σε αναγνώσιμο από μηχανήματα μορφότυπο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις (φορητότητα). Ωστόσο, προκειμένου να διασφαλιστεί η επιστημονική εγκυρότητα της δοκιμής, ορισμένες από τις ιατρικές πληροφορίες και δεδομένα της υγείας τους, ενδεχομένως να μην είναι διαθέσιμα, παρά μόνο μετά το τέλος της δοκιμής στο βαθμό που επιτρέπεται από τον επιδιωκόμενο βαθμό της δοκιμής.

Μπορούν οι ασθενείς να ανακαλέσουν την εξουσιοδότησή τους οποιαδήποτε χρονική στιγμή, δίνοντας έγγραφη ειδοποίηση στον γιατρό της δοκιμής. Αν ανακαλέσουν την εξουσιοδότησή τους, ο γιατρός και το προσωπικό της δοκιμής θα σταματήσουν να χρησιμοποιούν ή να γνωστοποιούν τις προσωπικές πληροφορίες για την υγεία τους σε σχέση με τη δοκιμή, εκτός εάν χρειαστεί να χρησιμοποιηθούν για τη διασφάλιση της επιστημονικής εγκυρότητας της δοκιμής, γεγονός για το οποίο θα ενημερωθούν οι ασθενείς.

Εάν οι ασθενείς έχουν οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χρήση, την επεξεργασία ή την διαχείριση των δεδομένων από το νοσοκομείο όπου διεξάγεται η παρούσα δοκιμή στην οποία θα συμμετέχουν, παρακαλούνται να επικοινωνήσουν με τον υπεύθυνο για την προστασία των δεδομένων τους.

Εάν δεν μείνουν ικανοποιημένοι οι ασθενείς με την ανταπόκρισή του ή θεωρούν ότι η επεξεργασία των δεδομένων δεν είναι σε συμφωνία με τα οριζόμενα στη νομοθεσία, μπορούν να υποβάλουν καταγγελία προς την Αρμόδια Αρχή:

Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (ΑΠΔΠΧ)

Κηφισίας 1-3,

Αθήνα, 115 23

Email: contact@dpa.gr

Τηλ: 210 6475600

.

